

Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Fast-track Konzepte in der Chirurgie:
Untersuchungen zur Sicherheit und Effizienz
am Beispiel der Lebertransplantation**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Roland Hoffmeister
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Glanemann
2. Prof. Dr. med. J.-M. Langrehr
3. Prof. Dr. med. U. Kaisers

Datum der Promotion: 18. September 2009

Widmung

Meinem Großvater, Dr. Fritz B., in Erinnerung gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	6
1.1	Entwicklung des Fast tracking in der Medizin.....	6
1.1.1	Prägung des Begriffes „Fast tracking“.....	6
1.2	Das Konzept des Fast tracking.....	7
1.2.1	Allgemein.....	7
1.2.2	Elemente des Fast-track Konzepts.....	8
1.3	Fast tracking in der operativen Medizin.....	13
1.3.1	Viszeralchirurgie.....	13
1.3.2	Thorax- und Herzchirurgie.....	16
1.3.3	Gefäßchirurgie.....	18
1.3.4	Neurochirurgie.....	20
1.3.5	Urologie.....	21
1.3.6	Gynäkologie.....	22
1.3.7	Orthopädie.....	23
1.4	Fast tracking bei Lebertransplantation.....	24
2	<i>Fragestellung</i>	26
3	<i>Patienten und Methoden</i>	28
3.1	Patientenkollektiv.....	28
3.2	Anästhesie.....	29
3.3	Operation: Orthotope Lebertransplantation (oLT).....	30
3.3.1	Indikation.....	30
3.3.2	Operationstechnik.....	30
3.4	Postoperatives Management.....	32
3.5	Statistische Methoden.....	34
4	<i>Ergebnisse</i>	35
4.1	Postoperative Beatmung.....	35
4.2	Empfängerdaten.....	38
4.2.1	Alter der LTx-Patienten.....	38
4.2.2	Geschlecht der LTx-Patienten.....	38
4.2.3	Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation (oLT).....	38
4.2.4	Einteilung des Stadiums der Leberzirrhose.....	42
4.3	Transplantat- und Organspenderdaten.....	43
4.3.1	Angaben zum Organspender.....	43
4.3.2	Angaben zum Transplantat.....	44
4.4	Operationsdaten.....	46
4.4.1	Operationsdauer.....	46
4.4.2	Bluttransfusionen.....	46
4.4.3	Kalte Ischämiezeit.....	48
4.4.4	Venovenöser Bypass.....	48
4.5	Reintubation und Tracheotomie.....	49
4.5.1	Inzidenz der Reintubation.....	49
4.5.2	Indikationen zur Reintubation.....	50
4.5.3	Tracheotomie.....	53
4.6	Patientenüberleben.....	55

5	<i>Diskussion</i>	56
5.1	Die sofortige Extubation nach einer Lebertransplantation (LTx) im Vergleich zur postoperativen Beatmung.....	56
5.1.1	Vorteile der postoperativen Beatmung nach LTx.....	56
5.1.2	Nachteile der postoperativen Beatmung nach LTx.....	57
5.1.3	Die sofortige Extubation nach LTx.....	58
5.2	Hypothesen zu Risikofaktoren, die mit postoperativer Beatmung auf der Intensivstation assoziiert sind.....	59
5.2.1	Risikofaktor: Child C.....	59
5.2.2	Risikofaktor: Akutes Leberversagen (ALV).....	60
5.2.3	Risikofaktor: Retransplantation.....	60
5.2.4	Risikofaktor: Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK).....	61
5.3	Die sofortige postoperative Extubation und Reintubations-/Tracheotomieraten?.....	64
5.4	Patientenüberleben.....	66
5.5	Einschränkungen und Fehlerquellen.....	67
5.6	Schlussfolgerung.....	68
6	<i>Zusammenfassung</i>	71
	<i>Literaturverzeichnis</i>	74
	<i>Anhang</i>	90
	<i>Danksagung</i>	92
	<i>Lebenslauf</i>	93
	<i>Veröffentlichungen</i>	94
	<i>Eigenständigkeitserklärung</i>	95

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Entwicklung des Fast tracking in der Medizin

1.1.1 Prägung des Begriffes „Fast tracking“

Fast tracking (engl. „schnelle Schiene“, sinngemäß auch Schnellspur) ist ein Verfahren um Prozesse zu beschleunigen und ökonomischer zu gestalten, wie beispielsweise in Handelsunternehmen (Fast Track Trade) oder in der Industrie.

Die ersten Fast tracking Modelle in der Medizin wurden erstmalig in der Herzchirurgie und bei ambulanten Operationen eingeführt [1,2]. Ende der 1990er Jahre stellte dann Prof. Hendrik Kehlet das sogenannte „multimodale Konzept zur Kontrolle der postoperativen Pathophysiologie und Rehabilitation“ vor [3]. Nach Kehlet ist der Schlüsselfaktor zur Pathogenese von postoperativer Morbidität, die traumatisch induzierten endokrinen metabolischen Veränderungen und die Aktivierung von biologischen Kaskadesystemen [3].

Der optimale Umgang mit dieser chirurgischen Stressantwort kann nur durch eine interdisziplinäre Kooperation von Chirurgen, Anästhesisten, Physiotherapeuten und Pflegekräften mit Hilfe verschiedener multimodaler Techniken erreicht werden [3]. Somit liegt bei der Fast-Track Chirurgie immer die Betonung auf der Kombination einzelner Elemente der perioperativen Betreuung, die erst im Zusammenspiel zu einem effektiven Behandlungsregime werden [4].

Ziel der Fast-track Chirurgie ist es, physiologischen und psychologischen Stress, der durch die Operation entsteht, zu reduzieren und assoziierte potentielle Komplikationen zu minimieren [5], so dass der Patient schneller wieder in seinen normalen Tagesablauf zurückkehren kann [4].

1.2 Das Konzept des Fast tracking

1.2.1 Allgemein

Durch Fortschritte in der Operationstechnik, der Anästhesie, sowie des perioperativen Managements konnte bei großen chirurgischen Eingriffen die Morbidität und Mortalität deutlich reduziert werden. Jedoch sind diese Weiterentwicklungen häufig mit einer Erhöhung der Behandlungskosten verbunden. Von daher werden seit geraumer Zeit Bemühungen unternommen, diese Kosten zu senken, in dem die Rekonvaleszenz der Patienten optimalen Bedingungen angepasst wird. Als Bezeichnung für diese Methodik hat sich in der Medizin der Begriff „Fast tracking“ beziehungsweise die Bezeichnung „ERAS“ (Enhanced recovery after surgery) durchgesetzt.

Das Konzept des Fast tracking beruht auf einem multimodalen Modell aus prä-, intra- und postoperativen Maßnahmen, die zur Reduzierung der stationären Verweildauer, zur Senkung der Kosten, sowie auch zur Minimierung von Komplikationen und zur Reduzierung der Mortalität eingesetzt werden und konventionelle Behandlungsregime ablösen sollen.

Zunächst wurde „Fast-track“ bei elektiven Kolonresektionen eingesetzt und etabliert. [6]. Prinzipiell scheint Fast tracking jedoch auf alle chirurgischen Disziplinen anwendbar zu sein [7].

1.2.2 Elemente des Fast-track Konzepts

Die Elemente des Fast-tracking in chirurgischen Disziplinen teilen sich nach den Zeitpunkt ihres Einsatzes in drei Abschnitte (präoperativ, intraoperativ, postoperativ) [8].

1.2.2.1 Die präoperativen Elemente

Bei der stationären Aufnahme des Patienten ist bei einem Fast-track Modell in erster Linie die intensive präoperative Aufklärung über den Operationsablauf, die postoperative Behandlung, sowie den erwarteten Zeitraum der Entlassung eine essentielle Grundlage für das Gelingen der beschleunigten Rehabilitation [9,6,4]. Beispielsweise kann nämlich durch eine ausführliche Aufklärung einerseits der Analgetikabedarf nach der Operation und andererseits bei entsprechend prädisponierten Patienten Zustände postoperativer Ängstlichkeit signifikant reduziert werden [8].

Zudem wird dem Patienten eine aktive Rolle [10] mit klar definierten Aufgaben, wie beispielsweise die aktive Mithilfe bei der frühzeitigen Mobilisation im Krankbett [4], zugeteilt.

Im Gegensatz zu traditionellen präoperativen Abläufen, bei denen der Gastrointestinaltrakt vor einer abdominalen Operation stressvoll für den Patienten gereinigt wurde, sollte nach ERAS-Prinzipien die präoperative Darmvorbereitung vermieden und die Nüchternphase auf 6 Stunden für feste und 2 Stunden für flüssige Kost reduziert werden [4,6]. Ebenso sollten eine prophylaktische anxiolytische oder analgetische Medikation vor der Operation nicht mehr durchgeführt werden, da dadurch keine Effekte auf das postoperative Schmerzplateau erzielt werden können [4]. Zusätzlich wird zur Verbesserung der pulmonalen Funktion eine 1-2 monatige Nikotinabstinenz vor den geplanten operativen Eingriff empfohlen [8].

1.2.2.2 Die intraoperativen Elemente

Als Medikation unmittelbar vor dem Beginn der Operation (ca. 30 Minuten vor dem Hautschnitt) hat sich eine einmalige intravenöse Antibiose (single-shot) mit Wirkung im aeroben und anaeroben Keimspektrum bewährt und findet auch in ERAS-Programmen Anwendung [4,8].

Das optimale anästhetische Regime, welches umfangreiche langanhaltend auch postoperativ wirkende Effekte bei der Schmerzbekämpfung besitzt und nach Möglichkeit gezielt stressinduzierte Organe erreicht, scheint die regionale Anästhesie zu sein [8]. So kommen bei Fast-track Konzepten bevorzugt kontinuierliche, vorwiegend thorakale Epiduralkatheter und lokal infiltrative Anästhetika zum Einsatz [8]. Hauptaugenmerk liegt hierbei auf der Blockade von Afferenzen aus dem Operationsgebiet, um somit eine posttraumatische Stressreaktion zu verhindern [6].

Es werden gut steuerbare, kurzwirksame Anästhetika wie Remifentanyl [11] oder Cisatracurium [12] genutzt und nach Möglichkeit längerwirksame Anästhetika (Morphin, Fentanyl) vermieden [4]. Des Weiteren sollte eine opioidsparende Analgesie unter Verwendung von periduralen Schmerzkathetern und Nichtopioidanalgetika erfolgen, ebenso wie ein zusätzliches intraoperatives Monitoring für die Bestimmung der Narkosetiefe [13]. Eine zielorientierte perioperative Volumentherapie soll die intra- und postoperative Normovolämie des Patienten erhalten [4,14], was gleichermaßen wichtig ist, wie die Vermeidung einer intraoperativen Hypothermie durch die Verwendung von Heizdecken und entsprechend temperierten Infusionen [4,8].

Besonders in der Herzchirurgie [9], aber auch in der Transplantationschirurgie [15] hat sich gezeigt, dass eine frühzeitige Extubation unmittelbar nach Abschluß der Operation, sowohl respiratorische Komplikationen reduziert, als auch die kardiovaskuläre Funktion verbessert [9]. Nach White et al. kommt somit dem Team der Anästhesie bei Fast-track Programmen eine Schlüsselrolle zu, denn dieses entscheidet über Prämedikation, Narkotika und Narkosetechnik, ebenso wie über die postoperativ verabreichten adjuvanten Pharmaka zur Optimierung der Organfunktionen [16].

Bei der Wahl des Zugangs zum Operationsgebiet sollten möglichst minimal invasive Techniken verwandt werden. Diese sind in erster Linie minimal invasive Zugänge (Laparoskopie, Thorakoskopie) anstelle offener Operationsverfahren [17,18,19,20,21]. Aber auch eine Minimierung der Schnittführung, wie beispielsweise bei der operativen Versorgung von Aortenaneurysmen [22] oder auch limitierte Sternotomien bei kongenitalen kardiochirurgischen Eingriffen [23] sind Techniken, die zu Fast-track Programmen gehören, denn es stellte sich heraus, dass die Länge der Inzision einen Einfluß auf die postoperative Rekonvaleszenz der Patienten hat [24]. Bei konventionellen bauchchirurgischen Eingriffen, welche laparoskopisch nicht oder nur schwer zugänglich sind, sollte eine transverse Laparotomie gegenüber einer vertikalen bevorzugt werden, da so weniger Schmerzen als auch weniger, vor allem pulmonale, Komplikationen auftreten [25].

1.2.2.3 Die postoperativen Elemente

Um eine zügige postoperative Rehabilitation überhaupt erst zu ermöglichen, ist eine wirksame Schmerztherapie unabdingbar. Wie bereits erwähnt, kommen bei beschleunigten Rehabilitationsverfahren oftmals periphere Anästhesieverfahren zur Anwendung. Vorteilhaft zeigt sich beispielsweise im Falle epiduraler Katheter, die zusätzliche Nutzung zur postoperativen Analgesie. So hat sich die Epiduralanalgesie in Kombination mit oralen nicht-steroidalen Analgetika (NSAID) und lokal infiltrativen Anästhetika bei der postoperativen Schmerzbekämpfung in ERAS-Programmen bewährt [26,8,4].

Im Vergleich zu traditionellen Behandlungsregimen, bei denen die postoperative orale Ernährung strikt limitiert wurde, ist nach modernen Fast-track Methoden zur Wiederherstellung einer normalen Magen-Darm-Funktion der frühe postoperative Kostaufbau ein essentieller Bestandteil [8,4]. Nach einer Metaanalyse von Moore et al. profitieren gerade Hoch-Risiko-Patienten von der frühen enteralen Ernährung und leiden unter signifikant weniger septischen Komplikationen [27]. Jedoch steigt durch die frühe orale Ernährung das Risiko, dass die Patienten unter Übelkeit und Erbrechen leiden, so dass oftmals eine entsprechende antiemetische Therapie erforderlich ist [8,4].

Zur Vermeidung von längerer Immobilität im Krankbett, welche neben Muskelhypotrophie, reduzierter Lungenfunktion und reduzierter Gewebedurchblutung, auch mit einem erhöhten Risiko an thrombembolischen Ereignissen assoziiert ist, sollte eine frühzeitige Mobilisation, unter der Voraussetzung einer optimalen Schmerztherapie und effektiver pflegerischer Betreuung, erfolgen [8,4]. Nasopharyngeale Sonden, transabdominelle Drainagen, sowie transurethrale Katheter sollten im Rahmen einer beschleunigten Rehabilitation so früh wie möglich entfernt werden [6].

Nachdem Erreichen der im Vorfeld mit dem Patienten definierten Entlassungskriterien (optimale Schmerzkontrolle mit oralen Analgetika, Fähigkeit zur Aufnahme von fester Nahrung, eigenständige Mobilität, Wille zur Entlassung) wird der Patient in sein vertrautes Umfeld entlassen [4]. Wichtig ist hierbei festzuhalten, dass bei Fast-track Programmen die Kriterien für die Entlassung sich nicht von denen in traditionellen Systemen unterscheiden, sie werden lediglich klar definiert und früher erreicht [5].

Da Patienten in Fast-track Programmen früher entlassen werden können, benötigen sie auch eine entsprechende ambulante Nachsorge. So sollte ein telefonischer Kontakt regelmäßig innerhalb von 24-48 Stunden nach der Entlassung, sowie eine Wiedervorstellung in der Sprechstunde nach 7-10 Tagen erfolgen, um beispielsweise Nahtmaterial zu entfernen oder histopathologische Befunde zu besprechen [4].

Resümierend ist Fast tracking prinzipiell für alle operativen Eingriffe der Viszeralchirurgie, Thoraxchirurgie, Herzchirurgie, Gefäßchirurgie, Urologie, Gynäkologie, Orthopädie [6,7] und auch bei pädiatrischen Eingriffen [28] geeignet.

1.3 Fast tracking in der operativen Medizin

1.3.1 Viszeralchirurgie

Fast tracking in der Viszeralchirurgie hat vor allem bei elektiven Kolonresektionen positive Ergebnisse erbracht und ist dort am besten etabliert [1]. So konnte die Hospitalisierungszeit der Patienten nach Kolonresektionen von 10-15 Tagen auf 2-5 Tage reduziert werden [29,18,30,31,6], ohne dass die Morbiditätsraten nennenswert anstiegen [31]. In einigen Studien war es sogar möglich mit einem Fast-track Behandlungsregime die Rate von allgemeinen postoperativen Komplikationen zu reduzieren [18,32].

Fast tracking in der Viszeralchirurgie ist häufig mit minimal invasiver Operationstechnik verbunden. Vorteile, die eine solche Technik mit sich bringen kann, zeigten beispielsweise Grewal et al., die laparoskopische Appendektomien bei entsprechend selektierten Patienten ambulant sicher durchführten [20]. Ebenfalls häufig wird die laparoskopische Technik bei Cholezystektomien angewandt, und stellt nach Bueno Lledó et al. den Goldstandard der ambulanten Gallenblasenentfernung dar [19]. Weitere minimal invasive Eingriffe wie die laparoskopische Fundoplicatio bei der gastrointestinalen Refluxerkrankung [33] oder laparoskopische Magenbypass-Operationen (Y-Roux-Gastrojejunostomie) bei adipösen Patienten [34] lassen sich ebenfalls mit hoher Patientenzufriedenheit und geringen Wiederaufnahmeraten sicher durchführen [33,34]. Auch Eingriffe an den Nebenschilddrüsen profitieren von einem minimal invasiven Zugang mit der gezielten Entfernung eines solitären Adenoms, so dass die Exploration der Nebenschilddrüsen bei primären Hyperparathyroidismus für die meisten Patienten als ambulante Operation die Methode der Wahl darstellt [35].

Dieses Prinzip des Vorteils von minimal invasiven Operationstechniken lässt sich jedoch nur bedingt auf die Kolorektalchirurgie übertragen. Einerseits gibt es Autoren, die die Laparoskopie in Kombination mit einer entsprechenden Fast-track Rehabilitation als klar vorteilhaft für den Patienten beschrieben [18,21]. Andererseits konnte in kürzlich veröffentlichten randomisierten Studien von MacKay et al. 2007 und Basse et al. 2005 kein Vorteil der Laparoskopie gegenüber dem offenen chirurgischen Zugang bei der

Kolorektalchirurgie eruiert werden, so dass hier weitere Studien in der Zukunft nötig sein werden, um eine klare Aussage treffen zu können [36,29].

Das Fast-track Prinzip ist jedoch nicht nur gesunden und jungen Patienten vorbehalten, sondern zeigte auch bei komplexer Abdominalchirurgie [37], wie der Chirurgie von Rektumkarzinomen [21,38], der Chirurgie des Pankreas [39], bei Ösophagogastrektomien [40], sowie ileo-kolischen Resektionen bei Morbus Crohn [41], dass das multimodale Konzept der schnellen perioperativen Betreuung auch bei Patienten mit hohem Risiko und hoher Komorbidität sicher und effektiv durchführbar ist. Scharfenberg et al. beobachtete sogar, dass vor allem ältere Patienten, welche naturgemäß unter höherer Komorbidität leiden, von Fast tracking mit epiduraler Analgesie, früher Mobilisation und früher oraler Ernährung profitieren und die postoperative Krankenhausverweildauer und die Rate allgemeiner Komplikationen reduziert werden kann [32]. Ebenso zeigte sich auch bei der operativen Versorgung von inguinalen Hernien, dass diese ambulant unter lokaler Anästhesie, zum Teil auch bei älteren komorbiden Patienten, mit einer niedrigen Komplikationsrate und geringer Rezidivgefahr sicher operiert werden können [42] und routinemäßig bei jedem Patienten ein solcher Eingriff ambulant durchgeführt werden sollte [43].

Weitere Vorteile des Einsatzes von Fast-track Methoden erbrachten Reduzierungen der Schläfrigkeit der Patienten im Sinne eines Fatigue-Syndroms [30,44], schnellere Rehabilitation von Alltagsfähigkeiten [30], eine hohe Patientenzufriedenheit [40], sowie die beschleunigte Wiederherstellung der Darmfunktion mit Verkürzung des Zeitpunktes der ersten Defäkation [39].

Ein weiteres Beispiel der Umsetzung von ERAS-Programmen bei viszeralchirurgischen Eingriffen sind Ösophagektomien, die traditionell mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert sind [51]. Nach Neal et al. konnten mit einem standardisierten Fast tracking Regime bei subtotalen Ösophagektomien (intraoperative Flüssigkeitsrestriktion, frühe Extubation im OP, frühe enterale Ernährung und frühe Entlassung) pulmonale Komplikationen reduziert werden [52]. Ähnlich gute Ergebnisse mit Fast tracking nach Ösophagusresektionen erzielten auch Cerfolio et al., die durch ein multimodales Konzept die Krankenhaus- und ITS-Verweildauer mit exzellenter Patientenzufriedenheit und niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten reduzieren konnten [40].

Jedoch scheint mit der Fast-track Rehabilitation in der Viszeralchirurgie, speziell der Kolonchirurgie, ein höherer postoperativer Aufwand an ambulanter ärztlicher und pflegerischer Nachbetreuung notwendig zu sein [10,6], ebenso wie erhöhte stationäre Wiederaufnahmeraten mit der frühen Entlassung assoziiert sein können [30,31].

Dieses Risiko gesteigerter Wiederaufnahmeraten konnten auch Warren et al. und Ferrante et al. bei ihren Studien zu ambulant durchgeführten Mastektomien bestätigen [45,46]. Jedoch erscheint das Risiko einer frühzeitigen Entlassung im Falle von Mastektomien insgesamt gering zu sein [46], so dass zumindest ein 2-tägiger Krankenhausaufenthalt (vor Drainentfernung) im Gegensatz zum traditionellen Regime (ca. 7 Tage, nach Drainentfernung) klar vorteilhaft für die Patientinnen ist und nach Bundred et al. zu einer besseren Schulterbeweglichkeit mit geringeren Wundschmerz führt [47].

Obwohl die Rekonvaleszenzzeit von ausgewählten Patienten durch Fast tracking verbessert werden kann, sowie frühere Entlassungen möglich sind und die Vorteile dieses Konzeptes klar überwiegen, ist nach einer aktuellen Umfrage unter 385 chirurgischen Kliniken in Deutschland die Implementierung von Fast-track Konzepten in den klinischen Alltag nur teilweise erfolgt [48] und wird sich wahrscheinlich wie vieles Neue nur langsam durchsetzen [49].

1.3.2 Thorax- und Herzchirurgie

Wie in der Abdominalchirurgie sind Fast tracking Mechanismen auch bei großen Eingriffen in der Thoraxchirurgie möglich. So konnten Tovar et al. mit Hilfe konsequenter Patientenaufklärung, multimodaler Analgesie, eines minimal invasiven Zugangs zum Operationsgebiet und einer beschleunigten postoperativen Rehabilitation bei Lungenresektionen die Patienten am ersten postoperativen Tag nach klar festgelegten Kriterien sicher entlassen, ohne dass die Wiederaufnahmerate anstieg [50].

Nachdem schon Anfang der 1990er Jahre erste Protokolle einer beschleunigten Rehabilitation zeigten, dass nach herzchirurgischen Eingriffen lange Hospitalisierungszeiten nicht vor Wiederaufnahmen bewahren und eine schnelle postoperative Rehabilitation der Genesung der Patienten förderlich ist [2], wurden in der Kardiochirurgie, insbesondere der Koronarchirurgie, Fast-track Konzepte etabliert. Diese bestehen aus einer präoperativen Patientenaufklärung, einer frühen Extubation im Operationssaal, einer perioperativen Kortikoid- und prophylaktischen Digitalisgabe, sowie einer beschleunigten postoperativen Rehabilitation mit früher oraler Ernährung, früher Entlassung und routinierter Betreuung des Patienten auch nach der Entlassung mit Einbestellungen in wöchentlichen und monatlichen Abständen [53].

Die frühzeitige Extubation (0-12h postoperativ) stellt in der perioperativen Betreuung von herzchirurgischen Patienten eine Schlüsselmethode dar und ist bei der Mehrheit der Patienten ohne Erhöhung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten sicher durchführbar [54]. Nach aktuellen Erkenntnissen werden in der Regel über 80% der herzchirurgischen Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Operation extubiert: Alhan et al. 81%, Vricella et al. 87,1%, Hemmerling et al. 100% und Oxelbark et al. 100% [55,56,57,58].

Verwendung findet Fast tracking in vielen Bereichen der Herzchirurgie. So konnten Hemmerling et al. jeden Patienten nach einer Aortenklappen-Operation in einem Fast-track Konzept innerhalb von 15 Minuten nach der Operation extubieren, ohne dass Reintubationen im postoperativen Verlauf notwendig waren [57]. Ebenso zeigten Kirkeby-Garstad et al., dass die Rehabilitation mit frühzeitiger Mobilisation nach Aortenklappen-

Operationen sicher durchführbar ist und in einen 13-jährigen Beobachtungszeitraum keine ernststen Komplikationen aufgetreten sind [59].

Gleichermaßen sind Fast-track Protokolle bei kongenitalen Herzerkrankungen verfügbar und mittels minimal invasiver Operationstechniken (limitierter Sternotomie) und früher Extubation sicher und effektiv [23] mit der Senkung von Krankenhausverweildauern und Kosten durchführbar [60]. Ausgewählte Patienten eines breiten Spektrums an kongenitalen Herzerkrankungen genießen vorstationäre Aufnahmen, limitierte Sternotomien, frühe Extubationen unmittelbar nach der OP, wie auch eine sehr frühe Entlassung mit ausgezeichneten Ergebnissen der Überlebens- und Komplikationsraten [56].

Neben der Reduzierung der Verweildauer und der Senkung der postoperativen Komplikationsrate, können weitere Kosten eingespart werden, in dem die Betreuung auf der Intensivstation bei entsprechend selektierten Patienten auf ein Minimum eingeschränkt wird [61,62].

Ähnlich zu den Erkenntnissen in der Viszeralchirurgie profitieren auch in der Herzchirurgie gerade die meisten älteren Patienten (über 70 Jahre) [63] und Hoch-Risiko-Patienten [55] von dem Fast-track Prinzip. So konnte bei einer Studie von Lazar et al. bei koronarchirurgischen Eingriffen mit einem entsprechenden Fast-track Protokoll mehr Operationen bei Hoch-Risiko-Patienten (z.B. Angina pectoris Klasse IV) durchgeführt werden, als nach traditionellen Behandlungskonzepten. Dennoch musste eine Steigerung des ambulanten Betreuungsbedarfs, eine Zunahme der Verlegungen zu erweiterten Einrichtungen und eine Steigerung der Wiederaufnahmerate durch die frühe Entlassung festgestellt werden [64].

Als Einschränkung gilt aber auch beim Fast tracking in der Herz- und Thoraxchirurgie eine entsprechende Selektion der Patienten. Von daher gilt eine besondere Beachtung von Patienten mit einer schlechten Ventrikelfunktion [65,66], nach Re-Operationen [65,66], nach komplexen Operationen mit langer OP-Zeit [65,66,67], nach intraaortalen Ballondilatationen [65,68], mit peripheren Gefäßerkrankungen [65,69], postoperativen Blutungen [66,68], Adipositas [67] und Kreatininerhöhungen [65,67], denn diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für das Versagen von Fast-track Methoden wie der sofortigen postoperativen Extubation.

1.3.3 Gefäßchirurgie

Fast-track Konzepte in der Gefäßchirurgie sind bisher vor allem bei Operationen von abominellen Aortenaneurysmen [22,70,71] und bei Carotis-Thrombendarteriektomien (Carotis-TEA) [72,73,74] validiert worden.

So sehen Fast-track Modelle für die abdominelle Aortenaneurysmaoperationen eine auf 10-15 cm limitierte transperitoneale Schnitfführung, eine Verwendung von speziellen Haken und Gefäßklemmen, eine prophylaktische Metoclopramidgabe, eine Epiduralanalgesie, eine frühzeitige orale Ernährung und frühe Entlassung ab dem 3. postoperativen Tag [22,70], sowie auch eine reduzierte Allgemeinanästhesie in Spontanatmung und ein Verzicht auf nasogastrale Sonden oder Drainagen vor [70]. Ebenso erscheint ein Aufenthalt auf der Intensivstation nicht mehr nötig zu sein [70].

Auf diese Weise können Krankenhausverweildauern und Morbiditätsraten reduziert [22,70] und Kosten gegenüber traditionellen Systemen gespart werden [70].

Als weitere Methode kann die Operation eines Aneurysma auch endovaskulär erfolgen. Es sprechen für die endovaskuläre Versorgung im direkten Vergleich mit einem konventionellen operativen Zugang eine geringere Anzahl von Bluttransfusionen und kürzere Operationszeiten. Demgegenüber ist jedoch die offen-chirurgische Methode mit einem entsprechenden postoperativen Fast-track Management kosteneffizienter und führt zu insgesamt gesteigerten Krankeneinnahmen [71].

Fast tracking bei der Chirurgie der abdominellen Aorta ist eine sichere Methode und scheint für alle Patienten ohne vorhergehende Selektion geeignet zu sein [70]

Zu den häufig durchgeführten gefäßchirurgischen Eingriffen gehört zweifelsohne auch die elektive Carotis-TEA. So verwundert es nicht, dass Fast-track Prinzipien schon frühzeitig ihren Weg in die perioperative Betreuung von Patienten mit stenosierten Halschlagadern gefunden haben. So konnten mit multimodalen Konzepten, bestehend aus präoperativer Patientenaufklärung, regionaler Anästhesie, vorstationärer Aufnahmen und Vermeidung routinemäßiger Intensivstationsaufenthalte, frühe Entlassungen am ersten postoperativen Tag sicher und ohne Anstieg der Wiederaufnahmerate ermöglicht

werden [72,73,74]. Aber auch speziell auf den gefäßchirurgischen Eingriff angepasste Methoden, wie die Vermeidung von stationären Angiographien, welche durch Duplexsonographien oder durch ambulant durchgeführte Angiographien ersetzt wurden [72,73], zeigten sich im Zusammenhang mit anderen Fast-track Methoden als sicher durchführbar und sehr kosteneffizient [72].

1.3.4 Neurochirurgie

Bislang gibt es nur wenige Studien in der Neurochirurgie, die sich mit der Reduktion von Hospitalisierungszeiten beschäftigen. Zum einen zeigten Kelly et al., dass routinierte Eingriffe wie Operationen an den lumbalen Bandscheiben mit Hilfe eines entsprechenden ambulanten Betreuungskonzepts (Sprechstunde) und einer mikrochirurgischen Operationstechnik (Mikrodiskektomie) bei ausgewählten Patienten mit einer geringen Komplikations- und Rezidivgefahr sicher ambulant durchführbar sind [75]. Auf der anderen Seite zeigten Blanshard et al., dass auch komplexe neurochirurgische Eingriffe wie die Entfernung eines intrakraniellen Tumors mittels offener Kraniotomie am wachen Patienten unter strikter Patientenselektion abhängig von der Tumorgroße, des Tumortyps, der Lokalisation des Tumors, des Vorhandenseins eines umgebenden Hirnödems, der OP-Dauer, sowie der intraoperativen Flüssigkeitsadministration, sicher als ambulanter Eingriff durchführbar ist, ohne dass stationäre Wiederaufnahmen notwendig waren [76].

1.3.5 Urologie

Mit Einführung eines klinischen Behandlungspfades mit epiduraler Anästhesie und früher Entlassung nach definierten Kriterien konnten erste Ergebnisse eines Fast-track Konzeptes in der Urologie von Kirsh et al. im Jahre 2000 dargestellt werden [77]. Und zwar konnte durch dieses Konzept bei radikal retropubischen Prostatektomien die überwiegende Mehrheit der Patienten (74,2%) am ersten postoperativen Tag mit geringen Komplikationsraten und unter hoher Patientenzufriedenheit entlassen werden [77]. Ähnlich gute Ergebnisse verzeichneten auch Heinzer et al. mit ihren multimodalen Programm zur Fast-track-Prostatektomie bei offen-chirurgischen Prostataentfernungen [78], sowie auch Gralla et al. bei laparoskopischen Prostatektomien von lokalisierten Prostatakarzinomen, bei denen die Hospitalisierungszeit der Patienten von 6-7 Tagen auf 3-4 Tage verkürzt und postoperative Komplikationsraten reduziert werden konnten [79].

Ebenso wie bei der Prostatachirurgie, ist es auch möglich, beschleunigte Rehabilitationsverfahren bei nierenchirurgischen Eingriffen durchzuführen. So konnten Firoozfard et al. erfolgreich mit einem Fast-track Konzept (Epiduralanalgesie, Frühmobilisierung, frühe orale Ernährung, frühe Entfernung von transurethralen Katheter und Drainagen) bei offenen Nephrektomien die postoperative Verweildauer von 8 auf 4 Tage bei gleichbleibend niedrigen Komplikationsraten senken, ohne das die Wiederaufnahmerate anstieg [80]. Auch Knight et al. konnten mit Fast tracking bei Nephrektomien die Patienten früher oral ernähren und Liegezeiten im Krankenhaus reduzieren [81].

Zur weiteren Optimierung des multimodalen Managements, werden auch seit geraumer Zeit Nephrektomien bei ausgewählten Patienten laparoskopisch durchgeführt, wodurch zum einen ein nur 23-stündiger Aufenthalt im Krankenhaus möglich wird und zum anderen eine exzellente Patientenzufriedenheit erzielt wird, so dass auf diese Weise die Anzahl der Nierenspender in der Studie von Kuo et al. signifikant erhöht werden konnte [82]. Ähnliche Beobachtungen machten Recart et al. in ihrer randomisierten Studie mit einem Fast-track Regime bei laparoskopischen Nephrektomien, bei denen die Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, sowie Schmerz- und Übelkeitsscores reduziert und eine hohe Patientenzufriedenheit erreicht werden konnte [17].

1.3.6 Gynäkologie

Auch in der Gynäkologie ließ man sich von den guten Ergebnissen der multimodalen Rehabilitation nach Kolonresektionen inspirieren. So konnten Marx et al. mit Hilfe eines Fast-track Regimes bei Operationen an Patientinnen mit Ovarialtumoren die Hospitalisierungzeit von 6 auf 4 Tage, sowie das Auftreten von allgemeinen Komplikationen und die Wiederaufnahmerate signifikant senken und so die Rehabilitation beschleunigen [83]. Ebenso konnten Möller et al. mittels eines multimodalen Fast-track Prinzips bei offenen Hysterektomien die Verweildauer im Krankenhaus von 5 auf 2 Tage und bei laparoskopisch-assistierten Hysterektomien von 3 auf 1 Tag reduzieren [84]. Zusätzlich bietet der laparoskopische Zugang auch einen Kostenvorteil (\$7905 ≈ 6.297 EUR [offen] versus \$4891 ≈ 3.896 EUR [laparoskopisch]) [85].

Moderne Rehabilitationsverfahren finden sich auch in der Vaginalchirurgie von Patientinnen mit Uterovaginalprolaps. Es konnte durch standardisierte Anästhesieverfahren, eine optimierte Schmerzkontrolle, frühe orale Ernährung, Aufklärung der Patientinnen über die frühe Entlassung, sowie eine frühe Entfernung von Blasenkathetern und Vaginalpackungen die Verweildauer im Krankenhaus von 4 Tagen (median) auf einen 24-stündigen (median) stationären Aufenthalt mit einer sehr guten Patientenzufriedenheit reduziert werden, ohne dass Wiederaufnahmen notwendig waren [86].

1.3.7 Orthopädie

In einer großangelegten Studie über Hüft- und Kniegelenksarthroplastien von Husted et al. [87,88,89] wurden jeweils drei orthopädische Abteilungen mit der kürzesten Verweildauer und drei Abteilungen mit der längsten Hospitalisierungszeit nach Einsatz von totalen endoprothetischen Hüft- und Kniegelenksprothesen in Dänemark verglichen. Es zeigte sich, dass Abteilungen mit den kürzeren Liegezeiten einen insgesamt geringeren Bettenbedarf hatten und somit sich für diese Kliniken ein ökonomischer Vorteil ergab, bei gleichen oder sogar besseren Patientenüberlebensraten [87]. Zum anderen waren die Patienten mit der schnellen Rehabilitation nicht weniger, als diejenigen Patienten, welche einen längeren Zeitraum postoperativ im Krankenhaus verblieben [88].

Das multimodale Fast-track Konzept von Husted et al. lehnt sich an bewährte Regime der Kolonchirurgie an, in dem eine spezifische Schmerzkontrolle und möglichst frühe Mobilisation unter transparenter Patienteninformationen mit klaren Entlassungskriterien erfolgt [89].

Als wichtiger Bestandteil eines orthopädischen Fast tracking Konzepts bei endoprothetischen Hüft- und Kniegelenksoperationen gilt die frühe stationäre Rehabilitation mit einer konsequenten Schmerztherapie sowie einem umfassenden Programm an physiotherapeutischen Maßnahmen, wodurch kürzere Liegezeiten, geringere Kosten und ein früheres Erreichen von funktionellen Meilensteinen der Mobilität des Patienten ermöglicht werden [90].

Eine weitere moderne Methode eines multimodalen Systems bei der Hüftgelenkendoprothetik ist der minimal invasive Zugang mit einer Limitation der Schnittlänge auf 12 cm, wodurch nach Berry et al. eine schnellere Rehabilitation mit kürzeren Liegezeiten im Krankenhaus ermöglicht und dabei die Operation mit der gleichen Sicherheit und Effektivität wie nach der konventionellen Methode durchführbar ist [91].

1.4 Fast tracking bei Lebertransplantation

Die Implementierung eines multimodalen Fast tracking Modells ist bei der Lebertransplantation nur bedingt möglich. Während die präoperative Aufklärung ebenso wie die präoperative prophylaktische Antibiotikagabe mit Cefuroxim und Metronidazol erfolgt [92,93], sind beim operativen Vorgehen nur wenige Änderungen hinsichtlich eines Fast tracking Konzeptes realisierbar. Zum einen ist der Zugang zum Operationsgebiet bei einer orthotopen Lebertransplantation weder laparoskopisch wie bei partiellen Hepatektomien bei der Lebendspende einer Splitleber [94], noch eine limitierte Schnitfführung wie bei abdominalen Aortenoperationen [22] oder bei der minimal invasiven Hüftgelenksendoprothetik [91] möglich. Jedoch ist aufgrund des relativ hohen Risikos einer Narbenhernie nach Lebertransplantationen, bedingt einerseits durch die Immunsuppression, welche die Wundheilung verschlechtert [95] und andererseits durch die Schnitfführung [96], eine Variation der Inzision möglich, indem der transversale Oberbauchschnitt mit der Mittellinieninzision („Mercedesstern“) durch eine extendierte subcostale Inzision ersetzt werden könnte [97].

Des Weiteren wird heutzutage oftmals die sogenannte „Piggyback“- Technik angewandt, wodurch während der anhepatischen Phase die retrohepatische Vena cava und der cavale Blutfluss erhalten bleibt, indem der hepatovenöse Abfluss mittels einer End-zu-End Anastomose zu einem gemeinsamem „Cuff“ aus den Lebervenen rekonstruiert wird [167]. Auf diese Weise kann auf ein venovenöses Bypass-System verzichtet werden. Durch dieses Verfahren wird die Operationszeit und anhepatische Phase verkürzt, sowie der Transfusionsbedarf und die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation reduziert [167,168,169].

Eine suffiziente Mobilisierung des Patienten bei einem großen chirurgischen Eingriff kann nach Holte und Kehlet nur mit einer kontinuierlichen epiduralen Analgesie erreicht werden [170]. Jedoch ist der Einsatz dieser Technik bei großen leberchirurgischen Operationen umstritten [171], denn das Risiko eines epiduralen Hämatoms ist insbesondere bei Patienten mit einem schlechten Gerinnungsstatus erhöht [172]. Einzelne Fallstudien [173,174] zeigen zwar, dass eine regionale Analgesie bei Lebertransplantationen bei Patienten mit einem normalen Gerinnungsprofil das postoperative Schmerzprofil

verbessert und sicher durchführbar zu sein scheint, jedoch müssen hier noch weitere größere Studien folgen, um einen routinierten Einsatz dieser Technik bei entsprechend selektierten Patienten zu ermöglichen.

Anders verhält es sich bei ERAS-Prinzipien wie der frühzeitigen Entfernung intravenöser Katheter, der frühen enteralen Ernährung über nasogastrale oder nasojejunale Sonden und der intensiven postoperativen Mobilisation und Physiotherapie, die bereits erfolgreich bei Lebertransplantationen eingesetzt werden [92]. Zudem wird ebenfalls die frühe enterale Ernährung mit prä- und probiotischen Kulturen (Laktobazillus, Fiber) mit Reduktion der postoperativen Morbidität durch bakterielle Infektionen erfolgreich durchgeführt, wovon gerade Hoch-Risiko-Patienten profitieren [93]. Auch andere Studien bestätigen einen Vorteil der frühen enteralen gegenüber der parenteralen Ernährung nach Lebertransplantationen, und zwar sowohl zur Reduktion der Morbidität [98] als auch zur Senkung der Kosten (£7 ≈ 9 EUR versus £75 ≈ 92 EUR Kosten pro Patient/Tag) [99].

Nach der primären Hospitalisierung sind im Falle der Lebertransplantation, gleichermaßen wie in Fast tracking Programmen der Kolorektalchirurgie, Nachsorgeprogramme vorhanden. So werden die Patienten zum einen in regelmäßigen Abständen in der ambulanten Sprechstunde vorgestellt, zum anderen 1, 3 und 5 Jahre nach der Transplantation routinemäßig an der Leber biopsiert und jährlich einmal sonographiert [100]

So zeigt sich, dass viele Methoden eines Fast-track Regimes bereits im perioperativen Ablauf einer Lebertransplantation implementiert sind und mit Fast tracking bei Lebertransplantationen im Wesentlichen die sofortige postoperative Extubation gemeint ist [15,101], denn im Gegensatz zu früheren Zeiten, wo postoperative Beatmungszeiten von 24-48 Stunden nach einer Lebertransplantation routinemäßig durchgeführt wurden [102,103], werden heutzutage Patienten in vielen Transplantationszentren nach Möglichkeit sofort im Anschluss an die Operation extubiert [15,101,104].

Kapitel 2

Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, die Durchführbarkeit der sofortigen postoperativen Extubation zu überprüfen. Es sollen die Vor- und Nachteile der Frühextubation im Vergleich zur postoperativen Beatmung nach Lebertransplantationen dargestellt werden und Hypothesen zu möglichen Risikofaktoren, die mit postoperativer Beatmung assoziiert sind, aufgestellt und diskutiert werden.

Dazu wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt: In der Gruppe A befinden sich alle Patienten, die unmittelbar nach der Lebertransplantation im Operationssaal extubiert wurden und in der Gruppe B sind alle Patienten, die intubiert auf die Intensivstation gebracht und dort im weiteren Verlauf extubiert wurden.

Im Detail sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 2.1 Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf ausgewählte Empfängerdaten (Alter, Geschlecht, Indikation, Child-Pugh-Klassifikation, Retransplantationen)?
- 2.2 Unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich spezifischer Operationsdaten (Operationsdauer, Anzahl der intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten und Frischplasmen, kalte Ischämiezeit, Einsatz eines veno-venösen Bypass-Systems)?

- 2.3 Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf ausgewählte Kriterien des Spenderorgans (Konservierungsschaden, postmortale und Lebendorgan-spenden, „Split“- und „Whole“-Organtransplantationen)?
- 2.4 Können durch festgestellte Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Hypothesen zu möglichen Risikofaktoren für die postoperative Beatmung auf der Intensivstation aufgestellt werden?
- 2.5 Unterscheiden sich die beiden Gruppen bezüglich der Inzidenzen von Reintubation und Tracheotomie?
- 2.3 Lassen sich im Vergleich der beiden Gruppen Unterschiede bezüglich des Patientenüberlebens feststellen?

Kapitel 3

Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 1. Januar 1997 bis zum 30. April 2005 wurden 879 Lebertransplantationen an der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, durchgeführt. Davon wurden insgesamt 837 Lebertransplantationen, die an 742 Patienten (Patienten > 14 Jahre alt) erfolgten, retrospektiv analysiert.

Der Stichtag für das Ende des Beobachtungszeitraums war der 30. April 2005. In diesem Betrachtungszeitraum von 3041 Tagen (8,3 Jahren) wurden die klinischen Verläufe hinsichtlich spezifischer Empfängerdaten, Beatmungsparameter, Operationsdaten und Transplantat-/Spenderdaten analysiert.

Zu den Empfängerdaten gehörten Alter, Geschlecht, Operationsindikationen, Child-Pugh-Klassifikation, sowie die Erfassung von Re- und Ersttransplantation. Die Beatmungsdaten schlossen die Dauer der Nachbeatmung, prolongierte postoperative Beatmung über 24 Stunden, die Reintubationsinzidenzen und -indikationen, sowie die Inzidenz der Tracheotomien in die Analyse ein. Die Operationsdaten umfassten die Operationsdauer, die Anzahl der intraoperativen Bluttransfusionen (EK und FFP), die kalte Ischämiezeit und den Einsatz eines venovenösen Bypasses. Zu den untersuchten Transplantatdaten zählten das Spenderalter, der Konservierungsschaden (maximale Asparataminotransferase innerhalb der ersten 72h), die Erfassung „Split“- oder „Whole“-Organtransplantationen und die Art der Spende (postmortal oder Lebendorganspende).

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterschieden. Gruppe A bestand aus Patienten, die sofort nach Abschluß der Operation im Operationssaal extubiert wurden und Gruppe B bestand aus Patienten, die postoperativ beatmet auf die Intensivstation verlegt wurden.

3.2 Anästhesie

Nach der Prämedikation mit Midazolam (1 mg i.v.), erfolgte das Legen eines peripher-venösen Zugangs und das kontinuierliche Monitoring des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Nach einer fünfminütigen Präoxygenierungsphase und unter Gabe von Succinylcholin (1-2 mg/kg i.v.) wurden alle Patienten tracheal intubiert. Die Einleitung der Narkose erfolgte über den peripher-venösen Zugang mit Fentanyl (1-3 µg/kg i.v.), Thiopental (3-5 mg/kg) und Cisatracurium (0,15-0,25 mg/kg). Alle Narkosen wurden als totale intravenöse Anästhesien (TIVA) mit der kontinuierlichen Gabe von Fentanyl, Thiopental und Cisatracurium durchgeführt. Alle Patienten erhielten einen zentralvenösen Zugang (Fa. Arrow, Erding, Deutschland) und einen Swan-Ganz-Katheter (Fa. Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) zur Messung des pulmonalarteriellen Druckes. Die kontinuierliche Messung des Blutdruckes erfolgte über einen arteriellen Zugang (Fa. Vygon, Ecoen, Frankreich), der mittels Seldingertechnik eingebracht wurde. Zur Überwachung der Urinausfuhr wurde ein Katheter in der Blase platziert.

Während der Operation wurden die Patienten in einem volumenkontrollierten Modus mit einem entsprechenden Sauerstoff-Gas-Gemisch (FiO_2 0,4-0,6) beatmet. Nach Abklemmen der Arteria hepatica wurde die kontinuierliche Infusion von Fentanyl gestoppt und die Narkose mit einer niedrig dosierten Thiopentalinfusion aufrechterhalten, welche kurzfristig nach der Reperfusion des Transplantates wieder gesteigert wurde.

Nach Schluss der Peritonealnaht wurde der Beatmungsmodus auf kontrolliert-assistiert gewechselt, so dass eine Spontanatmung dem Patienten ermöglicht wurde. Ab diesem Zeitpunkt wurden keine weiteren Anästhetika mehr verabreicht, um die Extubation so früh wie möglich zu ermöglichen.

Waren die Patienten wach (spontanes Öffnen der Augen) und ansprechbar, wurden die üblichen Extubationskriterien überprüft: Klinischer Nachweis neuromuskulärer Aktivität mit intakten Schutzreflexen (Fähigkeit den Kopf zu heben und zu schlucken), Kreislaufstabilität, Normothermie, adäquate Blutgasanalyse ($\text{PaO}_2 > 65$ mmHg, $\text{PaCO}_2 < 45$ mmHg), ausreichendes Atemzugvolumen (5–8 ml/kg) und ein Atemminutenvolumen von > 20 /min. Nach erfolgreicher Extubation wurde den Patienten mit einer Nasensonde Sauerstoff insuffliert um eine Blutsauerstoffsättigung über 92% zu erreichen.

3.3 Operation: Orthotope Lebertransplantation (oLT)

3.3.1 Indikationen zur Transplantation

Eine der häufigsten Indikation zur Lebertransplantation ist die postnekrotische parenchymatöse Zirrhose. Hierzu zählen die alkoholtoxische Zirrhose, chronische Virushepatitiden, sowie cryptogene und autoimmune Leberzirrhosen. Eine weitere wichtige Indikationsgruppe sind leberspezifische Malignome, wie Gallengangstumoren und insbesondere hepatozelluläre Karzinome, welche häufig auf der Basis von chronischen Virushepatitiden (insbesondere Hepatitis-C-Infektionen) und/oder alkoholtoxischen Leberzirrhosen entstehen. Weitere Indikationen zu einer Lebertransplantation sind cholestatische Zirrhosen, wie die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Zirrhose (PSC), akutes Leberversagen (ALV), Stoffwechselstörungen, vaskuläre Erkrankungen und zystische Leberveränderungen. Zu den möglichen Indikationen einer Retransplantation gehören die Diagnose „Initiale Nichtfunktion“ (INF), der Verschluss der Arteria hepatica, akute Abstoßungsreaktionen (Rejektion), Rezidive einer Hepatitis-B- oder C-Infektion (HBV, HCV), sowie die „Ischemic Type Biliary Lesions“ (ITBL), eine Gallengangskomplikation unklarer Ursache, bei der es zu einer Zerstörung der intrahepatischen Gallengänge der Spenderleber kommt.

3.3.2 Operationstechnik

Im Gegensatz zu anderen Organtransplantationen (Niere, Pankreas) erfolgt eine Lebertransplantation an dieselbe Stelle des zuvor entfernten Organs (orthotop). Prinzipiell lässt sich die durchgeführte Operationstechnik in drei Teilabschnitte gliedern:

Zunächst erfolgte die Präparation der Leber mit Darstellung der Gefäße (Arteria hepatica propria, Vena portae, Venae hepaticae, Vena cava inferior) und des Gallengangs. Danach erfolgte die Hepatektomie. Zeitweilig kam wegen der Unterbrechung des Blutstromes zum Herzen, durch die vorübergehende Abklemmung der Vena cava inferior in der anhepatischen Phase, ein extrakorporaler venovenöser Bypass zwischen Pfortader beziehungsweise Femoral- und Axillarvene zum Einsatz. Der Bypass leitete dabei das Blut des mesenterialen Versorgungsgebietes, der Nieren und des unteren Körperabschnitts zur Vena axillaris um, und verhinderte dadurch hämodynamische

schnitts zur Vena axillaris um, und verhinderte dadurch hämodynamische Komplikationen und hypoxische Organschäden. Im Gegensatz zu der klassischen Technik (Venenöser Bypass) wird gegenwärtig im zunehmenden Maße die sogenannte „Piggyback“ Technik angewandt, wodurch die retrohepatische Vena cava erhalten bleibt und auf den Einsatz extrakorporaler Bypass-Systeme verzichtet werden kann.

Es folgte die Implantation des Spenderorgans als End-zu-End oder End-zu-Seit Anastomose der Empfänger- und Spender-Vena cava. Nach Fertigung der weiteren Gefäßanastomosen (Arteria hepatica, Vena portae) mit anschließender Reperfusion des Spenderorgans wurde abschließend die Gallengangsanastomose genäht.

3.4 Postoperatives Management

Alle Patienten wurden nach der Operation auf eine spezielle Transplantationsintensivstation verlegt. Hier erfolgte die Weiterbehandlung mit Adaptation der Basisimmunsuppression mit Cylosporin A (CyA) oder Tacrolimus (FK 506) und Prednisolon. Gelegentlich kamen die Antikörper BT 563, Antithymozytglobulin (ATG) oder Antilymphozytglobulin (ALG) zum Einsatz. Bei einer akuten Abstoßungsreaktion wurde der Patient zunächst mit Steroiden behandelt und im Falle einer steroidresistenten Rejektion mit dem Antikörper OKT3 therapiert. Zuweilen erfolgte in diesem Fall bei einer CyA-Basisimmunsuppression die Umstellung auf Tacrolimus.

Des Weiteren wurden atemunterstützende Maßnahmen, wie ein Atemtraining mittels Masken-CPAP (continuous positive airway pressure) über einen PEEP von 7,5 cm H₂O alle 2h täglich für 10 min durchgeführt. Zudem erfolgte eine antibiotische, antivirale, sowie eine spezifische Prophylaxe gegen opportunistische Keime, wie *Pneumocystis jirovecii* (carinii) oder *Aspergillus niger* und eine entsprechende selektive Dekontamination des Darmes (SDD).

Im Falle der postoperativen Beatmung (Gruppe B) wurden entsprechende Lagerungstechniken wie die Seitenlage routinemäßig durchgeführt. Um Atelektasen zu vermeiden, wurden bei Feststellung eines Pleuraergusses (> 500 ml) die Anlage einer Pleuradrainage veranlasst. Bei Pneumonieverdacht wurde neben der röntgenologischen Untersuchung des Thorax, gegebenenfalls eine diagnostische Bronchoskopie durchgeführt, um einen möglichen Keim zu finden und spezifisch zu behandeln. Ab dem ersten postoperativen Tag erfolgte die enterale Ernährung, sowie die Mobilisierung und Physiotherapie.

Reintubationen im postoperativen Verlauf erfolgten aufgrund chirurgischer Komplikationen (Blutung, Stenose der Vena cava), kardiovaskulärer Ursachen (Hypotonie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Lungenembolie), pulmonaler Indikationen (Aspiration, Atelektase mit Sekretverhalt, Lungenödem, Pneumonie, atemmechanische Ursache, Bronchospasmus), cerebraler Komplikationen (Blutung, Delir) und aufgrund von postoperativen Narkoseüberhängen.

Bei langzeitbeatmeten Patienten (> 7-10 Tage) wurde zur Verhütung von trachealen und laryngialen Verletzungen, sowie zur besseren Reinigung des oberen Respirationstraktes (Bronchialtoilette) eine Tracheotomie durchgeführt.

3.5 Statistische Methoden

Die Auswertung und die graphischen Darstellungen der erfassten Daten erfolgte anhand von Tabellen, Säulen-, Balken-, Linien und Kreisdiagrammen unter Verwendung von Excel 2002 (Microsoft Corporation, Redmond, USA), sowie in Form von Überlebenskurven mit dem Statistikprogramm SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), welches auch für die statistische Analyse eingesetzt wurde.

Die Patienten traten zu unterschiedlichen Zeiten in die Studie ein und wurden über einen verschieden langen Zeitraum beobachtet. Zur Auswertung der Datensätze wurde aus allen Datensätzen der Mittelwert und der Standardfehler des Mittelwertes („standard error of the mean“ SEM) ermittelt. Zur Berechnung der kumulierten Überlebensraten und zur univariaten Analyse der Variablen der beiden Gruppen wurde die Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Anhand dieser Methode lässt sich die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in der Zeit des Ereignisses (z.B. der Tod) als Überlebensfunktion berechnen. Demnach ist ein Anteil der Fälle zensiert, das bedeutet das für diese Fälle das Ereignis nicht eingetreten ist. Die gewonnenen zensierten Daten wurden danach intern verglichen. Zum Vergleich der verschiedenen Variablen der beiden Gruppen wurde der Log-rank-Test durchgeführt.

Zur multivariaten Analyse der Variablen wurde das Cox-Regressionsmodell verwendet. In diesem Modell wird ein linearer Zusammenhang zwischen der Einflussgröße und dem logarithmischen relativen Risiko angenommen. Kaplan Meier Analysen, Wilcoxon Tests, Häufigkeitsanalysen mit Hilfe des Chi-Quadrat Testes nach Pearson, Student's t-Test, Mann-Whitney-Tests, sowie univariate und multivariate Analysen wurden ihrer Funktion nach eingesetzt. Als statistisch signifikant wurde konsensgemäß eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ definiert.

Zusätzlich erfolgte bei den nach der multivariaten Analyse signifikanten Variablen eine „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) – Analyse. ROC-Kurven werden dafür genutzt, das Vermögen von diagnostischen Tests (in dieser Studie das Vermögen eines möglichen Risikofaktors), zwischen zwei Krankheitszuständen (in dieser Studie den beiden Gruppen) zu unterscheiden.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Postoperative Beatmung

Bei der Mehrheit der Lebertransplantationen (n=643 von 837 / 76,8% [Gruppe A]) konnte die Extubation sofort nach der Operation im Operationssaal erfolgen. Diese Patienten wurden demzufolge nicht postoperativ nachbeatmet, sondern in Spontanatmung auf die Transplantationsintensivstation verlegt.

Anders verhält es sich bei den verbleibenden 194 Lebertransplantationen (23,2% [Gruppe B]). In dieser Gruppe wurden die Patienten beatmet auf die Transplantationsintensivstation verlegt und dort im Verlauf extubiert.

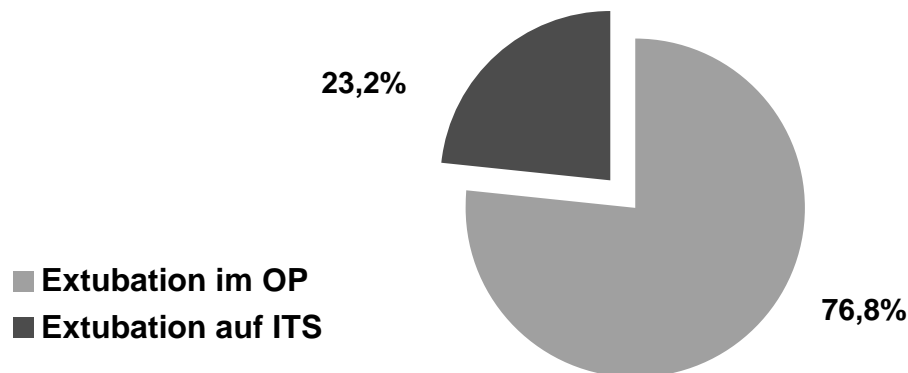


Abbildung 1: Verhältnis der im OP extubierten Patienten zu auf der ITS extubierten Patienten nach Lebertransplantationen

Die mittlere Nachbeatmungszeit dieser Patienten lag bei $111,14 \pm 15,47$ Stunden (4,6 Tagen). Der Nachbeatmungszeitraum der Gruppe B (Extubation auf ITS) reichte von einer Stunde bis 1515 Stunden (63 Tage). Bei 44,3% (n=86) der Lebertransplantationen der Gruppe B konnten die Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden extubiert werden. Am ersten postoperativen Tag wurden 11,9% und am zweiten Tag 5,2% extubiert, so dass innerhalb von 72 Stunden zirka zwei Drittel der Patienten (61,4 %) der Gruppe B auf der Intensivstation extubiert werden konnten. (Abb.9)

Extubationszeitpunkt in Tagen

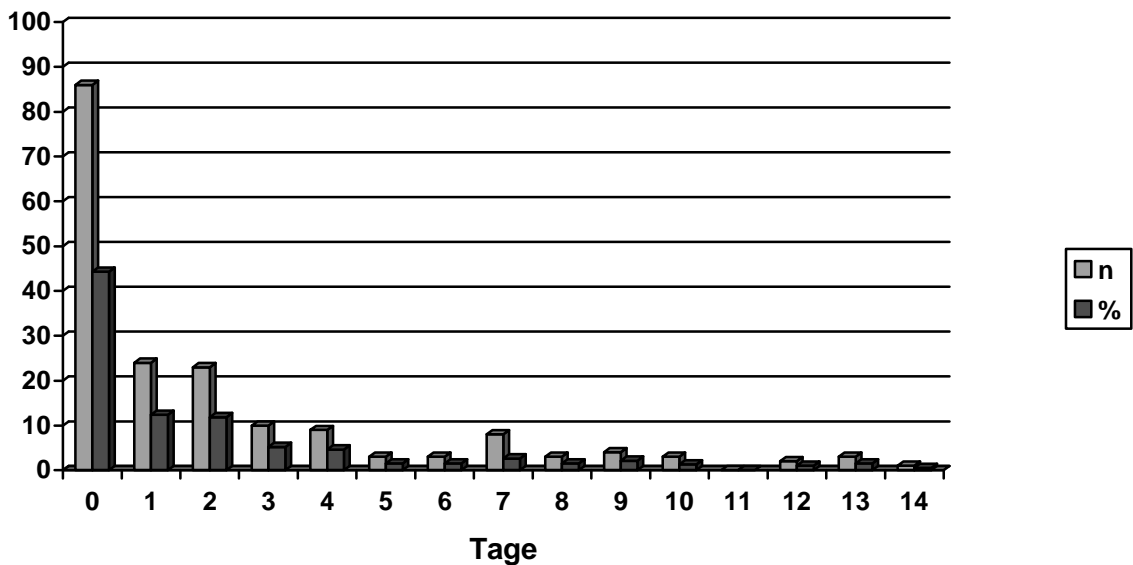


Abbildung 2: Zeitpunkt der Extubation bei nachbeatmeten Patienten (Gruppe B) nach LTx in Tagen

Betrachtet man nur die ersten 24 Stunden der nachbeatmeten Patienten (Gruppe B) auf der Intensivstation (44,3 % / n=86 von 194), ergibt sich, dass nahezu die Hälfte der Patienten (43 % / n=37 von 86) innerhalb von 6 Stunden nach der Transplantation extubiert werden konnten (Abbildung 10).

Extubationszeitpunkt innerhalb der ersten 24 Stunden

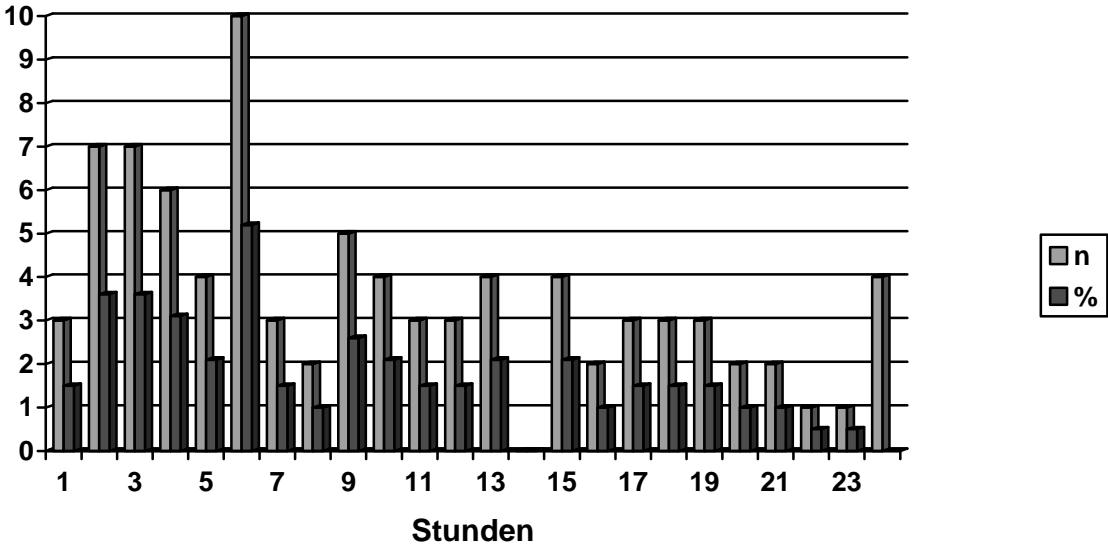


Abbildung 3: Zeitpunkt der Extubation bei nachbeatmeten Patienten (Gruppe B) innerhalb der ersten 24 Stunden nach der LTx

4.2 Empfängerdaten

4.2.1 Alter der LTx-Patienten

Das durchschnittliche Patientenalter der Transplantatempfänger betrug $49,9 \pm 0,4$ Jahre und teilte sich in die Gruppe A (sofortige Extubation im OP) mit $50,6 \pm 0,4$ Jahre und Gruppe B (Extubation auf ITS) mit $47,6 \pm 0,9$ Jahre auf. Während bei der statistischen univariaten Analyse noch eine Signifikanz ($p=0,007$) bezüglich des Empfängeralters feststellbar war, zeigte sich in der anschließenden multivariaten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,644$) mehr.

4.2.2 Geschlecht der LTx-Patienten

Nach Geschlecht aufgeteilt, wurden 383 Männer und 260 Frauen sofort nach der Transplantation extubiert, während 107 Männer und 87 Frauen auf der ITS extubiert wurden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,644$).

4.2.3 Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation (oLT)

Die Indikationen zur oLT liessen sich in 9 Gruppen unterteilen:

Indikationen zur oLT	Gruppe A (Extubation im OP) n=643	Gruppe B (Extubation auf ITS) n=194	Gesamt n=837
Postnekrotische Zirrhose	353 (54,9 %)	64 (33 %)	417(49,8%)
Malignome	119 (18,5 %)	22 (11,3 %)	141 (16.8)
Retransplantation	37 (5,8 %)	58 (29,9 %)	94 (11,2%)
Cholestatische Zirrhose	69 (10,7 %)	11 (5,7 %)	80 (9,6%)
Akutes Leberversagen	8 (1,2 %)	30 (15,5 %)	38 (4,5%)
Stoffwechselstörungen	16 (2,5 %)	3 (1,5 %)	19 (2,3%)
Vaskuläre Erkrankungen	14 (2,2 %)	2 (1 %)	16 (1,9%)
Zystenleber	12 (1,9 %)	4 (2,1 %)	16 (1,9%)
Andere	15 (2,3%)	0	15 (1,8%)

Tabelle 1: Indikationen zu den 837 Lebertransplantationen

4.2.3.1 Postnekrotische Leberzirrhose

Die häufigste Indikation zur Lebertransplantation war die postnekrotische parenchymatöse Leberzirrhose (n=417 / 49,8%). Diese Diagnose hatte bei 353 Patienten (54,9%) der Gruppe A (Extubation im OP) und bei 64 Patienten (33%) der Gruppe B (Extubation auf ITS) zur Indikation der Lebertransplantation geführt. Dieser Unterschied zeigte nach der multivariaten Analyse unter Einschluß aller Variablen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die weiteren Unterteilungen der Indikation postnekrotische Zirrhose sind in Tabelle 2 dargestellt.

Postnekrotische Zirrhose	Gruppe A (Extubation im OP) n=353 (54,9%)	Gruppe B (Extubation auf ITS) n=64 (33 %)
HBV	55 (8,5%)	15 (7,7%)
HCV	92 (14,3%)	22 (11,3%)
alkoholtoxisch	152 (23,6%)	20 (10,3%)
kryptogen	34 (5,3%)	7 (3,6%)
autoimmun	20 (3,1%)	0 (0%)

Tabelle 2: Indikation postnekrotische Zirrhose

4.2.3.2 Malignome

Maligne Tumorerkrankungen stellten mit insgesamt 141 Patienten (16,8%) die zweithäufigste Indikationsgruppe dar. Während in der Gruppe A (Extubation im OP) 18,5 % (n=119 von 643) der Patienten eine maligne Erkrankung als Operationsdiagnose hatten, waren es bei Gruppe B (Extubation im OP) 11,3% (n=22 von 194). Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) war bei 16,3% (n=105 von 643) der Patienten, die sofort extubiert wurden und bei 10,8% (n=21 von 194) der Patienten, die auf der Intensivstation extubiert wurden, die zugrundeliegende Indikation zur Lebertransplantation. 14 Patienten der Gruppe A (2,2%) und ein Patient der Gruppe B (0,5%) wurden aufgrund eines malignen Gallengangtumores transplantiert. Statistisch konnte in dieser Indikationsgruppe nur nach der univariaten Analyse ein Unterschied festgestellt werden, in der darauffolgenden multivariaten Analyse bestand jedoch kein signifikanter Unterschied.

4.2.3.3 Retransplantation

Mit 11,4% beziehungsweise 95 Lebertransplantationen stellte die Indikation der Retransplantationen die dritthäufigste Indikationsgruppe dar. Hierbei wurden sowohl Erst-, als auch Zweit- und Dritt-Retransplantationen erfasst und subsummiert. Insgesamt wurden bei der Gruppe A (Extubation im OP n=643) 37 Retransplantationen (5,8%) durchgeführt, während bei der Gruppe B (Extubation auf ITS n=194) 58 Retransplantationen (29,9%) stattfanden. Diese Abweichung war sowohl nach der univariaten Analyse ($p < 0,0001$), als auch nach der multivariaten logistischen Regressionsanalyse höchst signifikant ($p < 0,0001$).

Im Detail zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Retransplantationsindikationen „Initiale Nicht-Funktion (INF)“, „akute Abstoßungsreaktion/Rejektion“ und Rezidiv einer Hepatitis-B- bzw. Hepatitis-C-Infektion (HBV/HCV Rezidiv). Während in der Gruppe A (Extubation im OP n=643) drei Patienten (0,5%) wegen der Diagnose INF retransplantiert wurden, erfolgte dies in der Gruppe B (Extubation auf ITS n=194) hingegen bei insgesamt 27 Patienten (13,9%) ($p < 0,0001$). Die Diagnose der akuten Abstoßungsreaktion wurde in der Gruppe A achtmal (1,2%) und in Gruppe B sechsmal (3,1%) gestellt ($p = 0,004$), wobei in der Gruppe A eine Patientin zweimal wegen einer akuten Rejektion transplantiert werden musste. Ein Wiederauftreten einer Virushepatitis (HBV/HCV Rezidiv) führte bei der Gruppe A zu 5 (0,8%) und bei der Gruppe B zu 7 (3,6%) Retransplantationen ($p = 0,018$).

Retransplantation	Gruppe A (Extubation im OP) n=37 (5,8%)	Gruppe B (Extubation auf ITS) n=58 (29,9%)
Initiale Nichtfunktion (INF)	3 (0,5%)	27 (13,9%)
Verschluss der A. hepatica	9 (1,4%)	8 (4,1%)
Ishemic Type Biliary Lesions (ITBL)	8 (1,2%)	4 (2,1%)
Rejektion	8 (1,2%)	6 (3,1%)
HBV/HCV Rezidiv	5 (0,8%)	7 (3,6%)
andere	4 (0,6%)	6 (3,1%)

Tabelle 3: Indikation Retransplantation

4.2.3.4 Cholestatischen Zirrhose

Insgesamt 80 Lebertransplantationen (9,6%) wurden im Untersuchungszeitraum vom Januar 1997 bis April 2005 infolge einer cholestatischen Nekrose durchgeführt.

Mit einer Inzidenz von 10,7% (n=69 von 643) in Gruppe A (Extubation im OP) und einer Inzidenz von 5,7% (n=11 von 194) in der Gruppe B (Extubation auf ITS) zeigte sich in der univariaten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,036$). Allerdings konnte nach der darauf folgenden multivariaten Regressionsanalyse keine statistisch signifikante Relevanz mehr ermittelt werden ($p>0,05$)

4.2.3.5 Akutes Leberversagen

Das akute Leberversagen stellte in insgesamt 4,5% der Fälle (n=38 von 837) die Indikation für eine oLT dar. Mit einer Inzidenz von 1,2% (n=8 von 643) in der Gruppe A (Extubation im OP) erwies sich im Vergleich zur Gruppe B (Extubation auf ITS) mit 15,5% (n=30 von 194) ein höchst signifikanter Unterschied ($p<0,0001$) in der uni- und multivariaten statistischen Analyse.

4.2.3.6 Weitere Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation (oLT)

Zu den selteneren Indikationen der oLT zählen metabolische Störungen (gesamt 2,3% / n=19 von 837) wie ein α 1-Antitrypsin-Mangel oder Morbus Wilson, vaskuläre Lebererkrankungen (gesamt 2% / n=17 von 837) wie das Budd-Chiari-Syndrom und Morbus Osler, sowie zystische Veränderungen der Leber (gesamt 1,9% / n=16 von 837). Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

4.2.4 Einteilung des Stadiums der Leberzirrhose

Die Klassifikation des Leberzirrhosestadiums erfolgte nach Child-Turcotte-Pugh.

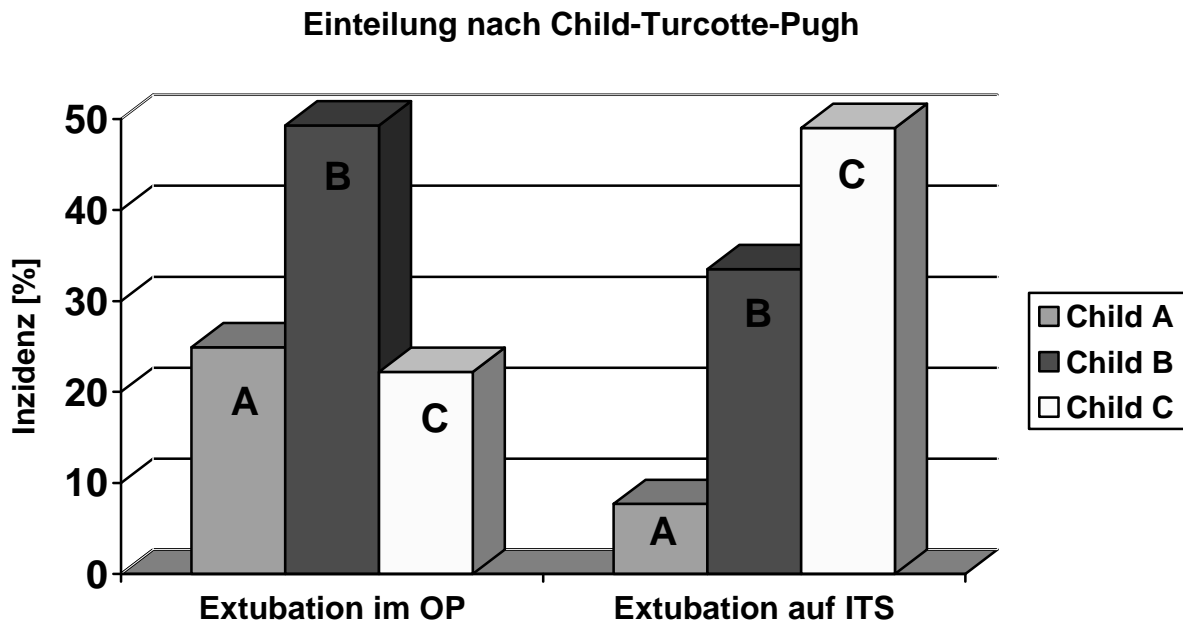


Abbildung 4: Child-Pugh-Einteilung bei der Gruppe A (Extubation im OP) und Gruppe B (Extubation auf ITS) in Prozent

In der Gruppe A (Extubation im OP) hatten 160 Patienten (24,9%) eine Zirrhose im Stadium Child A, 317 Patienten (49,3%) eine Zirrhose im Stadium Child B und 143 Patienten (22,2%) eine Zirrhose im Stadium Child C.

Bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) hatten dagegen 17,7% (n=15) der Patienten eine Leberzirrhose im Stadium Child A, 33,5% (n=65) eine Zirrhose im Stadium Child B und 49% (n=95) eine Zirrhose im Stadium Child C.

Diese Ungleichheit ist nach der univariaten Analyse, sowohl im Stadium Child A ($p < 0,0001$), im Stadium B ($p = 0,001$) und im Stadium Child C ($p < 0,0001$) statistisch signifikant. Nach der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ließ sich ausschließlich bei dem Vorliegen des Stadiums Child C (Gruppe A: 22,2%; Gruppe B: 49%) ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,004$) nachweisen.

4.3 Transplantat- und Organspenderdaten

4.3.1 Angaben zum Organspender

4.3.1.1 Spenderalter

Zum Zeitpunkt der Organentnahme betrug das mittlere Spenderalter $45,42 \pm 0,6$ Jahre. In der Gegenüberstellung der zu untersuchenden Gruppen, zeigte sich hinsichtlich des Spenderalters zwischen der Gruppe A ($46 \pm 0,7$ Jahre) und der Gruppe B ($43,52 \pm 1,2$ Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,083$).

4.3.1.2 Art der Organspende

Bei der Gruppe der im OP extubierten Patienten (Gruppe A) wurden 577 von 643 Lebertransplantationen (89,7%) mit Organen von hirntoten Spendern und 66 Lebertransplantationen (10,3%) mit Organen von Lebendspendern durchgeführt. In Analogie dazu war bei 180 von 194 Lebertransplantationen (92,8%), der auf der ITS extubierten Patienten (Gruppe B), die Transplantation mit postmortalen Spenderorganen ermöglicht worden, während 7,2% der Transplantationen ($n=14$ von 194) in dieser Gruppe Leberlebendspenden waren (Abbildung 5). Eine statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,206$).

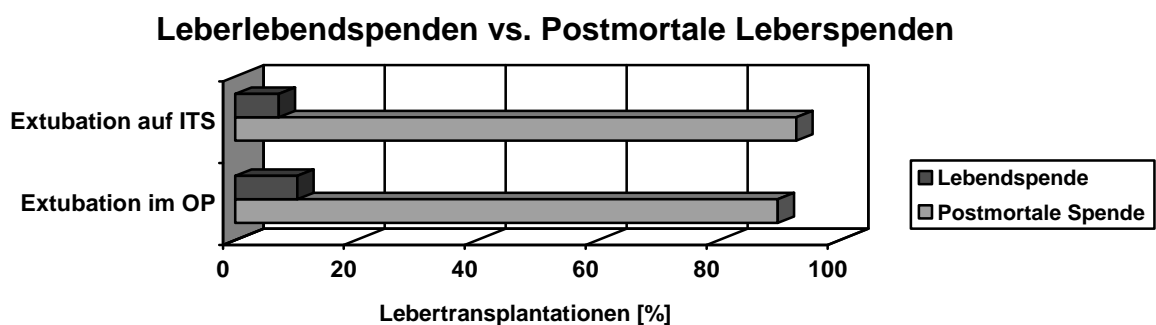


Abbildung 5: Inzidenzen der Lebendspenden versus postmortale Spenden bei Lebertransplantationen unterteilt nach postoperativen Extubationszeitpunkt (Extubation im OP versus Extubation auf ITS)

4.3.2 Angaben zum Transplantat

4.3.2.1 „Split“- und „Whole“-Lebertransplantationen

Die zu analysierenden Lebertransplantationen erfolgten entweder als Übertragung des gesamten Organs („whole-liver“) oder eines Organteils („split-liver“). Bei insgesamt 737 von 837 Lebertransplantationen (88,1%) wurde das gesamte Organ transplantiert, wohingegen bei 100 von 837 Transplantationen (11,9%) eine Split-Lebertransplantation durchgeführt wurde. In Unterteilung der Gruppen, waren bei der Gruppe A (Extubation im OP) 87,3 % der Spenderorgane und bei der Gruppe B (Extubationen auf ITS) 90,7 % der Spenderorgane sogenannte „whole“-Organe.

Die Leberteiltransplantationen der Gruppe A (12,8 %) gliederten sich in 61 Leberlebenspenden (9,5%) und 21 postmortale Spenden (3,3%), während in der Gruppe B die Leberteiltransplantationen (9,3%) sich in 14 Leberlebenspenden (7,2%) und 4 postmortale Spenden (2,1%) aufteilten. In der statistischen uni- und multivariaten Analyse ergab sich im Bezug auf die Unterscheidung in „Split“- und „Whole“-Lebertransplantationen zwischen den zu untersuchenden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,191$).

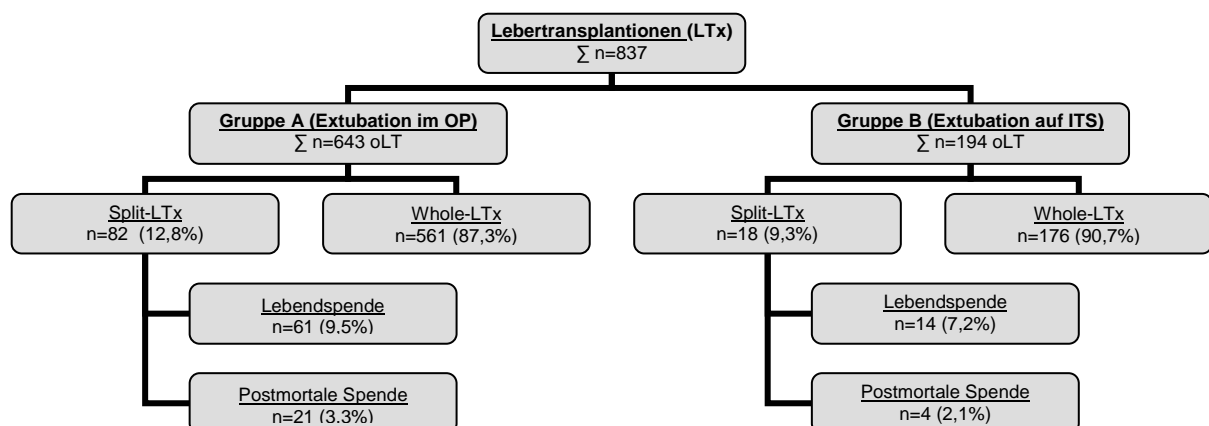


Abbildung 6: „Split“- und „Whole“-Lebertransplantationen unterteilt nach Extubationszeitpunkt (Extubation im OP versus Extubation auf ITS)

4.3.2.2 Konservierungsschaden

Um den Konservierungsschaden des Transplantates festzustellen, wurde die maximale Aktivität der Aspartat-Aminotransferase (AST bzw. GOT) innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage analysiert. Mit einer enzymatischen Aktivität von durchschnittlich 453 ± 36 Units (U) bei der Gruppe A (Extubation im OP) und im Mittel 714 ± 88 U bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) konnte bei der univariaten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,003$) festgestellt werden, während die multivariate Regressionsanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,603$) erbrachte.

4.4 Operationsdaten

4.4.1 Operationsdauer

Die Zeitdauer einer orthotopen Lebertransplantation betrug im Durchschnitt 313 ± 3 Minuten (5 Stunden und 13 ± 3 Minuten).

Bei der Gruppe, der sofort nach der Operation extubierten Patienten (Gruppe A), betrug die mittlere Operationsdauer 310 ± 3 Minuten und bei der Gruppe, der postoperativ beatmeten Patienten (Gruppe B), entsprechend 324 ± 8 Minuten. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,371$).

4.4.2 Bluttransfusionen

Die transfundierten Blutprodukte wurden unterteilt in Erythrozytenkonzentrate (EK) und in gefrorenes Frischplasma (fresh frozen plasma = FFP). Augenmerk der Untersuchung war hierbei die intraoperative Gabe der Transfusionen.

Bei Betrachtung der insgesamt 837 Lebertransplantationen wurden während der Operation durchschnittlich $5,6 \pm 0,2$ EK und $10,8 \pm 0,3$ FFP den Patienten verabreicht.

4.4.2.1 Erythrozytenkonzentrate (EK)

In Unterteilung der Gruppen ergaben sich bei der Gruppe A (Extubation im OP) eine intraoperative Gabe von durchschnittlich $4,3 \pm 0,2$ EK und bei Gruppe B (Extubation auf ITS) von durchschnittlich $9,8 \pm 0,7$ EK. Dieser Unterschied war sowohl in der univariaten, als auch der multivariaten Regressionsanalyse statistisch höchst signifikant ($p<0,0001$).

Anzahl der intraoperativen EK

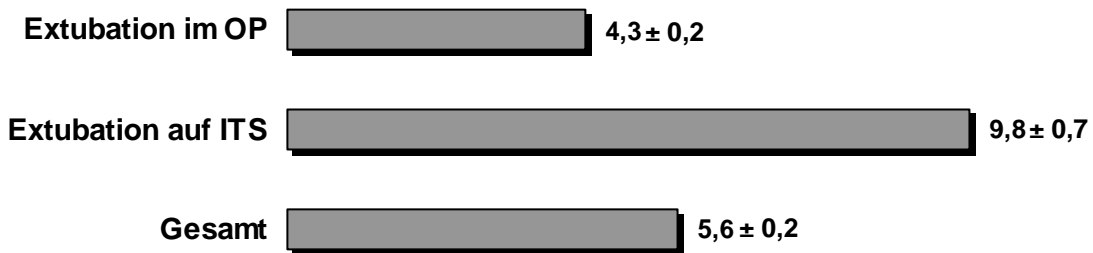


Abbildung 7: Mittelwert der intraoperativen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK)

In Betrachtung von massiven intraoperativen Bluttransfusionen ($EK > 15$) zeigte sich, dass bei 16 von 643 Lebertransplantationen (2,5%) der Gruppe A (Extubation im OP) eine Massentransfusion ($EK > 15$) erfolgte, während bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) bei 39 von 194 Transplantationen (20,1%) mehr als 15 EK-Transfusionen gegeben werden mussten. Auch dieser Unterschied zeigte sich nach der multivariaten Analyse als höchst statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Nach der ROC-Analyse ließ sich die Extubation im OP bei der intraoperativen Gabe von 6 oder weniger EK, mit einer Sensitivität von 78,9 % beziehungsweise die Extubation auf der Intensivstation mit einer Spezifität von 49,5% vorhersagen.

4.4.2.2 Gefrorenes Frischplasma (FFP)

Die Patienten der Gruppe A (Extubation im OP) wurden mit durchschnittlich $9,4 \pm 0,2$ FFP infundiert, wohingegen die Patienten der Gruppe B (Extubation auf ITS) durchschnittlich $15,7 \pm 1$ FFP intraoperativ verabreicht bekamen. Massiv infundiert ($FFP > 15$) wurden bei der Gruppe A (Extubation im OP) 13,8% ($n=89$) und bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) 36,6% ($n=71$). Während in der univariaten Analyse mit $p < 0,0001$ ein statistischer Unterschied bestand, konnte in der multivariaten Regressionsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied mehr ermittelt werden ($p=0,08$).

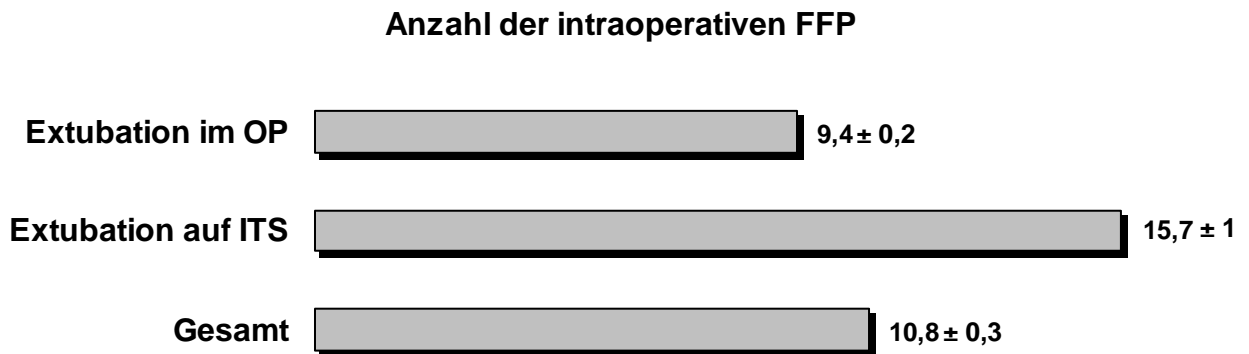


Abbildung 8: Mittelwert der intraoperativen Transfusionen an Gefrorenen Frischplasma (FFP)

4.4.3 Kalte Ischämiezeit

Um den Konservierungsschaden des Spenderorgans einzuschätzen, wurde die kalte Ischämiezeit analysiert. Die mittlere Gesamtischämiezeit betrug 518 ± 7 Minuten. Im Vergleich der Untersuchungsgruppen zeigte sich bei der Gruppe A (Extubation im OP) eine mittlere kalte Ischämiezeit von 516 ± 8 Minuten und bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) eine mittlere kalte Ischämiezeit von 527 ± 15 Minuten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,634$).

4.4.4 Venovenöser Bypass

Bei insgesamt 680 von 837 Lebertransplantationen (81,2%) wurde ein venovenöser Bypass verwendet. Somit wurde bei 157 Lebertransplantationen (18,8%) die „Piggyback“-Technik angewandt. In Differenzierung der Gruppen ergab sich ein einheitliches Bild der Nutzung eines venovenösen Bypass-Systems mit einer Inzidenz von 81% bei der Gruppe A (Extubation im OP) und 82% bei der Gruppe B (Extubation auf ITS). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erfasst werden ($p=0,536$).

4.5 Reintubation und Tracheotomie

4.5.1 Inzidenz der Reintubation

Von den insgesamt 837 wurden bei 144 Lebertransplantationen, die Patienten im postoperativen Verlauf nach erfolgreicher Extubation im OP (Gruppe A) oder auf der ITS (Gruppe B) erneut beatmungspflichtig und mussten reintubiert werden. Das entspricht einer gesamten Reintubationsinzidenz von 17,2%.

In differenzierter Betrachtung der beiden Gruppen stellte sich heraus, dass mehr Patienten bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) reintubationspflichtig wurden, als Patienten, die im OP extubiert wurden (Gruppe A). Während bei Patienten der Gruppe A (Extubation im OP) nur in 11,7% (n=75 von 643) der Fälle eine Reintubation erfolgte, zeigte sich bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) mit 35,6% (n=69 von 194) eine höhere Reintubationsinzidenz. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

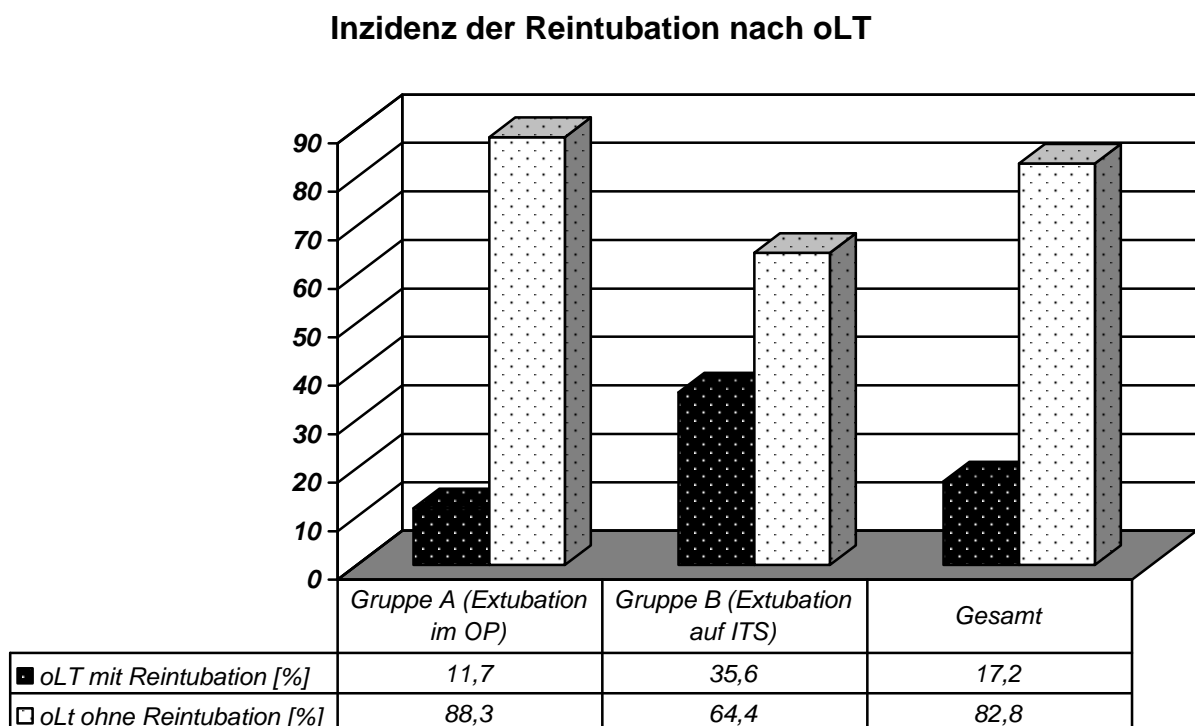


Abbildung 9: Reintubationsinzidenzen [%] im Vergleich der Gruppen

4.5.2. Indikationen zur Reintubation

Reintubationen wurden aufgrund von pulmonalen (n=73 / 50,8%), chirurgischen (n=16 / 11,1%), kardiovaskulären (n=15 / 10,4%), cerebralen (n=9 / 6,3%), anästhesiologischen (n=5 / 3,5%) und weiteren nicht näher bezeichneten (n= 27 / 18,8%) Indikationen durchgeführt.

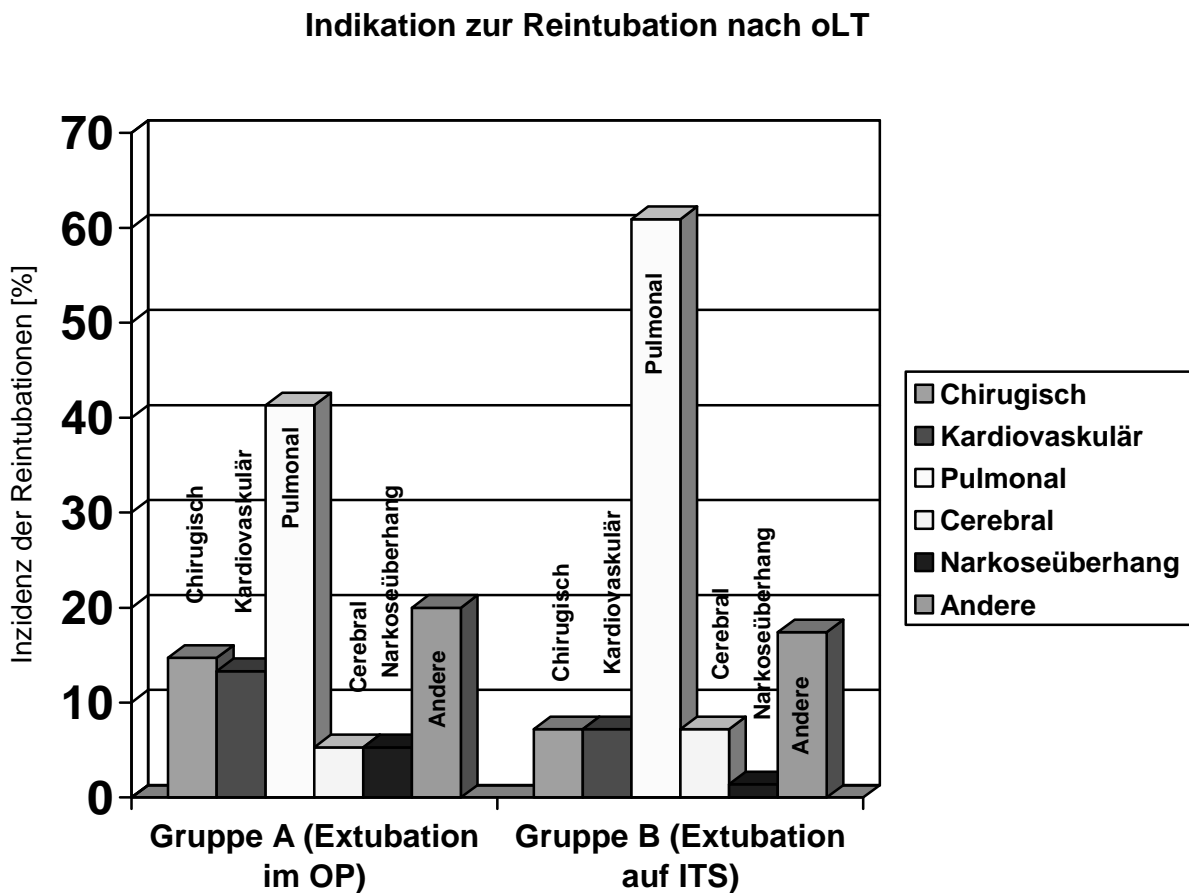


Abbildung 10: Indikationen zur Reintubation im Vergleich von Gruppe A und B [%]

4.5.2.1 Pulmonale Indikationen zur Reintubation

Im Vergleich zeigte sich bei der Gruppe B (Extubation auf der ITS), eine Inzidenz der Reintubation aufgrund von pulmonaler Komplikationen von 60,9% (n=42), während bei der Gruppe A (Extubation im OP) 41,3% (n=31) der Patienten postoperativ reintubiert werden mussten. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant ($p=0,019$). Tabelle 4 zeigt die Unterteilung der pulmonalen Komplikationen, die zu Reintubationen führten.

Pulmonale Indikationen zur Reintubation	Gruppe A (Extubation im OP) n=31 (41,3%)	Gruppe B (Extubation auf ITS) n=42 (60,9%)
Aspiration	6 (8%)	5 (7,2%)
Atelektase / Sekretverhalt	4 (5,3%)	13 (18,8%)
Lungenödem	4 (5,3%)	1 (1,4%)
Pneumonie	9 (12%)	8 (11,6%)
Atemmechanik	8 (10,6%)	13 (18,8%)
Bronchospasmus	0	2 (2,9%)

Tabelle 4: Reintubationsindikation: Pulmonale Komplikationen

4.5.2.2 Chirurgische Indikationen zur Reintubation

Im Vergleich der weiteren Reintubationsindikationen zeigten sich auch Unterschiede bei den chirurgischen Indikationen, wie postoperative Blutungskomplikationen oder Vena cava-Stenosen. In der Gruppe A (Extubation im OP) fand sich eine doppelt so hohe Inzidenz (14,7% / n=11) im Vergleich zur der Gruppe B (Extubation auf ITS) (7,2% / n=5). Dieser Unterschied zeigte jedoch in der statistischen Bewertung kein Signifikanzniveau ($p=0,157$).

4.5.2.3 Kardiovaskuläre Indikationen zur Reintubation

Bei den kardiovaskulären Reintubationsindikationen war bei 13,3% (n=10) der Patienten in Gruppe A (Extubation im OP) eine Reintubation notwendig, wogegen dies bei 7,2% (n=5) der Patienten in der Gruppe B (Extubation auf ITS) erfolgen musste. Zu den Reintubationsindikationen des Herz-Kreislaufsystems gehörten Hypotonien (n=10), Herzinsuffizienzen (n=3), sowie ein Herzinfarkt und eine Lungenembolie. Auch dieser Unterschied zeigte kein statistisches Signifikanzniveau ($p=0,232$).

4.5.2.4 Cerebrale Indikationen zur Reintubation

Zu den selteneren Indikationen, die zu Reintubationen führten, zählten cerebrale Ursachen, wie cerebrale Blutung (n=3), ein postoperatives Delir und nicht näher bezeichnete postoperative cerebrale Komplikationen (n=5), wie Vigilanzverschlechterungen oder Somnolenz. In Differenzierung der beiden Gruppen, zeigte sich bei der Gruppe A (Extubation im OP) eine Inzidenz von 5,3% (n=4) und bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) von 7,2% (n=5). Auch hier war kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,738$) feststellbar.

4.5.2.5 Anästhesiologische Indikationen zur Reintubation

Anästhesiologische Reintubationsursachen wie postoperativen Narkoseüberhängen zeigten sich bei 4 Patienten (5,3%) der Gruppe A (Extubation im OP) und einem Patienten (1,4%) der Gruppe B (Extubation auf ITS). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden ($p=0,368$).

4.5.3 Tracheotomie

Die Durchführung einer Tracheotomie wurde als elektiver Eingriff bei langzeitbeatmeten Patienten durchgeführt. Insgesamt mussten im postoperativen Verlauf bei 65 von 837 oLT (7,8%) Tracheotomien durchgeführt werden. In Bezug auf den Extubationszeitpunkt wurden signifikant mehr ($p < 0,0001$) Patienten der Gruppe B (Extubation auf ITS) ($n=38$ / 19,6 %) tracheotomiert, als bei der Gruppe A (Extubation im OP) ($n=27$ / 4,2%).

Inzidenz der Tracheotomie nach LTx

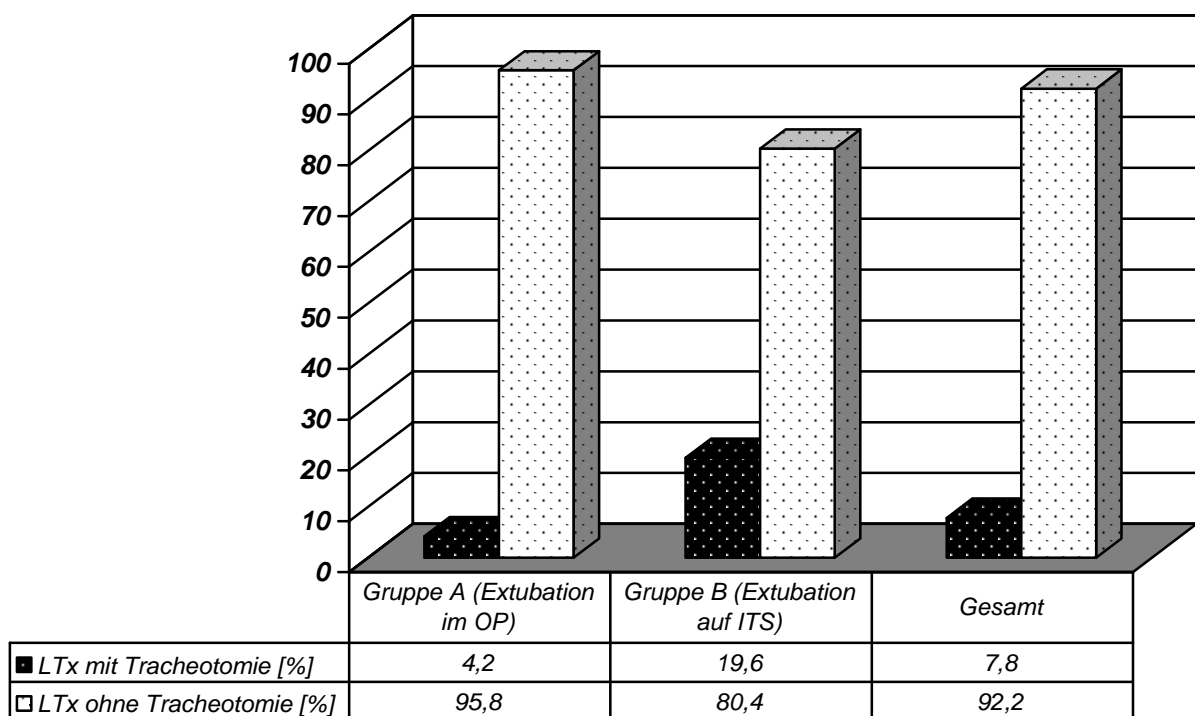


Abbildung 11: Tracheotomieinzidenzen [%] im Vergleich der Gruppen

Betrachtet man die Reintubations- und Tracheotomieinzidenzen des gesamten Zeitraumes von 01/1997 bis 04/2005 zeigte sich eine relativ konstante Rate von Reintubationen und Tracheotomien im untersuchten Patientenkollektiv. (Abbildung 14)

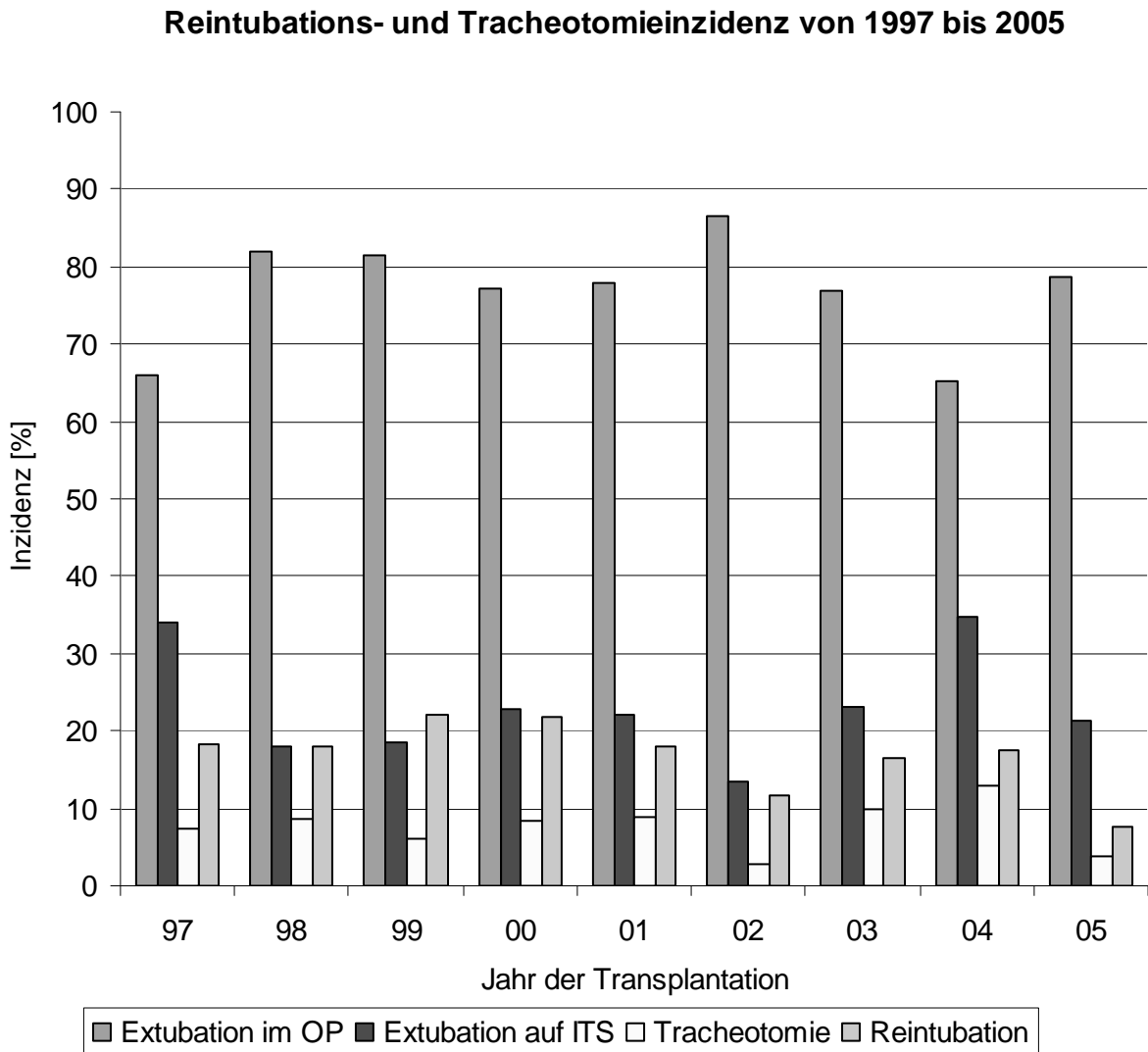


Abbildung 12: Reintubations- und Tracheotomieinzidenzen [%] von 1997 bis 2005

4.6 Patientenüberleben

Von den insgesamt 742 Patienten (837 Lebertransplantationen) verstarben 143 Patienten (19,3%) bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Demzufolge lag das kumulative Patientenüberleben aller beobachteten Patienten bei 80,7 %.

In der Gruppe A (Extubation im OP) verstarben 90 von 626 Patienten (14,4%), während bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) 53 von 171 Patienten (31%) verstarben bis zum Ende des Untersuchungszeitraums. Somit überlebten mit 85,6% (n=536), der im OP extubierten Patienten (Gruppe A) signifikant mehr Patienten bis zum Ende des Untersuchungszeitraums als bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) mit 69% (n=118) ($p=0,02$).

Das kumulative Patientenüberleben war nach 1, 3 und 5 Jahren mit 93%, 86% und 83% signifikant höher bei der Gruppe A (Extubation im OP) im Vergleich zu der Gruppe B (Extubation auf ITS) mit 78%, 72% und 69%.

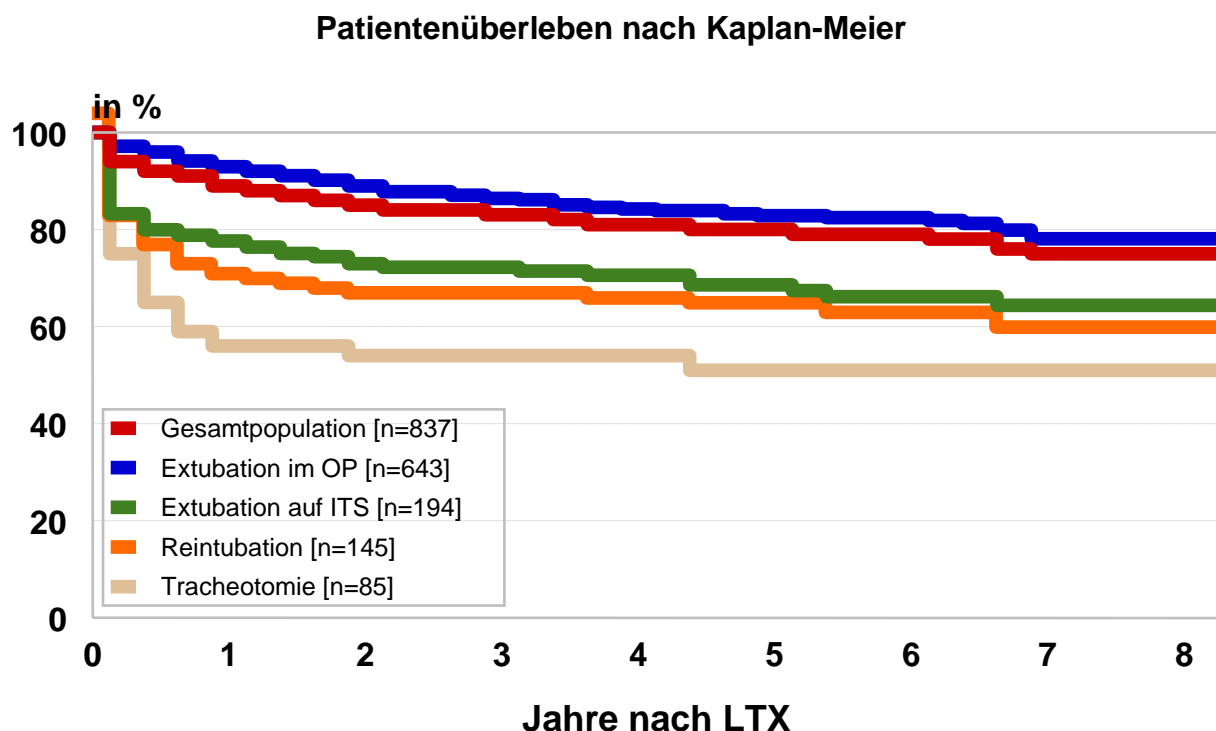


Abbildung 13: Patientenüberleben im Vergleich des Extubationszeitpunktes vs. Reintubation vs. Tracheotomie

Kapitel 5

Diskussion

5.1 Die sofortige Extubation nach einer Lebertransplantation (LTx) im Vergleich zur postoperativen Beatmung

5.1.1 Vorteile der postoperativen Beatmung nach LTx

Postoperative Beatmung nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen, wie Lebertransplantationen, wurde in den vergangenen Jahrzehnten routinemäßig 24-48 Stunden postoperativ durchgeführt [102,103]. Zum einen war es die Größe des chirurgischen Eingriffs und im Falle der Lebertransplantation die ungünstige Position der Leber unter dem rechten Hemidiaphragma, welche die postoperative Beatmung notwendig machten [102]. Zum anderen konnte durch die Beatmung auf der Intensivstation die Normooxämie und Normokapnie effektiv aufrechterhalten werden und ein dadurch bedingter Anstieg des Gefäßwiderstandes im Splanchnikusgebiet vermieden werden [102].

Außerdem konnte durch eine entsprechende Überdruckbeatmung (PEEP) ein Kollaps der Lungenalveolen verhindert werden und ebenso vorteilhaft, die Bildung von inflammatorischen Mediatoren und Zytokinen im Respirationstrakt reduziert werden [105]. Zudem hat PEEP-Beatmung einen protektiven Effekt bei Lungenödemen [106] und wird auch zur Behandlung von Atelektasen aufgrund der Verbesserung der Wiederöffnung der Alveolen eingesetzt [107].

Insgesamt sollte durch die weitergeführte maschinelle Beatmung im Anschluß an die Operation zusätzlicher postoperativer Stress durch Spontanatmung vermieden werden. So wurde die postoperative Beatmung auch als ein Maß für eine sichere Betreuung angesehen, wie beispielsweise bei kinder-kardiochirurgischen Eingriffen, bei dem Eltern, eine postoperative Beatmung ihrer Kinder bevorzugen würden [108].

5.1.2 Nachteile der postoperativen Beatmung nach LTx

Trotzdem wird seit längerer Zeit versucht, hohe Drücke bei der postoperativen Beatmung nach Lebertransplantationen zu vermeiden [102], denn maschinelle Beatmung mit Überdruck führt über eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes zu einer Reduktion des enddiastolischen Volumens und der linksventrikulären Auswurfraction des Herzens und damit zu einer Erniedrigung des Herzzeitvolumens. Weiterführend kommt es proportional zum Drucklevel des Respirators zu einer Erniedrigung der mesenterialen Durchblutung, sowie der Leberdurchblutung [109,110], Außerdem steigt durch eine PEEP-Beatmung der zentralvenöse, portale und hepatische Druck, so dass dadurch der venöse Abfluß der Leber behindert wird [110,175].

Daraus resultiert eine hämodynamisch ungünstige Situation für das Transplantat, deren Funktion die Mortalität und Morbidität nach Lebertransplantationen entscheidend beeinflussen kann [111]. Zu dem kann es durch sehr hohe Beatmungsdrücke zu einer Schädigung der Lungenfunktion bis hin zur akuten respiratorischen Insuffizienz kommen [112].

Ebenso scheint es, dass nicht nur zu hohe intrathorakale Drücke für die Lunge schädlich sind, sondern auch ein zu hohes Beatmungsvolumen. Bislang konnte aber lediglich in Tierexperimenten nachgewiesen werden, dass ein hohes Atemzugvolumen zu einer mikrovaskulären Permeabilitätsstörung der Lunge und damit zu einem beatmungsinduzierten Lungenödem führt [113], welches eine mögliche Ursache für eine respiratorischen Insuffizienz nach Lebertransplantationen darstellt [114]. Es sollten jedoch weitere Studien folgen um in dieser Fragestellung eine klare Aussage zu treffen. Prolongierte Beatmungszeiten führen zudem auch zu einer gesteigerten Rate an nosokomialen Pneumonien [115].

Wegen dieser Anzahl von zum Teil schwerwiegenden Komplikationen sollten beatmete Patienten so früh wie möglich extubiert und von der maschinellen Beatmung getrennt werden [116].

5.1.3 Die sofortige Extubation nach LTx

Aufgrund der genannten Nachteile der postoperativen Beatmung nach Lebertransplantationen gingen viele Transplantationszentren weltweit dazu über, die Patienten unmittelbar nach der Transplantation zu extubieren.

So zeigten Salizzoni et al., dass im Lebertransplantationsprogramm des San Giovanni Battista Hospitals in Turin/Italien 88% der Patienten im Jahre 2002 sofort extubiert werden konnten und seit 1997 immer über 75% der lebertransplantierten Patienten spontanatmend auf die Intensivstation verlegt wurden [117]. Ebenso zeigten Mandell et al. 2002, dass im Lebertransplantationszentrum der Universität von Colorado in Denver/USA über 75% der Patienten erfolgreich im Operationssaal extubiert werden konnten mit einer sehr geringen Reintubationsrate von 1,8% [104]. Ferraz-Neto et al. zeigten, dass im Zeitraum von 1995 bis 1998 in Sao Paulo/Brasilien frühe Extubation bei 67,5% der LTx-Patienten möglich war [118]. Biancofiore et al. sprachen in einer 5-Jahresanalyse zum Fast tracking bei Lebertransplantationen in Pisa/Italien mit 80% sofort extubierten Patienten im Jahre 2004 sogar von der „Ära der sofortigen postoperativen Extubation“ [101]. Ulukaya et al. konnten in Izmir/Türkei mit Umstellung des anästhetischen Managements ebenso die Mehrheit (66%) der Patienten nach einer Lebertransplantation sofort im OP extubieren [119]. So scheint es, dass die sofortige Extubation nach einer Lebertransplantation bei den meisten Patienten sicher durchführbar ist [101,104,117,119,120,121].

Nach erfolgreicher Feststellung der Extubationskriterien konnten ebenfalls an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow Klinikum bei 76,8% (n=643) der von 01/1997 bis 09/2005 durchgeführten Lebertransplantationen die klare Mehrheit der Patienten unmittelbar nach der Operation extubiert werden.

5.2 Hypothesen zu Risikofaktoren, die mit der postoperativen Beatmung auf der Intensivstation assoziiert sind

Nach Durchführung der uni- und multivariaten Regressionsanalyse konnten bei den 837 Patienten vier Hypothesen zu möglichen Risikofaktoren für die postoperative Beatmung auf der Intensivstation und damit für eine mögliche Nichtdurchführbarkeit der frühzeitigen Extubation ausgemacht werden.

5.2.1 Risikofaktor: Child C

Während die sofort extubierten Patienten der Gruppe A nur zu 22,2% dem Leberzirrhosestadium Child C zugeordnet werden konnten, wurde bei nahezu der Hälfte (49%) der auf der Intensivstation extubierten Patienten (Gruppe B) das Zirrhosestadium Child C präoperativ diagnostiziert. Demnach konnte die Mehrzahl der Patienten mit Child C erst später extubiert werden. Als Ursache dafür, könnte eine mit einer schweren Leberzirrhose (Child C) assoziierte Enzephalopathie zu einer verzögerten Aufwachzeit nach der Narkose geführt haben. Mandell et al. zeigten in ihrer Studie, dass Enzephalopathie, neben Adipositas (BMI>34) ein Risikofaktor für das Versagen der frühen Extubation darstellen kann, wenn auch das Stadium Child C selbst nicht als signifikanter Risikofaktor nachgewiesen werden konnte [122,123]. Ebenso zeigte auch eine Studie von Biancofiore et al. das Leberzirrhosestadium Child C nicht als Risikofaktor an [101]. Ein Grund dafür liegt jedoch sicherlich in den Ausschlußkriterien dieser Studien, denn Patienten mit akutem Leberversagen, präoperativ beatmete Patienten und notfallmäßig retransplantierte Patienten, wurden von deren Analyse ausgeschlossen; ein Patientenkollektiv mit einer erwartungsgemäß hohen Präferenz für Child C. Beide Autoren wiesen jedoch darauf hin, dass die Schwere der Lebererkrankung im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Extubation nach Lebertransplantationen zu stehen scheint [101,122]. Außerdem verwiesen Biancofiore et al. zusätzlich darauf, dass die Dringlichkeit der Transplantation nach dem UNOS Score (United Network for Organ Sharing) eine Rolle für den Zeitpunkt der Extubation spielt [101].

5.2.2 Risikofaktor: Akutes Leberversagen (ALV)

Unter den Indikationen zur Lebertransplantation erwiesen sich die Diagnose des akuten Leberversagens und der Retransplantation als signifikante mögliche Prädiktoren für die postoperativ fortgeführte Beatmung auf der Intensivstation.

Akutes Versagen der Funktion des hepatobiliären Systems ist mit dem Leben nicht vereinbar und bedarf einer notfallmäßigen operativen Behandlung. Patienten, die dieses Stadium ihrer Lebererkrankung erreicht haben, sind in der Regel dem Child-Turcotte-Pugh-Score C mit einer schweren Enzephalopathie zuzuordnen und wurden deshalb oft auch in den prospektiv angelegten Studien zur sofortigen Extubation nach Lebertransplantationen von Anfang an ausgeschlossen [101,124].

5.2.3 Risikofaktor: Retransplantationen

Gleichfalls wie die Schwere der Lebererkrankung im Sinne einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (Child C) und eines akuten Leberversagens, konnten auch Retransplantationen signifikant mit postoperativer Beatmung korreliert werden. Insgesamt wurden 95 Retransplantationen durchgeführt, davon wurden bei 58 Retransplantationen (61%) die Patienten postoperativ nachbeatmet.

Retransplantationen der Leber sind mit zahlreichen Komplikationen assoziiert: ZNS-Aspergillosen [125], CMV-Infektionen [126], schlechte Transplantatfunktion [127], neurologische Komplikationen [128], gesteigerte Mortalität nach postoperativem Nierenversagen [129], erhöhter präoperativer Beatmungsstatus, sowie einer erhöhten Verweildauer im Krankenhaus im Vergleich zu Ersttransplantationen [130]. Diese Charakteristik mit der Kombination aus schwer kranken Patienten mit schlechter Transplantatfunktion und hoch dosierter Immunsuppression, die sich einer großen Operation unterziehen, resultiert in einer hohen Inzidenz von Infektionen [130] und einer hohen Mortalität.

Somit sind retransplantierte Patienten, ebenso wie Patienten mit akutem Leberversagen und einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (Child C) zu kritisch kranken Patienten mit einer schweren Lebererkrankung einzuordnen, die nicht für die sofortige Extubation nach einer Lebertransplantation geeignet zu sein scheinen. Ebenso weisen Patienten, die retransplantiert werden auch häufig einen höheren Enzephalopathiegrad und höhere Bilirubinwerte im Serum auf [176], so dass bei diesen Patienten auch mit einem höheren Child-Status gerechnet werden muss.

5.2.4 Risikofaktor: Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK)

Als signifikanter Indikator für ein Versagen der sofortigen Extubation ist auch die intraoperative Transfusion von Blutprodukten zu nennen. So konnte mit Hilfe der ROC-Analyse vorausgesagt werden, dass bei einer Anzahl von weniger als 6 intraoperativen Erythrozytenkonzentraten (EK) die Extubation im OP mit einer Sensitivität von 78,9% beziehungsweise einer Spezifität von 49,5% stattfindet. Das bedeutet, dass bei komplizierten Lebertransplantationen, wo die Patienten viel Blut während der Operation verlieren, ein hohes Risiko besteht, dass diese Patienten postoperativ nachbeatmet werden müssten. Zudem scheint eine hohe Anzahl (>6 EK) an intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten (EK) ein relativ spezifischer Faktor (49,5%) für die postoperative Nachbeatmung zu sein. Demnach ist die Frage, ob mehr als 6 EK intraoperativ transfundiert wurden, ein wichtiger Punkt für die Entscheidung, ob Patienten sofort im Operationssaal oder erst auf der Intensivstation extubiert werden sollten. Bestätigt wird diese Hypothese durch eine Studie von Zeyneloglu et al., bei der ebenfalls massive intraoperative Blutungen bei Patienten, die erst auf der Intensivstation extubiert wurden, häufiger auftraten, als bei Patienten, die sofort extubiert wurden. Daraus schließen Zeyneloglu et al., dass nur hämodynamisch stabile Patienten sofort im Anschluß der Operation zu extubiert werden sollten [131], ein gleichermaßen wichtiger Punkt in den Extubationskriterien der vorliegenden Studie.

Auch Biancofiore et al. konnten zeigen, dass Patienten mit einer massiven intraoperativen Hämorrhagie (definiert als die Gabe von mehr als 10 EK) gehäuft postoperativ beatmet werden mussten (2,4% der sofort extubierten Patienten versus 35,1% der prolongiert beatmeten Patienten) [101].

Assoziiert mit einem massiven Blutverlust während der Transplantation sind ein gehäuftes Auftreten von Infektionen [132], sowohl in der frühen postoperativen Phase [133] als auch in der Langzeitbeobachtung [134].

Vor allem respiratorische Komplikationen scheinen im Zusammenhang mit intraoperativen Bluttransfusionen zu stehen. So fanden Pirat et al. heraus, dass Patienten, die nach einer Lebertransplantation respiratorische Komplikationen entwickelten, signifikant häufiger intraoperativ transfundiert werden mussten (EK und FFP) [135]. Zu den häufigsten Komplikationen des Atmungstraktes in dieser Studie zählten Pneumonien, die zum einen den Zeitpunkt der postoperativen Extubation hinauszögerten und zum anderen zu einer höheren Mortalität führten [135].

Auch können Bluttransfusionen zu einem „Adult Respiratory Distress Syndrom“ (ARDS, Schocklunge) als seltene, aber schwerwiegende Komplikation führen [136]. Im Zusammenhang von Massivtransfusionen von Blut und Blutprodukten während einer Lebertransfusion konnten Li et al. sogar nachweisen, dass 14 von 17 Patienten, die ein ARDS nach einer Lebertransplantation entwickelten, massiv transfundiert werden mussten. Somit könnte der Hauptgrund eines ARDS nach einer Lebertransplantation höchstwahrscheinlich die Volumenüberladung mit kristalloiden Infusionen und Bluttransfusionen sein [137]. Zudem zeigt sich auch ein gehäuftes Auftreten von frühpostoperativen Lungenödemen nach exzessiven Transfusionen nach einer Lebertransplantation [138,139]. So gehören nach Yost et al. multiple Transfusionen zu den häufigsten und wichtigsten Ursachen für das Auftreten eines nicht-kardialen Lungenödems [139]. Im Falle eines solchen akuten Lungenödems zeigt sich auch ein Vorteil der postoperativen Beatmung mit Überdruck (siehe auch Kapitel 5.1.1), denn unter konsequenter Behandlung mit einer Überdruckbeatmung und der Positionierung des Patienten in die Bauch/Brustlage [140] ist die Prognose eines nichtkardialen Lungenödems nach einer Lebertransplantation durchaus als gut zu bezeichnen [139].

Interessanterweise zeigten Patienten in einer Studie von Palomo et al. mit mehr als 3 intraoperativen Bluttransfusionen ein vermindertes Risiko an akuten [141,142] und chronischen Abstoßungsreaktionen [141] des Transplantats. Zurückzuführen ist diese Tatsache wohl auf einen immunsuppressiven Effekt, der Abstoßungsreaktionen des Transplantats zusätzlich zum postoperativen Therapieschema reduziert.

Dieser immunsuppressive Effekt könnte auch erklären, dass bei exzessiven intraoperativen Blutungen während einer Lebertransplantation ein erhöhtes Risiko einer Sepsis, einer CMV-Infektion [142], sowie bakteriellen [132] und fungalen Infektionen [143] besteht und mit jeder weiteren Transfusionseinheit weiter ansteigt [133].

Zusammengefasst ist ein massiver intraoperativer Blutverlust bei Lebertransplantationen ein Prädiktor einer schlechten Prognose [144], sowohl in der frühen postoperativen Phase [144] als auch im Langzeitverlauf [144,142]. So zeigte sich, dass je höher die Menge der transfundierten Einheiten ist, desto schlechter war die Überlebensrate der transplantierten Patienten [141]. Überdies scheint auch der erhöhte Bedarf an Erythrozytenkonzentraten während der Transplantation einen Einfluß auf die Entwicklung eines Multiorganversagens zu haben [145].

Außerdem fanden Lebrón Gallardo et al. heraus, dass renale Dysfunktion nach Lebertransplantationen mit dem Bedarf an intraoperativen Bluttransfusionen von Erythrozytenkonzentraten in Relation stehen [146].

Wichtig für eine erfolgreiche frühzeitige Extubation unmittelbar nach einer Lebertransplantation sind demnach neben einer besonderen Beachtung von Patienten mit dem Zirrhosestadium Child C, der Diagnose des akuten Leberversagens und der Retransplantation, ein möglichst limitierter Gebrauch von Bluttransfusionen [147], denn im Gegensatz zur Diagnose (Akutes Leberversagen, Retransplantation) und dem Zirrhosestadium (Child C) kann durch Minimierung der intraoperativen Blutungskomplikationen der Extubationszeitpunkt vom Transplantationsteam beeinflusst werden. Jedoch unter der Einschränkung, dass gerade Patienten im Zirrhosestadium Child C, sowie Patienten im Akuten Leberversagen eine schlechte Gerinnung aufweisen, so dass bei diesen Patientenklintel auch ein erhöhtes intraoperatives Blutungsrisiko zu erwarten ist.

5.3 Die sofortige postoperative Extubation und Reintubations-/Tracheotomieraten

Insgesamt mussten 144 Patienten (17,2%) im postoperativen Verlauf einer Lebertransplantation reintubiert werden. Dabei wurden nur 75 (11,7%), der im OP extubierten Patienten (Gruppe A), reintubiert. Ähnliche Ergebnisse finden sich in zahlreichen Publikationen. So ist es Konsens, dass die Reintubationsraten nach der unmittelbaren Extubation im OP nach Lebertransplantationen gering sind und zwischen 0% (Cammu et al.[148], Ulukaya et al.[120]); 1,7% (Biancofiore et al.[101]); 1,8% (Mandell et al.[104]); 2,5% (Ulukaya et al.[119]); 3,3% (O'Meara et al.[149]); 8% (Mandell et al.[122]); 8,8% (Glanemann et al.[150]) und 13,2% (Biancofiore et al.[151]) variieren.

Interessanterweise zeigte sich in der Gruppe B (Extubation auf ITS) im Gegensatz zur Gruppe der sofort extubierten Patienten (Gruppe A) eine signifikant höhere Reintubationsrate (Gruppe B 35,6% versus Gruppe A 11,7%).

Reintubationen korrelieren einerseits mit einer höheren Inzidenz an Komplikationen [152] und andererseits mit einer höheren Mortalität [116,153].

Die meisten Patienten wurden aufgrund von pulmonalen Komplikationen reintubiert, und zwar in der Gruppe A (Extubation im OP) zu 41,3% und in der Gruppe B (Extubation auf ITS) zu 60,9%.

Pulmonale Komplikationen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach Lebertransplantation und treten bei der Mehrheit der Patienten auf [154,155,156]. Ebenso sind Komplikationen des Respirationstraktes im postoperativen Verlauf einer Lebertransplantation verbunden mit einer höheren Mortalität [155,156], vorwiegend bedingt durch Pneumonien [157]. Um einen prognostisch ungünstigen Verlauf vorzubeugen, sollten diese Patienten früh diagnostiziert und konsequent behandelt werden [157].

In Betrachtung der pulmonalen Indikationen für Reintubationen in der vorliegenden Studie stellte sich heraus, dass weitaus mehr Patienten aufgrund eines Sekretverhaltes in

der Gruppe B (18,8% [Extubation auf ITS]) als in der Gruppe A (5,3% [Extubation im OP]) erneut intubiert werden mussten. Erklären lässt sich diese Tatsache damit, dass in der Gruppe der postoperativ beatmeteten Patienten (Gruppe B) signifikant mehr Patienten unter einer hepatischen Enzephalopathie litten (Child C, Akutes Leberversagen s.o.) und nur eingeschränkt zum aktiven Hustenstoß und zur respiratorischen Clearance [158] fähig waren, so dass das Risiko einer pulmonalen Komplikation in dieser Patientengruppe anstieg [155] und mehr Patienten reintubiert werden mussten.

Erwartungsgemäß zeigt sich auch in Betrachtung der Tracheotomieraten mit 19,6 % bei der Gruppe B (Extubation auf ITS) eine gleichermaßen höhere Inzidenz im Gegensatz zu der Gruppe A mit nur 4,2 %. Demnach korrelieren die Inzidenzen von Reintubationen und Tracheotomien direkt miteinander, da bei jeder längeren Beatmungsphase die tracheale Intubation zum Schutz des Respirationstraktes in eine elektive Tracheotomie umgewandelt wurde.

5.4 Patientenüberleben

Bei der Analyse der Vorteile einer Methode wie der sofortigen Extubation im OP ist neben Kostenersparnis, Verkürzung der Verweildauer im Krankenhaus und Reduzierung der Morbidität vor allem die Betrachtung der Überlebensraten wichtig.

Nach den Übersichtsarbeiten von Perkins und Steadman ist bislang keine Studie bekannt, die eine Verbesserung der Überlebensraten der Patienten zeigen konnte [159,160].

Es konnte zwar nachgewiesen werden, dass prolongiert (über 24 Stunden) postoperativ beatmete Patienten nach Lebertransplantationen, eine höhere Mortalität aufweisen als frühzeitig extubierte (0-3h postoperativ) Patienten [102,151,161], jedoch findet sich in der Literatur keine Studie, die einen Vorteil des Patientenüberlebens von sofortiger Extubation im Operationssaal im Vergleich zu postoperativer Beatmung mit Extubation auf der Intensivstation ausweisen kann.

Im Vergleich der beiden Gruppen dieser Studie stellte sich aber heraus, dass die Patienten, die sofort im OP extubiert wurden, eine signifikant höhere Überlebensrate (85,6%) aufwiesen als diejenigen Patienten, die erst auf der Intensivstation extubiert wurden (69%).

Ursächlich dafür, dass dieser wichtige Vorteil der sofortigen Extubation sich bisher nicht in der Literatur widerspiegelte, liegt zum einen wahrscheinlich an der Struktur einiger Arbeiten mit der Unterteilung des Patientenkollektivs in drei oder mehr Gruppen [101,161] und zum anderen in der Ausrichtung einiger Studien auf die Untersuchung von Kosteneffizienz und Liegezeitenreduktion [123,124]

Jedoch sollten vor allem hinsichtlich dieses Vorteils der sofortigen Extubation weitere, vor allem prospektiv angelegte randomisierte Studien folgen, um eine eindeutige Aussage zum Einfluss der Extubationszeit auf die Mortalität treffen zu können.

5.5 Einschränkungen und Fehlerquellen

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt sind die Möglichkeiten gegenüber einer prospektiven Studie naturgemäß eingeschränkt. Zum einem können keine direkten Beweise erbracht werden, sondern nur Hypothesen zu möglichen Risikofaktoren aufgestellt und die empirische Evidenz anderer Studien verstärkt beziehungsweise abgeschwächt werden. Des Weiteren ist die Richtung des Kausalzusammenhangs der Ergebnisse mit einer retrospektiven Studie nicht vollständig geklärt, wenn auch unter Verwendung einer multivariaten Analyse mit einem Cox-Regressionsmodell mögliche Störfaktoren beseitigt werden.

Im Gegensatz zu einer prospektiven randomisierten Studie, wurde nicht ein nach dem Zufallsprinzip ausgesuchtes Patientenkollektiv zusammengestellt, sondern jeder Patient wurde nach entsprechenden Standards extubiert oder beatmet auf die Transplantationsintensivstation verlegt.

Die Operations- und Intensivprotokolle wurden ursprünglich nicht mit dem Ziel erstellt, damit eine Studie zu ermöglichen. So wurden einige Daten wie beispielsweise der genaue Zeitpunkt der Reintubation nicht entsprechend festgehalten, wie es für die vorliegende Studie nötig gewesen wäre.

Zudem ist nicht auszuschließen, dass die Verbesserung des Patientenüberlebens bei sofort extubierten Patienten nicht aufgrund der durchgeführten Extubation im OP bedingt ist, sondern dadurch, dass Patienten dieser Gruppe generell „gesünder“ sind als Patienten der Gruppe, die erst auf der Intensivstation extubiert wurden.

5.6 Schlussfolgerung

Die sofortige Extubation ist ein sicheres und bewährtes Verfahren in der postoperativen Nachbehandlung von Lebertransplantationen [119,162,101], und zwar ebenso für pädiatrische Lebertransplantationen [120,149], wie für Split-Lebertransplantationen nach Lebendspenden [148]. Die Extubation im Operationssaal bedarf im postoperativen Verlauf weder einer höheren Reintubationsrate [101,104,119,120,148,149,161] noch einer erhöhten Tracheotomieinzidenz.

Zusammengefasst sind die potentiellen Vorteile der sofortigen Extubation eine Reduktion der Morbidität [118], der Mortalität [151,161], der Kosten [118,121,122], sowie der Liegezeiten auf der Intensivstation [118,119,122,131,151,162] und im Krankenhaus [118,151,162].

Das perioperative Management bei der sofortigen Extubation ist zwar etwas aufwendiger als die Verlegung des Patienten im beatmeten Zustand, aber der darauffolgende postoperative Arbeitsaufwand ist besonders in der Betrachtung der pflegerischen Betreuung von mechanisch beatmeten Patienten als eindeutig geringer einzuschätzen [119]. Gleichermäßen ist auch der Bedarf an postoperativer Betreuung und Pflege im Sinne des TISS-Score [163] bei sofort extubierten Patienten geringer [149].

Weiterhin zu erwähnen, ist auch die angenehmere Situation [117,121] und psychologisch vorteilhaftere Position des Patienten in Spontanatmung im Gegensatz zur maschinellen Beatmung.

Um jedoch die Vorteile der frühzeitigen Extubation gegenüber den früheren Standards mit routinemäßiger postoperativer Nachbeatmung [102,103] vollständig nutzen zu können, sollte eine Kombination mit weiteren Elementen eines multimodalen Fast-track Regimes erfolgen. So sind neben Antibiotikaprophylaxe [164], optimierter Schnittführung [97], Verwendung der „Piggyback“-Technik [167,168,169], frühzeitiger postoperativer Mobilisation [92], früher enteraler Ernährung (bevorzugt mit Zusatz von prä- und probiotischen Kulturen) [93], auch eine entsprechende Nachsorge mit routinierten Einbestel-

lungen und Nachkontrollen [100] wichtig, um Komplikationsraten zu reduzieren und das Patientenüberleben nach einer Lebertransplantation weiter zu verbessern.

Die sofortige postoperative Extubation bildet in einem solchen Fast tracking Modell das Kernstück und stellt im perioperativen Management einer Lebertransplantation eine der wichtigsten Evolutionen des letzten Jahrzehntes dar [117].

Trotz des Überwiegens der Vorteile der sofortigen Extubation, zeigte eine Umfrage unter 16 Lebertransplantationszentren in Deutschland von Pietsch et al., dass zwar 87% der befragten Transplantationszentren die Patienten nach LTx möglichst frühzeitig auf der Intensivstation extubieren, aber nur ein Zentrum (6,7%) die LTx-Patienten im Operationssaal extubierte [165]. Demnach hat die sofortige postoperative Extubation nur in geringen Maße den Weg in den klinischen Alltag der Betreuung von lebertransplantierten Patienten in Deutschland gefunden. Ähnlich verhält es sich bei der Umsetzung von Fast-track Konzepten in der Kolonchirurgie. So zeigte eine Umfrage unter 385 Kliniken Deutschlands zu Fast-track Modellen bei Kolonresektionen ebenfalls, dass Fast tracking nur teilweise den Weg in die breite Patientenversorgung gefunden hat [48] und sich wie vieles Neue nur langsam durchsetzen wird [49].

In der Zukunft sollten weitere, insbesondere randomisierte Studien folgen, um die Vorteile der Implementierung von Fast-track Konzepten, wie der sofortigen Extubation, in das perioperative Management von Lebertransplantationen zu bestätigen [160].

Einblicke in zukünftige Entwicklungen des Fast tracking bei Lebertransplantationen zeigen bereits Studien, bei denen sofort extubierte Patienten nicht mehr auf die Intensivstation verlegt werden müssen, sondern in neu eingerichtete kosteneffizientere "middle care units" [117] beziehungsweise "high dependency units" [11] gebracht werden.

Vorraussetzung für ein erfolgreiches Gelingen der frühzeitigen Extubation mit dem Ziel der optimalen Betreuung des Patienten ist in jedem Fall die interdisziplinäre Kommunikation [166] und enge Zusammenarbeit des gesamten Transplantationsteams [159].

Im Resümee bleibt zu sagen, dass die sofortige postoperative Extubation nach einer Lebertransplantation bei den meisten Patienten sicher und effektiv durchführbar ist. Jedoch sollten Patienten im schlechten Allgemeinzustand im Zirrhosestadium Child C, mit akuten Leberversagen, nach Retransplantationen und bei einem hohen intraoperativen Blutverlust (EK>6) von Fast-track Protokollen mit sofortiger postoperativer Extubation ausgeschlossen werden, denn bei diesen Patienten scheint ein erhöhtes Risiko für eine postoperative Beatmung zu bestehen.

Kapitel 6

Zusammenfassung

HINTERGRUND: Fast tracking ist ein interdisziplinäres Modell zur Optimierung und Beschleunigung der Rekonvaleszenz nach chirurgischen Eingriffen. Bewährt hat sich dieses Verfahren vor allem bei elektiven Kolonresektionen um Morbiditäts- und Mortalitätsraten, sowie Kosten und Hospitalisierungszeiten zu reduzieren. Bei Lebertransplantationen ist mit Fast tracking vor allem die sofortige postoperative Extubation gemeint. Ziel dieser Studie ist es die Durchführbarkeit, Vor- und Nachteile, sowie Risikofaktoren und Grenzen dieser Methode aufzuzeigen.

PATIENTEN UND METHODEN: Im Zeitraum von 01/1997 bis 04/2005 wurden 837 Lebertransplantationen an 742 Patienten (>14 Jahre alt) durchgeführt. Die klinischen Verläufe wurden hinsichtlich spezifischer Empfängerdaten, Beatmungsparameter, Operationsdaten und Transplantat-/Spenderdaten retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterschieden: Gruppe A (Extubation im OP) und Gruppe B (Extubation auf ITS).

ERGEBNISSE: Bei 76,8% der Patienten konnte die sofortige Extubation ohne Anstieg der Reintubationsrate sicher durchgeführt werden, während nur 23,2% der Patienten postoperativ beatmet werden mussten. Bei diesen Patienten zeigte sich eine signifikante Steigerung der Reintubations- und Tracheotomie rate ($p < 0,0001$). Als Risikofaktoren für das Versagen der sofortigen Extubation konnten Child C ($p = 0,004$), akutes Leberversagen ($p < 0,0001$), Retransplantation ($p < 0,0001$), sowie gesteigerte Rate intraoperativer Bluttransfusionen ($EK > 6$) ($p < 0,0001$) nachgewiesen werden. In Betrachtung der Patientenüberlebensrate, zeigte sich, dass signifikant mehr Patienten (85,6%) der Gruppe A überlebten als Patienten der Gruppe B (69%) ($p = 0,02$).

SCHLUSSFOLGERUNG: Die sofortige postoperative Extubation nach einer Lebertransplantation ist bei den meisten Patienten sicher und effektiv durchführbar. Jedoch scheinen Patienten im schlechten Allgemeinzustand mit dem Zirrhosestadium Child C, akutem Leberversagen, Retransplantation oder mit einem hohen intraoperativen Blutverlust ($EK > 6$) für Fast-track Protokolle mit sofortiger postoperativer Extubation ungeeignet

zu sein, denn diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine prolongierte postoperative Beatmung.

SCHLAGWORTE: Lebertransplantation, sofortige Extubation, Fast tracking Chirurgie, postoperative Beatmung

Abstract

BACKGROUND: Fast tracking is an interdisciplinary approach to improve and accelerate recovery in surgery. It is well established in elective colonic resection to reduce morbidity and mortality as well as costs and length of hospital stay. In liver transplantation fast tracking means immediate postoperative extubation. Aim of this study is to show feasibility, advantages, disadvantages, risk factors and also the limitations of immediate extubation in the operating room (OR).

PATIENTS AND METHODS: Between 01/1997 and 04/2005 overall 837 liver transplantation were performed in 742 adult patients (>14 years old). The medical records were reviewed for specific data for recipient, operation, ventilation and graft-/donor factors. The patients were divided in two groups: group A (extubation in OR) and group B (extubation in ICU).

RESULTS: Immediate extubation was successfully performed in 76,8% of the patients without an increasing reintubation rate. Only one quarter of the patients (23,2%) needed further mechanical ventilation in the ICU. These patients showed a significant increase in reintubation- and tracheotomy rate ($p < 0,0001$). Risk factors for postoperative ventilation were acute liver failure ($p < 0,0001$), Child C ($p = 0,004$), retransplantation ($p < 0,0001$) and increased intraoperative transfusion of red blood cells ($EK > 6$) ($p < 0,0001$). The outcome of the patients in group A (85,6%) was significant greater than in group B (69%) ($p = 0,02$).

CONCLUSION: Immediate postoperative extubation following liver transplantation is feasible, safe and well tolerated in the majority of the patients. However, it seems patients in reduced clinical conditions with Child C cirrhosis, acute liver failure, retransplantation or increased intraoperative transfusion of red blood cells ($> 6EK$) are not suitable for fast track protocols with immediate postoperative tracheal extubation, because they may have an increased risk for prolonged postoperative mechanical ventilation.

KEYWORDS: liver transplantation, immediate extubation, fast tracking surgery, postoperative ventilation

Literaturverzeichnis

1. Möllhoff T, Kress HJ, Tsompanidis K, Wolf C, Ploum P: Fast-track-Rehabilitation am Beispiel der Kolonchirurgie. *Anaesthesist*. 2007 Jul;56(7):713-28. PMID: 17607552
2. Krohn BG, Kay JH, Mendez MA, Zubiate P, Kay GL: Rapid sustained recovery after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990 Aug;100(2):194-7. PMID: 2385117
3. Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997 May;78(5):606-17. PMID: 9175983
4. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H: Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr*. 2005 Jun;24(3):466-77. Epub 2005 Apr 21. PMID: 15896435
5. Kehlet H, Wilmore DW: Fast-track surgery. *Br J Surg*. 2005 Jan;92(1):3-4. PMID: 15635603
6. Schwenk W, Müller JM: Was ist „Fast-track“-Chirurgie? *Dtsch Med Wochenschr*. 2005 Mar 11;130(10):536-40. PMID: 15744648
7. Langelotz C, Spies C, Müller JM, Schwenk W: "Fast-track"-rehabilitation in surgery, a multimodal concept. *Acta Chir Belg*. 2005 Nov-Dec;105(6):555-9. PMID: 16438063
8. Kehlet H, Wilmore DW: Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002 Jun;183(6):630-41. PMID: 12095591
9. Engelman RM: Mechanisms to reduce hospital stays. *Ann Thorac Surg*. 1996 Feb;61(2 Suppl):S26-9; discussion S33-4. PMID: 8572829
10. Kremer M, Ulrich A, Büchler MW, Uhl W: Fast-track surgery: the Heidelberg experience. *Recent Results Cancer Res*. 2005;165:14-20. PMID: 15865016
11. Park GR, Evans TN, Hutchins J, Borissov B, Gunning KE, Klinck JR: Reducing the demand for admission to intensive care after major abdominal surgery by a change in anaesthetic practice and the use of remifentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Feb;17(2):111-9. PMID: 10758455
12. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, Kerls S, Cook DR: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth*. 1996 May;76(5):624-8. PMID: 8688259

13. Hassan ZU, Fahy BG: Anesthetic choices in surgery. *Surg Clin North Am.* 2005 Dec;85(6):1075-89, vii-viii. PMID: 16326194
14. Kehlet H: Future perspectives and research initiatives in fast-track surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Sep;391(5):495-8. Epub 2006 Aug 19. PMID: 16924532
15. Glanemann M, Busch T, Neuhaus P, Kaisers U: Fast tracking in liver transplantation. Immediate postoperative tracheal extubation: feasibility and clinical impact. *Swiss Med Wkly.* 2007 Apr 7;137(13-14):187-91. PMID: 17525870
16. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schrickler T, Carr DB, Carli F; Fast-Track Surgery Study Group: The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg.* 2007 Jun;104(6):1380-96, table of contents. PMID: 17513630
17. Recart A, Duchene D, White PF, Thomas T, Johnson DB, Cadeddu JA: Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy. *J Endourol.* 2005 Dec;19(10):1165-9. PMID: 16359206
18. Bosio RM, Smith BM, Aybar PS, Senagore AJ: Implementation of laparoscopic colectomy with fast-track care in an academic medical center: benefits of a fully ascended learning curve and specialty expertise. *Am J Surg.* 2007 Mar;193(3):413-5; discussion 415-6. PMID: 17320546
19. Bueno Lledó J, Planells Roig M, Arnau Bertomeu C, Sanahuja Santafé A, Oviedo Bravo M, García Espinosa R, Martí Obiol R, Espí Salinas A: Outpatient laparoscopic cholecystectomy: a new gold standard for cholecystectomy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Jan;98(1):14-24. PMID: 16555929
20. Grewal H, Sweat J, Vazquez WD: Laparoscopic appendectomy in children can be done as a fast-track or same-day surgery. *JLS.* 2004 Apr-Jun;8(2):151-4. PMID: 15119660
21. Spatz H, Zülke C, Beham A, Agha A, Bolder U, Krenz D, Fürst A, Lattermann R, Gröppner G, Hemmerich B, Piso P, Schlitt H: „Fast-Track“ bei laparoskopisch assistierter Rektumresektion - was kann erreicht werden? Erste Ergebnisse einer Machbarkeitsstudie. *Zentralbl Chir.* 2006 Oct;131(5):383-7. PMID: 17089286
22. Mukherjee D: "Fast-track" abdominal aortic aneurysm repair. *Vasc Endovascular Surg.* 2003 Sep-Oct;37(5):329-34. PMID: 14528378
23. Marianeschi SM, Seddio F, McElhinney DB, Colagrande L, Abella RF, de la Torre T, Meli M, Iorio FS, Marcelletti CF: Fast-track congenital heart operations: a less invasive technique and early extubation. *Ann Thorac Surg.* 2000 Mar;69(3):872-6. PMID: 10750775
24. O'Dwyer PJ, McGregor JR, McDermott EW, Murphy JJ, O'Higgins NJ: Patient recovery following cholecystectomy through a 6 cm or 15 cm transverse subcostal incision: a prospective randomized clinical trial. PMID: 1461854

25. Grantcharov TP, Rosenberg J: Vertical compared with transverse incisions in abdominal surgery. *Eur J Surg.* 2001 Apr;167(4):260-7. PMID: 11354317
26. Kehlet H, Dahl JB: Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet.* 2003 Dec 6;362(9399):1921-8. PMID: 14667752
27. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, Kellum JM Jr, Welling RE, Moore EE: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg.* 1992 Aug;216(2):172-83. PMID: 1386982
28. Reismann M, von Kampen M, Laupichler B, Suempelmann R, Schmidt AI, Ure BM: Fast-track surgery in infants and children. *J Pediatr Surg.* 2007 Jan;42(1):234-8. PMID: 17208572
29. Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, Billesbølle P, Lund C, Mogensen T, Rosenberg J, Kehlet H: Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg.* 2005 Mar;241(3):416-23. PMID: 15729063
30. Hjort Jakobsen D, Sonne E, Basse L, Bisgaard T, Kehlet H: Convalescence after colonic resection with fast-track versus conventional care. *Scand J Surg.* 2004;93(1):24-8. PMID: 15116815
31. Nygren J, Hausel J, Kehlet H, Revhaug A, Lassen K, Dejong C, Andersen J, von Meyenfeldt M, Ljungqvist O, Fearon KC: A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. *Clin Nutr.* 2005 Jun;24(3):455-61. Epub 2005 Apr 9. PMID: 15896433
32. Scharfenberg M, Raue W, Junghans T, Schwenk W: "Fast-track" rehabilitation after colonic surgery in elderly patients-is it feasible? *Int J Colorectal Dis.* 2007 May 5; [Epub ahead of print] PMID: 17483956
33. Trondsen E, Mjåland O, Raeder J, Buanes T: Day-case laparoscopic fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 2000 Dec;87(12):1708-11. PMID: 11122189
34. McCarty TM, Arnold DT, Lamont JP, Fisher TL, Kuhn JA: Optimizing outcomes in bariatric surgery: outpatient laparoscopic gastric bypass. *Ann Surg.* 2005 Oct;242(4):494-8; discussion 498-501. PMID: 16192809
35. Udelsman R, Donovan PI, Sokoll LJ: One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg.* 2000 Sep;232(3):331-9. PMID: 10973383
36. MacKay G, Ihedioha U, McConnachie A, Serpell M, Molloy RG, O'Dwyer PJ: Laparoscopic colonic resection in fast-track patients does not enhance short-term recovery after elective surgery. *Colorectal Dis.* 2007 May;9(4):368-72. PMID: 17432992

37. Delaney CP, Fazio VW, Senagore AJ, Robinson B, Halverson AL, Remzi FH: 'Fast track' postoperative management protocol for patients with high comorbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery. *Br J Surg.* 2001 Nov;88(11):1533-8. PMID: 11683754
38. Schwenk W, Neudecker J, Raue W, Haase O, Müller JM: "Fast-track" rehabilitation after rectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Sep;21(6):547-53. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16283339
39. Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, Kleeff J, Müller MW, Gutt C, Weigand M, Friess H, Büchler MW: Fast track-different implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg.* 2007 Jul;11(7):880-7. PMID: 17440787
40. Cerfolio RJ, Bryant AS, Bass CS, Alexander JR, Bartolucci AA: Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Chest.* 2004 Oct;126(4):1187-94. PMID: 15486381
41. Andersen J, Kehlet H: Fast track open ileo-colic resections for Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2005 Jul;7(4):394-7. PMID: 15932565
42. Kark AE, Kurzer MN, Belsham PA: Three thousand one hundred seventy-five primary inguinal hernia repairs: advantages of ambulatory open mesh repair using local anesthesia. *J Am Coll Surg.* 1998 Apr;186(4):447-55; discussion 456. PMID: 9544960
43. Callesen T, Bech K, Kehlet H: The feasibility, safety and cost of infiltration anaesthesia for hernia repair. *Hvidovre Hospital Hernia Group. Anaesthesia.* 1998 Jan;53(1):31-5. PMID: 9505739
44. Kehlet H: Fast-track colonic surgery: status and perspectives. *Recent Results Cancer Res.* 2005;165:8-13. PMID: 15865015
45. Warren JL, Riley GF, Potosky AL, Klabunde CN, Richter E, Ballard-Barbash R: Trends and outcomes of outpatient mastectomy in elderly women. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Jun 3;90(11):833-40. PMID: 9625171
46. Ferrante J, Gonzalez E, Pal N, Roetzheim R: The use and outcomes of outpatient mastectomy in Florida. *Am J Surg.* 2000 Apr;179(4):253-9; discussion 259-60. PMID: 10875979
47. Bundred N, Maguire P, Reynolds J, Grimshaw J, Morris J, Thomson L, Barr L, Baildam A: Randomised controlled trial of effects of early discharge after surgery for breast cancer. *BMJ.* 1998 Nov 7;317(7168):1275-9. PMID: 9804712
48. Hasenberg T, Rittler P, Post S, Jauch KW, Senkal M, Spies C, Schwenk W, Shang E: Umfrage zur perioperativen Therapie bei elektiven Kolonresektionen in Deutschland 2006. *Chirurg.* 2007 May 22; [Epub ahead of print] PMID: 17516040

49. Schumpelick V: Einschätzung der Chirurgen im Umgang mit Fast-Track-Konzepten in der Darmchirurgie. Kommentar zum Beitrag Hasenberg et al. (2007) *Chirurg*. 2007 Sep;78(9):827. PMID: 17516039
50. Tovar EA: One-day admission for major lung resections in septuagenarians and octogenarians: a comparative study with a younger cohort. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Sep;20(3):449-53; discussion 453-4. PMID: 11509262
51. Ferguson MK, Martin TR, Reeder LB, Olak J: Mortality after esophagectomy: risk factor analysis. *World J Surg*. 1997 Jul-Aug;21(6):599-603; discussion 603-4. PMID: 9230656
52. Neal JM, Wilcox RT, Allen HW, Low DE: Near-total esophagectomy: the influence of standardized multimodal management and intraoperative fluid restriction. *Reg Anesth Pain Med*. 2003 Jul-Aug;28(4):328-34. PMID: 12945027
53. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Humphrey CB, Ellison LH, Allmendinger PD, Owen SG, Pekow PS: Fast-track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg*. 1994 Dec;58(6):1742-6. PMID: 7979747
54. Hickey RF, Cason BA: Timing of tracheal extubation in adult cardiac surgery patients. *J Card Surg*. 1995 Jul;10(4 Pt 1):340-8. PMID: 7549192
55. Alhan C, Toraman F, Karabulut EH, Tarcan S, Dağdelen S, Eren N, Çağlar N: Fast track recovery of high risk coronary bypass surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 May;23(5):678-83; discussion 683. PMID: 12754017
56. Vricella LA, Dearani JA, Gundry SR, Razzouk AJ, Brauer SD, Bailey LL: Ultra fast track in elective congenital cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000 Mar;69(3):865-71. PMID: 10750774
57. Hemmerling TM, Choinière JL, Basile F, Lê N, Olivier JF, Prieto I: Immediate Extubation after Aortic Valve Surgery Using High Thoracic Epidural Anesthesia. *Heart Surg Forum*. 2004 Jan 1;7(1):16-20. PMID: 14980842
58. Oxelbark S, Bengtsson L, Eggensen M, Kopp J, Pedersen J, Sanchez R: Fast track as a routine for open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Apr;19(4):460-3. PMID: 11306313
59. Kirkeby-Garstad I, Sellevold OF: Early mobilization after aortic valve surgery. *Surg Technol Int*. 2006;15:198-204. PMID: 17029177
60. Fernandes AM, Mansur AJ, Canêo LF, Lourenço DD, Piccioni MA, Franchi SM, Afiune CM, Gadioli JW, Oliveira Sde A, Ramires JA: The reduction in hospital stay and costs in the care of patients with congenital heart diseases undergoing fast-track cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2004 Jul;83(1):27-34; 18-26. Epub 2004 Aug 18. PMID: 15322665

61. Flynn M, Reddy S, Shepherd W, Holmes C, Armstrong D, Lunn C, Khan K, Kendall S: Fast-tracking revisited: routine cardiac surgical patients need minimal intensive care. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Jan;25(1):116-22. PMID: 14690742
62. Moon MC, Abdoh A, Hamilton GA, Lindsay WG, Duke PC, Pascoe EA, Del Rizzo DF: Safety and efficacy of fast track in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Card Surg.* 2001;16(4):319-26. PMID: 11833706
63. Lee JH, Swain B, Andrey J, Murrell HK, Geha AS: Fast track recovery of elderly coronary bypass surgery patients. *Ann Thorac Surg.* 1999 Aug;68(2):437-41. PMID: 10475409
64. Lazar HL, Fitzgerald CA, Ahmad T, Bao Y, Colton T, Shapira OM, Shemin RJ: Early discharge after coronary artery bypass graft surgery: are patients really going home earlier? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 May;121(5):943-50. PMID: 11326238
65. Constantinides VA, Tekkis PP, Fazil A, Kaur K, Leonard R, Platt M, Casula R, Stanbridge R, Darzi A, Athanasiou T: Fast-track failure after cardiac surgery: development of a prediction model. *Crit Care Med.* 2006 Dec;34(12):2875-82. PMID: 17075376
66. Hadjinikolaou L, Cohen A, Glenville B, Stanbridge RD: The effect of a 'fast-track' unit on the performance of a cardiothoracic department. *Ann R Coll Surg Engl.* 2000 Jan;82(1):53-8. PMID: 10700770
67. Parlow JL, Ahn R, Milne B: Obesity is a risk factor for failure of "fast track" extubation following coronary artery bypass surgery. *Can J Anaesth.* 2006 Mar;53(3):288-94. PMID: 16527795
68. Wong DT, Cheng DC, Kustra R, Tibshirani R, Karski J, Carroll-Munro J, Sandler A: Risk factors of delayed extubation, prolonged length of stay in the intensive care unit, and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft with fast-track cardiac anesthesia: a new cardiac risk score. *Anesthesiology.* 1999 Oct;91(4):936-44. PMID: 10519495
69. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Göksel O, Karabulut H, Alhan C: Fast-track recovery in noncoronary cardiac surgery patients. *Heart Surg Forum.* 2005;8(1):E61-4. PMID: 15769719
70. Brustia P, Renghi A, Fassiola A, Gramaglia L, Della Corte F, Cassatella R, Cumino A: Fast-track approach in abdominal aortic surgery: left subcostal incision with blended anesthesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Feb;6(1):60-4. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17669770
71. Abularrage CJ, Sheridan MJ, Mukherjee D: Endovascular versus "fast-track" abdominal aortic aneurysm repair. *Vasc Endovascular Surg.* 2005 May-Jun;39(3):229-36. PMID: 15920651

72. Collier PE: Are one-day admissions for carotid endarterectomy feasible? *Am J Surg.* 1995 Aug;170(2):140-3. PMID: 7631918
73. Bourke BM, Crimmins DC: Overnight hospital stay for carotid endarterectomy. *Med J Aust.* 1998 Feb 16;168(4):157-60. PMID: 9507710
74. Kaufman JL, Frank D, Rhee SW, Berman JA, Friedmann P: Feasibility and safety of 1-day postoperative hospitalization for carotid endarterectomy. *Arch Surg.* 1996 Jul;131(7):751-5. PMID: 8678777
75. Kelly A, Griffith H, Jamjoom A: Results of day-case surgery for lumbar disc prolapse. *Br J Neurosurg.* 1994;8(1):47-9. PMID: 8011193
76. Blanshard HJ, Chung F, Manninen PH, Taylor MD, Bernstein M: Awake craniotomy for removal of intracranial tumor: considerations for early discharge. *Anesth Analg.* 2001 Jan;92(1):89-94. PMID: 11133607
77. Kirsh EJ, Worwag EM, Sinner M, Chodak GW: Using outcome data and patient satisfaction surveys to develop policies regarding minimum length of hospitalization after radical prostatectomy. *Urology.* 2000 Jul;56(1):101-6; discussion 106-7. PMID: 10869634
78. Heinzer H, Heuer R, V Nordenflycht O, Eichelberg C, Friederich P, Goetz AE, Hulan H: Radikale retropubische „Fast-track-Prostatektomie“ Behandlungskonzept zur Beschleunigung der postoperativen Rehabilitation. *Urologe A.* 2005 Nov;44(11):1287-93. PMID: 16180028
79. Gralla O, Haas F, Knoll N, Hadzidiakos D, Tullmann M, Romer A, Deger S, Ebeling V, Lein M, Wille A, Rehberg B, Loening SA, Roigas J: Fast-track surgery in laparoscopic radical prostatectomy: basic principles. *World J Urol.* 2007 Apr;25(2):185-91. Epub 2006 Dec 15. PMID: 17171563
80. Firoozfard B, Christensen T, Kristensen JK, Mogensen S, Kehlet H: Fast-track open transperitoneal nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(4):305-8. PMID: 12944188
81. Knight MK, DiMarco DS, Myers RP, Gettman MT, Baghai M, Engen D, Segura JW: Subjective and objective comparison of critical care pathways for open donor nephrectomy. *J Urol.* 2002 Jun;167(6):2368-71. PMID: 11992039
82. Kuo PC, Johnson LB, Sitzmann JV: Laparoscopic donor nephrectomy with a 23-hour stay: a new standard for transplantation surgery. *Ann Surg.* 2000 May;231(5):772-9. PMID: 10767799
83. Marx C, Rasmussen T, Jakobsen DH, Ottosen C, Lundvall L, Ottesen B, Callesen T, Kehlet H: The effect of accelerated rehabilitation on recovery after surgery for ovarian malignancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(4):488-92. PMID: 16612713

84. Møller C, Kehlet H, Friland SG, Schouenborg LO, Lund C, Ottesen B: Fast track hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Sep;98(1):18-22. PMID: 11516794
85. Summitt RL Jr, Stovall TG, Lipscomb GH, Ling FW: Randomized comparison of laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with standard vaginal hysterectomy in an outpatient setting. *Obstet Gynecol.* 1992 Dec;80(6):895-901. PMID: 1448255
86. Ottesen M, Sørensen M, Rasmussen Y, Smidt-Jensen S, Kehlet H, Ottesen B: Fast track vaginal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Feb;81(2):138-46. PMID: 11942904
87. Husted H, Hansen HC, Holm G, Bach-Dal C, Rud K, Andersen KL, Kehlet H: [Length of stay in total hip and knee arthroplasty in Denmark I: volume, morbidity, mortality and resource utilization. A national survey in orthopaedic departments in Denmark] *Ugeskr Laeger.* 2006 May 29;168(22):2139-43. PMID: 16768950
88. Husted H, Hansen HC, Holm G, Bach-Dal C, Rud K, Andersen KL, Kehlet H: [Accelerated versus conventional hospital stay in total hip and knee arthroplasty III: patient satisfaction] *Ugeskr Laeger.* 2006 May 29;168(22):2148-51. PMID: 16768952
89. Husted H, Hansen HC, Holm G, Bach-Dal C, Rud K, Andersen KL, Kehlet H: [Accelerated versus conventional hospital stay in total hip and knee arthroplasty II: organizational and clinical differences] *Ugeskr Laeger.* 2006 May 29;168(22):2144-8. PMID: 16768951
90. Munin MC, Rudy TE, Glynn NW, Crossett LS, Rubash HE: Early inpatient rehabilitation after elective hip and knee arthroplasty. *JAMA.* 1998 Mar 18;279(11):847-52. PMID: 9515999
91. Berry DJ, Berger RA, Callaghan JJ, Dorr LD, Duwelius PJ, Hartzband MA, Lieberman JR, Mears DC: Minimally invasive total hip arthroplasty. Development, early results, and a critical analysis. Presented at the Annual Meeting of the American Orthopaedic Association, Charleston, South Carolina, USA, June 14, 2003. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Nov;85-A(11):2235-46. PMID: 14630860
92. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P: Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl.* 2007 Feb;13(2):248-57. PMID: 17205553
93. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, Bengmark S, Neuhaus P: Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.* 2005 Jan;5(1):125-30. PMID: 15636620

94. Soubrane O, Cherqui D, Scatton O, Stenard F, Bernard D, Branchereau S, Martelli H, Gauthier F: Laparoscopic left lateral sectionectomy in living donors: safety and reproducibility of the technique in a single center. *Ann Surg.* 2006 Nov;244(5):815-20. PMID: 17060776
95. Müller V, Lehner M, Klein P, Hohenberger W, Ott R: Incisional hernia repair after orthotopic liver transplantation: a technique employing an inlay/onlay polypropylene mesh. *Langenbecks Arch Surg.* 2003 Jul;388(3):167-73. Epub 2003 Jun 17. PMID: 12811565
96. Janssen H, Lange R, Erhard J, Malagó M, Eigler FW, Broelsch CE: Causative factors, surgical treatment and outcome of incisional hernia after liver transplantation. *Br J Surg.* 2002 Aug;89(8):1049-54. PMID: 12153634
97. Donataccio M, Genco B, Donataccio D: Right subcostal incision in liver transplantation: prospective study of feasibility. *Transplant Proc.* 2006 May;38(4):1109-10. PMID: 16757279
98. Hasse JM: Examining the role of tube feeding after liver transplantation. *Nutr Clin Pract.* 2006 Jun;21(3):299-311. PMID: 16772548
99. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, Menzies IS, Routley D, Potter D, Tan KC, Williams R: Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet.* 1994 Sep 24;344(8926):837-40. PMID: 7916398
100. Seehofer D, Rayes N, Tullius SG, Schmidt CA, Neumann UP, Radke C, Settmacher U, Müller AR, Steinmüller T, Neuhaus P: CMV hepatitis after liver transplantation: incidence, clinical course, and long-term follow-up. *Liver Transpl.* 2002 Dec;8(12):1138-46. PMID: 12474153
101. Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, Boldrini A, Bisà M, Esposito M, Urbani L, Catalano G, Mosca F, Filipponi F: Fast track in liver transplantation: 5 years' experience. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 Aug;22(8):584-90. PMID: 16119594
102. Plevak DJ, Southorn PA, Narr BJ, Peters SG: Intensive-care unit experience in the Mayo liver transplantation program: the first 100 cases. *Mayo Clin Proc.* 1989 Apr;64(4):433-45. PMID: 2654500
103. Stock PG, Payne WD: Liver transplantation. *Crit Care Clin.* 1990 Oct;6(4):911-26. PMID: 2265386
104. Mandell MS, Lezotte D, Kam I, Zamudio S: Reduced use of intensive care after liver transplantation: influence of early extubation. *Liver Transpl.* 2002 Aug;8(8):676-81. PMID: 12149759
105. Dreyfuss D, Saumon G: From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? *Intensive Care Med.* 1998 Feb;24(2):102-4. PMID: 9539065

106. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G: High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988 May;137(5):1159-64. PMID: 3057957
107. Hedenstierna G, Rothen HU. Atelectasis formation during anesthesia: causes and measures to prevent it. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(5-6):329-35. PMID: 12580216
108. Kanchi M: „Fast Tracking“ Paediatric Cardiac Surgical Patients. *Annals of Cardiac Anaesthesia.* 2005, (8): 33-38
109. Matuschak GM, Pinsky MR, Rogers RM: Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance. *J Appl Physiol.* 1987 Apr;62(4):1377-83. PMID: 2954939
110. Dorinsky PM, Hamlin RL, Gadek JE. Alterations in regional blood flow during positive end-expiratory pressure ventilation. *Crit Care Med.* 1987 Feb;15(2):106-13. PMID: 3542385
111. Glanemann M, Langrehr JM, Stange BJ, Neumann U, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P: Clinical implications of hepatic preservation injury after adult liver transplantation. *Am J Transplant.* 2003 Aug;3(8):1003-9. PMID: 12859537
112. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M: Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis.* 1987 Feb;135(2):312-5. PMID: 3544984
113. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Aug;42:2s-9s. PMID: 12945994
114. Ettinger NA, Trulock EP: Pulmonary considerations of organ transplantation. Part I. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Jun;143(6):1386-405. PMID: 2048827
115. Esteban A, Alía I: Clinical management of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1998 Oct;24(10):999-1008. PMID: 9840232
116. Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, Blanch L, Bonet A, Vázquez A, de Pablo R, Torres A, de La Cal MA, Macías S: Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):512-8. PMID: 9927366
117. Salizzoni M, Cerutti E, Romagnoli R, Lupo F, Franchello A, Zamboni F, Gennari F, Strignano P, Ricchiuti A, Brunati A, Schellino MM, Ottobrelli A, Marzano A, Lavezzo B, David E, Rizzetto M: The first one thousand liver transplants in Turin: a single-center experience in Italy. *Transpl Int.* 2005 Dec;18(12):1328-35. PMID: 16297051

118. Ferraz-Neto BH, Silva ED, Afonso RC, Gregory FH, Goehler F, Meira-Filho SP, Macedo CP, Leitao RM, Parra OM, Saad WA: Early extubation in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999 Nov;31(7):3067-8. PMID: 10578398
119. Ulukaya S, Ayanoglu HO, Acar L, Tokat Y, Kilic M: Immediate tracheal extubation of the liver transplant recipients in the operating room. *Transplant Proc.* 2002 Dec;34(8):3334-5. PMID: 12493465
120. Ulukaya S, Arikan C, Aydogdu S, Ayanoglu HO, Tokat Y: Immediate tracheal extubation of pediatric liver transplant recipients in the operating room. *Pediatr Transplant.* 2003 Oct;7(5):381-4. PMID: 14738299
121. Neelakanta G, Sopher M, Chan S, Pregler J, Steadman R, Braunfeld M, Csete M: Early tracheal extubation after liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997 Apr;11(2):165-7. PMID: 9105986
122. Mandell MS, Lockrem J, Kelley SD: Immediate tracheal extubation after liver transplantation: experience of two transplant centers. *Anesth Analg.* 1997 Feb;84(2):249-53. PMID: 9024010
123. Mandell MS, Lezotte D, Kam I, Zamudio S: Reduced use of intensive care after liver transplantation: patient attributes that determine early transfer to surgical wards. *Liver Transpl.* 2002 Aug;8(8):682-7. PMID: 12149760
124. Findlay JY, Jankowski CJ, Vasdev GM, Chantigian RC, Gali B, Kamath GS, Keegan MT, Hall BA, Jones KA, Burkle CM, Plevak DJ: Fast track anesthesia for liver transplantation reduces postoperative ventilation time but not intensive care unit stay. *Liver Transpl.* 2002 Aug;8(8):670-5. PMID: 12149758
125. Torre-Cisneros J, Lopez OL, Kusne S, Martinez AJ, Starzl TE, Simmons RL, Martin M: CNS aspergillosis in organ transplantation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993 Feb;56(2):188-93. PMID: 8437008
126. Stratta RJ, Shaefer MS, Markin RS, Wood RP, Kennedy EM, Langnas AN, Reed EC, Woods GL, Donovan JP, Pillen TJ: Clinical patterns of cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Arch Surg.* 1989 Dec;124(12):1443-9; discussion 1449-50. PMID: 2556090
127. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M: Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Oct;20(4 Pt 1):829-38. PMID: 7927223
128. Lopez OL, Estol C, Colina I, Quiroga J, Invertarza OC, van Thiel DH: Neurological complications after liver retransplantation. *Hepatology.* 1992 Jul;16(1):162-6. PMID: 1618468
129. McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB: Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron.* 1990;55(2):121-8. PMID: 2362625

130. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrissey M, Farmer DG, Farmer DA, Goss J, Ghobrial R, McDiarmid SV, Stribling R, Martin P, Goldstein LI, Seu P, Shackleton C, Busuttil RW: Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg.* 1997 Oct;226(4):408-18; discussion 418-20. PMID: 9351709
131. Zeyneloglu P, Pirat A, Guner M, Torgay A, Karakayali H, Arslan G: Predictors of immediate tracheal extubation in the operating room after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007 May;39(4):1187-9. PMID: 17524928
132. George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC, Whittington PF, Broelsch CE: Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis.* 1991 May-Jun;13(3):387-96. PMID: 1866541
133. García S, Roque J, Ruza F, González M, Madero R, Alvarado F, Herruzo R: Infection and associated risk factors in the immediate postoperative period of pediatric liver transplantation: a study of 176 transplants. *Clin Transplant.* 1998 Jun;12(3):190-7. PMID: 9642509
134. Yuasa T, Niwa N, Kimura S, Tsuji H, Yurugi K, Egawa H, Tanaka K, Asano H, Maekawa T: Intraoperative blood loss during living donor liver transplantation: an analysis of 635 recipients at a single center. *Transfusion.* 2005 Jun;45(6):879-84. PMID: 15934985
135. Pirat A, Ozgur S, Torgay A, Candan S, Zeyneloğlu P, Arslan G: Risk factors for postoperative respiratory complications in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004 Jan-Feb;36(1):218-20. PMID: 15013351
136. Malouf M, Glanville AR: Blood transfusion related adult respiratory distress syndrome. *Anaesth Intensive Care.* 1993 Feb;21(1):44-9. PMID: 8447606
137. Li GS, Ye QF, Xia SS, Chen ZS, Zeng FJ, Lin ZB, Gong NQ, Zhang WJ, Wen ZX, Sha P, Jiang JP: Acute respiratory distress syndrome after liver transplantation: etiology, prevention and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2002 Aug;1(3):330-4. PMID: 14607702
138. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR: Pulmonary edema in patients after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000 Jul;6(4):466-70. PMID: 10915170
139. Yost CS, Matthay MA, Gropper MA: Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation : a series of cases with analysis of the edema fluid. *Chest.* 2001 Jan;119(1):219-23. PMID: 11157607
140. Sykes E, Cosgrove JF, Nesbitt ID, O'Suilleabhain CB: Early noncardiogenic pulmonary edema and the use of PEEP and prone ventilation after emergency liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007 Mar;13(3):459-62. PMID: 17318871

141. Palomo JC, Jiménez C, Moreno E, García MA, Bercedo J, Loinaz C, Palma F, Ibañez J, Corral MA: Effects of intraoperative blood transfusion on rejection and survival after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1995 Aug;27(4):2326-7. PMID: 7652829
142. Mor E, Jennings L, Gonwa TA, Holman MJ, Gibbs J, Solomon H, Goldstein RM, Husberg BS, Watemberg IA, Klintmalm GB: The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1993 Mar;176(3):219-27. PMID: 8438192
143. Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Krom RA, Rettke S, Smith TF: Risk factors for cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: a prospective multivariate time-dependent analysis. *J Hepatol.* 1993 Jun;18(2):185-95. PMID: 8409334
144. Yuasa T, Niwa N, Kimura S, Tsuji H, Yurugi K, Egawa H, Tanaka K, Asano H, Maekawa T: Intraoperative blood loss during living donor liver transplantation: an analysis of 635 recipients at a single center. *Transfusion.* 2005 Jun;45(6):879-84. PMID: 15934985
145. Mueller AR, Platz KP, Krause P, Kahl A, Rayes N, Glanemann M, Lang M, Wex C, Bechstein WO, Neuhaus P: Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S158-61. PMID: 11111987
146. Lebrón Gallardo M, Herrera Gutierrez ME, Seller Pérez G, Curiel Balsera E, Fernández Ortega JF, Quesada García G: Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver Transpl.* 2004 Nov;10(11):1379-85. PMID: 15497160
147. Merritt WT: Practice patterns and anesthesia-related costs for liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1997 Jul;3(4):449-50. PMID: 9346780
148. Cammu G, Decruyenaere J, Troisi R, de Hemptinne B, Colardyn F, Mortier E: Criteria for immediate postoperative extubation in adult recipients following living-related liver transplantation with total intravenous anesthesia. *J Clin Anesth.* 2003 Nov;15(7):515-9. PMID: 14698363
149. O'Meara ME, Whiteley SM, Sellors JM, Luntley JM, Davison S, McClean P, Rajwal S, Prasad R, Stringer MD: Immediate extubation of children following liver transplantation is safe and may be beneficial. *Transplantation.* 2005 Oct 15;80(7):959-63. PMID: 16249745
150. Glanemann M, Langrehr JM, Müller AR, Platz KP, Guckelberger O, Stange B, Neumann U, Raakow R, Keck H, Settmacher U, Bechstein WO, Neuhaus P: Incidence and risk factors of prolonged mechanical ventilation and causes of reintubation after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1998 Aug;30(5):1874-5. PMID: 9723317

151. Biancofiore G, Romanelli AM, Bindi ML, Consani G, Boldrini A, Battistini M, Filipponi F, Mosca F, Vagelli A: Very early tracheal extubation without predetermined criteria in a liver transplant recipient population. *Liver Transpl.* 2001 Sep;7(9):777-82. PMID: 11552211
152. Rashkin MC, Davis T: Acute complications of endotracheal intubation. Relationship to reintubation, route, urgency, and duration. *Chest.* 1986 Feb;89(2):165-7. PMID: 3943375
153. Glanemann M, Kaisers U, Langrehr JM, Schenk R, Stange BJ, Müller AR, Bechstein WO, Falke K, Neuhaus P: Incidence and indications for reintubation during postoperative care following orthotopic liver transplantation. *J Clin Anesth.* 2001 Aug;13(5):377-82. PMID: 11498321
154. Mack CL, Millis JM, Whittington PF, Alonso EM: Pulmonary complications following liver transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant.* 2000 Feb;4(1):39-44. PMID: 10731057
155. Durán FG, Piqueras B, Romero M, Carneros JA, de Diego A, Salcedo M, Santos L, Ferreira J, Cos E, Clemente G: Pulmonary complications following orthotopic liver transplant. *Transpl Int.* 1998;11 Suppl 1:S255-9. PMID: 9664991
156. Jensen WA, Rose RM, Hammer SM, Jenkins RL, Bothe A Jr, Benotti PN, Dzik WH, Costello P, Khettry U, Trey C, et al.: Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1986 Nov;42(5):484-90. PMID: 3024369
157. Hong SK, Hwang S, Lee SG, Lee LS, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY: Pulmonary complications following adult liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Nov;38(9):2979-81. PMID: 17112879
158. Vallverdú I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J: Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation.
159. Perkins JD: Immediate tracheal extubation following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 May;12(5):883-4. PMID: 16628681
160. Steadman RH: Con: immediate extubation for liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Oct;21(5):756-7. PMID: 17905290
161. Glanemann M, Langrehr J, Kaisers U, Schenk R, Müller A, Stange B, Neumann U, Bechstein WO, Falke K, Neuhaus P: Postoperative tracheal extubation after orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Mar;45(3):333-9. PMID: 11207470
162. Quiroga M, Rodríguez MG, Montalván C, Abarca J, Viñuela M, Cavallieri S, Hepp J, Ríos H, Suárez L, Innocenti F, Humeres R, Palacios JM, Sandoval R, Cruz J, Rius M: Trends in mechanical ventilation and immediate extubation after liver transplantation in a single center in Chile. *Transplant Proc.* 2004 Jul-Aug;36(6):1683-4. PMID: 15350452

163. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W: Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996 Jan;24(1):64-73. PMID: 8565541
164. Arnow PM, Furmaga K, Flaherty JP, George D: Microbiological efficacy and pharmacokinetics of prophylactic antibiotics in liver transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Oct;36(10):2125-30. PMID: 1444292
165. Pietsch UC, Schaffranietz L: Anästhesiologisches Vorgehen bei orthotopen Lebertransplantationen (LTX) - Ergebnisse einer Umfrage. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2006 Jan;41(1):21-6. PMID: 16440255
166. Plevak DJ, Torsher LC: Fast tracking in liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1997 Jul;3(4):447-8. PMID: 9346779
167. Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, Ercolani G, Masetti M, Morganti M, Pierangeli F, Begliomini B, Mazzetti PG, Rossi R, Paladini R, Cavallari A. *Transpl Int.* 1997;10(2):109-12. PMID: 9089994
168. Busque S, Esquivel CO, Concepcion W, So SK. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1998 Jan 15;65(1):77-82. PMID: 9448148
169. Reddy KS, Johnston TD, Putnam LA, Isley M, Ranjan D. Piggyback technique and selective use of veno-venous bypass in adult orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 2000 Aug;14(4 Pt 2):370-4. PMID: 10946773
170. Holte K, Kehlet H. Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome. *Minerva Anesthesiol.* 2002 Apr;68(4):157-61. PMID: 12024074
171. Lukanovic NP. Hot topics in liver anesthesia. *Transplant Proc.* 2008 May;40(4):1187-9. PMID: 18555145
172. Fumagalli R, Ingelmo P, Sperti LR. Postoperative sedation and analgesia after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Apr;38(3):841-3. PMID: 16647489
173. Diaz R, Gouvêa G, Auler L, Miecznikowski R. Thoracic epidural anesthesia in pediatric liver transplantation. *Anesth Analg.* 2005 Dec;101(6):1891-2. PMID: 16301292
174. Kim TW, Harbott M. The use of caudal morphine for pediatric liver transplantation. *Anesth Analg.* 2004 Aug;99(2):373-4, table of contents. PMID: 15271708
175. Scheffler M, Klingmüller V, Born M, Pistofidou C, Hempelmann G. Der Einfluss des kontinuierlich positiven Atemwegsdruckes (CPAP) auf die Blutflussgeschwindigkeit im venösen Leberstromgebiet - duplexsonographische Untersuchungen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2005 Oct;40(10):582-7. PMID: 16252219

176. Wong T, Devlin J, Rolando N, Heaton N, Williams R. Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. *Transplantation*. 1997 Sep 27;64(6):878-82. PMID: 9326414

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verhältnis der im OP extubierten Patienten zu auf der ITS extubierten Patienten nach Lebertransplantationen.....	35
Abbildung 2:	Zeitpunkt der Extubation bei nachbeatmeten Patienten (Gruppe B) nach LTx in Tagen.....	36
Abbildung 3:	Zeitpunkt der Extubation bei nachbeatmeten Patienten (Gruppe B) innerhalb der ersten 24 Stunden nach der LTx.....	37
Abbildung 4:	Child-Pugh bei der Gruppe A (Extubation im OP) und Gruppe B (Extubation auf ITS) in Prozent.....	42
Abbildung 5:	Inzidenzen der Lebendspenden versus postmortale Spenden bei Lebertransplantationen unterteilt nach postoperativen Extubationszeitpunkt (Extubation im OP versus Extubation auf ITS).....	43
Abbildung 6:	„Split“- und „Whole“-Lebertransplantation unterteilt nach Extubationszeitpunkt (Extubation im OP versus Extubation auf ITS).....	44
Abbildung 7:	Mittelwert der intraoperativen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK).....	47
Abbildung 8:	Mittelwert der intraoperativen Transfusionen von Geforenen Frischplasma (FFP).....	48
Abbildung 9:	Reintubationsinzidenzen [%] im Vergleich der Gruppen.....	49
Abbildung 10:	Indikationen zur Reintubation im Vergleich von Gruppe A und B [%].....	50
Abbildung 11:	Tracheotomieinzidenzen [%] im Vergleich der Gruppen.....	53
Abbildung 12:	Reintubations- und Tracheotomieinzidenzen [%] von 1997 bis 2005.....	54
Abbildung 13:	Patientenüberleben im Vergleich des Extubationszeitpunktes vs. Reintubation vs. Tracheotomie.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Indikationen zu den 837 Lebertransplantationen.....	38
Tabelle 2:	Indikation postnekrotische Zirrhose.....	39
Tabelle 3:	Indikation Retransplantation.....	40
Tabelle 4:	Reintubationsindikation: Pulmonale Komplikationen.....	51

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen, die das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Glanemann für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit und die sehr kompetente Unterstützung in allen fachlichen Fragen sowie insbesondere für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Den Ärzten der Station 21 und den peripheren Stationen für die zuverlässige Krankengeschichtsführung.

Frau Katrin Springer für die tatkräftige, ausdauernde und moralische Unterstützung.

Und schließlich meinen Eltern, ohne deren Unterstützung der Weg bis hierhin nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Veröffentlichungen

Glanemann M, Hoffmeister R, Neumann U, Spinelli A, Langrehr JM, Kaisers U, Neuhaus P: Fast tracking in liver transplantation: which patient benefits from this approach? *Transplant Proc.* 2007 Mar;39(2):535-6

Hoffmeister R, Stange B, Neumann N, Neuhaus P, Glanemann M: Failure of Immediate Tracheal Extubation After Liver Transplantation - A Single Center Experience. *The Open Surgery Journal* 2008 Volume 2 pp.43-49 (7)

Eigenständigkeitserklärung

Ich, Roland Hoffmeister, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Fast-track Konzepte in der Chirurgie: Untersuchungen zur Sicherheit und Effizienz am Beispiel der Lebertransplantation“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 25. November 2008

.....

Roland Hoffmeister