

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

Bewertung der initialen Transplantatfunktion nach  
Lebertransplantation in der MELD-Ära

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Erika Valle

aus Giulianova (Italien)

Datum der Promotion: 06.03.2020



# INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	6
TABELLENVERZEICHNIS .....	8
FORMELVERZEICHNIS .....	9
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	10
ZUSAMMENFASSUNG .....	11
ABSTRACT .....	13
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1. Hintergrund .....</b>	<b>15</b>
1.1.1. Die Leber und ihre Funktion .....	15
1.1.2. Lebertransplantation .....	17
1.1.2.1. Epidemiologische Daten .....	18
1.1.2.2. Transplantatdysfunktion .....	18
1.1.2.3. Risikofaktoren für die verminderte Transplantatfunktion .....	19
1.1.3. MELD (Model of End Stage Liver Disease) – Score .....	20
<b>1.2. Studienhintergrund .....</b>	<b>23</b>
1.2.1. Vorhersage von Transplantatfunktion und –Dysfunktion nach Lebertransplantation .....	23
1.2.1.1. Laborchemische und klinische Parameter .....	23
1.2.1.2. Moderne Parameter im Transplantationsbereich .....	24
1.2.1.3. LiMAx-Leberfunktionstest .....	26
<b>2. ZIELSTELLUNG .....</b>	<b>28</b>
<b>3. METHODEN .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1. Studiendesign .....</b>	<b>29</b>
3.1.1. Ethische Aspekte .....	29
3.1.2. Studienablauf .....	29
<b>3.2. Patientenkollektiv .....</b>	<b>30</b>
3.2.1. Einschlusskriterien .....	30
3.2.2. Ausschlusskriterien .....	30
3.2.3. Einteilung in Funktionsgruppen .....	31
<b>3.3. Der LiMAx-Leberfunktionstest .....</b>	<b>32</b>

3.3.1. Das Cytochrom P450 1A2 .....	32
3.3.2. <sup>13</sup> C-Methacetin.....	32
3.3.3. Der LiMAx-Testablauf.....	33
3.4. Labor .....	<b>35</b>
3.4.1. Procalcitonin .....	35
3.4.2. Frühe Lactat Clearance.....	36
3.4.2.1. Das Molekül Lactat.....	36
3.4.2.2. Definition.....	36
3.5. Statistische Auswertung .....	<b>37</b>
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>38</b>
<b>4.1. Patientencharakteristika.....</b>	<b>38</b>
4.1.1. Evaluierte Patienten .....	38
4.1.2. Primär nicht eingeschlossene Patienten.....	38
4.1.3. Eingeschlossene Patienten .....	38
4.1.3.1. Sekundäre Ausschlüsse.....	38
4.1.3.2. Ausgewertete Patienten .....	38
4.1.3.3. Klinischer Verlauf in den ersten 90 Tagen nach Lebertransplantation .....	41
4.1.3.4. Interessante Verläufe.....	41
<b>4.2. Einteilung der initialen Transplantatfunktion und postoperativer Verlauf der     Leberfunktionsparameter sowie von PCT und Lactat Clearance .....</b>	<b>43</b>
4.2.1. Einteilung nach dem LiMAx-Algorithmus von Stockmann et al. ....	43
4.2.2. Einteilung nach der Definition von Ploeg et al. ....	49
4.2.3. Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion.....	55
<b>4.3. Prognostische Aussagekraft dynamischer und statischer     Leberfunktionsparameter und der Lactat Clearance.....</b>	<b>62</b>
4.3.1. Prognose „IDF“ .....	62
4.3.2. Prognose „Tod/Retransplantation“ .....	63
4.3.3. Prognose „Retransplantation“ .....	64
<b>4.4. Organ- und Patientenüberleben nach Lebertransplantation in Abhängigkeit     von der Initialfunktion.....</b>	<b>65</b>
4.4.1. Patientenüberleben bis 90 Tage nach Lebertransplantation.....	65
4.4.1.1. Einteilung nach dem LiMAx-Algorithmus von Stockmann et al.....	65

4.4.1.2. Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.....	66
4.4.1.3. Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion .....	67
4.4.2. Retransplantation bis 90 Tage nach Lebertransplantation .....	68
4.4.2.1. Einteilung nach dem LiMAx-Algorithmus von Stockmann et al.....	68
4.4.2.2. Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.....	69
4.4.2.3. Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion .....	70
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>72</b>
<b>5.1. Wozu benötigt man eine Transplantatfunktionsmessung nach   Lebertransplantation? .....</b>	<b>72</b>
<b>5.2. Diskussion der Methodik.....</b>	<b>72</b>
5.2.1. Der LiMAx-Test .....	72
5.2.2. Konventionelle Leberfunktionsparameter.....	73
5.2.3. Moderne Parameter im Transplantationsbereich .....	74
<b>5.3. Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>75</b>
5.3.1. Patientenkollektiv .....	75
5.3.1.1. Interessante Verläufe.....	77
5.3.2. Einteilung des Patientenkollektivs.....	78
5.3.2.1. Einteilung nach dem LiMAx-Algorithmus von Stockmann et al.....	78
5.3.2.2. Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.....	79
5.3.2.3. Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion .....	80
5.3.3. Prognostische Wertigkeit der angewendeten Methoden bezüglich IDF, Tod/Retransplantation oder Retransplantation .....	81
5.3.4. Prognose des Organ- und Patientenüberlebens in den Gruppen der initialen Transplantatfunktion .....	83
<b>5.4. Fazit und Ausblick.....</b>	<b>84</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>86</b>
<b>7. ERKLÄRUNG .....</b>	<b>96</b>
<b>8. LEBENSLAUF .....</b>	<b>97</b>
<b>9. PUBLIKATIONSLISTE.....</b>	<b>99</b>
<b>10. DANKSAGUNG.....</b>	<b>100</b>

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Methoden zur Beurteilung der Leberfunktion; adaptiert und erweitert aus (7)	16
Abbildung 2: Der LiMAx-Algorithmus zur Klassifikation der initialen Transplantatfunktion, aus (1)	27
Abbildung 3: Schema des LiMAx-Leberfunktionstests; entnommen aus (71)	34
Abbildung 4: Kreisdiagramm der Diagnosen bei LTX (die Anzahl der Patienten befindet sich innerhalb der Kreissektoren)	39
Abbildung 5: Boxplot der LiMAx-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt	44
Abbildung 6: Boxplot der AST-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt	45
Abbildung 7: Boxplot der Bilirubin-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt	46
Abbildung 8: Boxplot der INR-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt	47
Abbildung 9: Boxplot der PCT-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt	48
Abbildung 10: Boxplot der frühe Lactat Clearance-Werte der Funktionsgruppen, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt	49
Abbildung 11: Boxplot der LiMAx-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt	50
Abbildung 12: Boxplot der AST-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt	51
Abbildung 13: Boxplot der Bilirubin-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt	52
Abbildung 14: Boxplot der INR-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt	53
Abbildung 15: Boxplot der PCT-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt	54
Abbildung 16: Boxplot der frühen Lactat Clearance-Werte der Funktionsgruppen, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt	55
Abbildung 17: Boxplot der LiMAx-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt	56
Abbildung 18: Boxplot der AST-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt. Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IDF (4, 4, 3), no IDF (32, 34, 33). (AST= Aspartat-Aminotransferase; RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)	57
Abbildung 19: Boxplot der Bilirubin-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt	58

Abbildung 20: Boxplot der INR-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt.....	59
Abbildung 21: Boxplot der PCT-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt.....	60
Abbildung 22: Boxplot der frühe Lactat Clearance-Werte der Funktionsgruppen, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt.....	61
Abbildung 23: Patientenüberleben der Funktionsgruppen anhand des LiMAx-Algorithmus bis 90 Tage nach Transplantation.....	66
Abbildung 24: Patientenüberleben der Funktionsgruppen anhand der Definition nach Ploeg et al. bis 90 Tage nach Transplantation.....	67
Abbildung 25: Patientenüberleben der Funktionsgruppen anhand der klinischen Definition der Dysfunktion bis 90 Tage nach Transplantation.....	68
Abbildung 26: Organüberleben der Funktionsgruppen anhand des LiMAx-Algorithmus bis 90 Tage nach Transplantation .....	69
Abbildung 27: Organüberleben der Funktionsgruppen anhand der Definition nach Ploeg et al. bis 90 Tage nach Transplantation.....	70
Abbildung 28: Organüberleben der Funktionsgruppen anhand der klinischen Definition der Dysfunktion bis 90 Tage nach Transplantation.....	71
Abbildung 29: Zahl der durchgeführten Organspenden in Deutschland seit dem Jahr 2008; entnommen aus (24).....	76

# TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Eckpunkte der MELD-Score-Äquivalente, adaptiert nach (44) .....	21
Tabelle 2: Studienablauf .....	29
Tabelle 3: Präoperative Charakteristika der Organempfänger .....	40
Tabelle 4: Transplantationsverfahren und Charakteristika der Organspender .....	40
Tabelle 5: Ereignisse nach Lebertransplantation (Einteilung nach dem LiMAX-Algorithmus).....	43
Tabelle 6: Ereignisse nach Lebertransplantation (Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.).....	49
Tabelle 7: Ereignisse nach Lebertransplantation (Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion).....	56
Tabelle 8: Binäre logistische Regressionsanalyse für das Ereignis „IDF“ (0.POD) .....	62
Tabelle 9: Binäre logistische Regressionsanalyse für das Ereignis „IDF“ (1. POD) .....	63
Tabelle 10: Binäre logistische Regressionsanalyse für das Ereignis „Tod/Retransplantation“ (0. POD).....	64
Tabelle 11: Binäre logistische Regressionsanalyse für das Ereignis „Tod/Retransplantation“ (1. POD).....	64
Tabelle 12: Zusammenfassung Fallverarbeitung des Patientenüberlebens (nach dem LiMAX-Algorithmus).....	65
Tabelle 13: Zusammenfassung Fallverarbeitung des Patientenüberlebens (nach der Definition von Ploeg et al.).....	66
Tabelle 14: Zusammenfassung Fallverarbeitung des Patientenüberlebens (nach der klinischen Definition der Dysfunktion).....	67
Tabelle 15: Zusammenfassung Fallverarbeitung der Retransplantationen (nach dem LiMAX-Algorithmus).....	68
Tabelle 16: Zusammenfassung Fallverarbeitung der Retransplantationen (nach der Definition von Ploeg et al.).....	69
Tabelle 17: Zusammenfassung Fallverarbeitung der Retransplantationen (nach der klinischen Definition der Dysfunktion).....	70

## FORMELVERZEICHNIS

Formel 1: Berechnung des LiMax-Wertes .....	34
Formel 2: Frühe Lactat Clearance .....	36

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANV	Akutes Nierenversagen
CT	Computertomographie
DRI	Donor Risk Index
EDC	Extended Donor Criteria
HAT	Hepatic Artery Thrombosis
ICG	Indocyaningrün
IDF	Initiale Dysfunktion
IF	Immediate Function
INR	International Normalized Ratio
IPF	Initial Poor Function
ITS	Intensivstation
LiMAx	Maximum Liver Function Capacity Test
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model of End Stage Liver Disease
PCT	Procalcitonin
PNF	Primary Nonfunction
POD	Postoperative Day

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Lebertransplantation (LTX) stellt heutzutage eine etablierte Therapieoption für terminale Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese dar. In den ersten Monaten nach LTX ist die Inzidenz einer initialen Transplantatdysfunktion (IDF) oder gar eines Transplantatversagens am höchsten und ist abhängig von Spender-, Empfänger- und Transplantationsfaktoren. Die IDF wird in Primary Nonfunction (PNF) und Initial Poor Function (IPF) eingeteilt und wurde bisher anhand verschiedener Klassifikationen mit statischen Laborparametern untersucht. Durch die Vorhersage der frühen Transplantatfunktion könnte eine Senkung der IDF-abhängigen Mortalität und Morbidität erreicht werden.

**Methoden:** Ziel der vorliegenden prospektiven klinischen Beobachtungsstudie war es, nach der Einführung des MELD-Scores im Eurotransplantbereich, einen dynamischen Leberfunktionstest (LiMAX) mit herkömmlichen Leberfunktionsparametern und modernen Markern im Transplantationsbereich [Procalcitonin (PCT) und Lactat Clearance] zu vergleichen und seine Aussagekraft bzgl. Tod und/oder Retransplantation zu analysieren. Dazu wurde an 38 Patienten bis zum 10. postoperativen Tag (POD) die Leberfunktion direkt mittels LiMAX sowie indirekt mittels AST, INR, Bilirubin, PCT und Lactat Clearance gemessen und analysiert. Die Einteilung in den Funktionsgruppen Immediate Function (IF) und IDF (IPF und PNF) wurde nach dem LiMAX-Algorithmus, nach der Definition von Ploeg et al. und nach der klinischen Definition der Dysfunktion nach Lock et al. vorgenommen. Des Weiteren wurde das Patienten- und Organüberleben bis zum 90. POD untersucht.

**Ergebnisse:** Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen IF und IPF sowie IF und PNF wurden in der univariaten Analyse für den LiMAX-Test in der Einteilung nach Ploeg et al. am 1. POD gemessen. Das Patientenüberleben betrug 92,1%, das Organüberleben 89,5%, die Gruppen unterschieden sich aber darin nicht signifikant. Die Lactat Clearance am Operationstag zeichnete sich als Prognoseinstrument für das Ereignis „Tod/Retransplantation“ aus ( $p=0,026$ ). Der Verlauf der Leberfunktion anhand des LiMAX-Testes wurde am Beispiel einzelner kritischer Fälle dargestellt.

**Diskussion:** Der LiMAX-Test zeigte sich in der MELD-Ära trotz des insgesamt kränkeren Patientenkollektivs zuverlässig und einteilungsunabhängig geeignet für die Erkennung

der IDF. Prognostisch bedeutend für das Versterben oder eine Retransplantation zeigte sich die Lactat Clearance, die als globaler Marker des Stoffwechsels die verschiedenen pathophysiologischen Prozesse bei multimorbiden Patienten gut abzubilden scheint. Sie sollte dennoch als temporärer Marker und zusammen mit anderen Verlaufsparemetern der Leberfunktion betrachtet werden. Für beide Parameter besteht in der MELD-Ära weiterer Forschungsbedarf mit einem größeren Patientenkollektiv.

## ABSTRACT

**Background:** Today liver transplantation (LTX) is established as a therapeutic option in several otherwise fatal hepatic diseases of different origin. Within the first months after LTX the incidence of an initial dysfunction (IDF) or even a complete failure of the transplant is highest. This depends on various factors including donor and recipient characteristics, the organ itself as well as the transplantation procedure. The IDF can be divided into primary nonfunction (PNF) and initial poor function (IPF) and has been investigated using different classifications with static parameters. By better predicting the initial graft function a decrease in IDF-associated mortality and morbidity may be achieved in the future.

**Methods:** The aim of this prospective clinical trial was to compare a new, dynamic liver function test (LiMAx) to conventional and modern laboratory markers, such as procalcitonin (PCT) and lactate clearance, regarding their ability to predict mortality and/or retransplantation following LTX, after the MELD-Score had been established in the Eurotransplant region. 39 patients were included. Graft function was monitored until 10 days postoperatively (POD) using LiMAx, AST, Bilirubin, INR, PCT and lactate clearance. The patients were classified as immediate function (IF) and IDF (IPF and PNF) by the LiMAx algorithm, the classification by Ploeg et al. and the clinical definition of dysfunction by Lock et al. In addition, patient as well as graft survival were monitored until POD 90.

**Results:** Significant differences in the LiMAx test were shown between the groups IF and IPF, and between IF and PNF in the univariate analysis with the classification by Ploeg et al. on 1. POD. The patient survival accounted to 92.1 %, the graft survival was 89.5 %, the groups therefore did not differ significantly. The lactate clearance on the day of surgery could predict the event “death/retransplantation” ( $p = 0.026$ ). The trend of the liver function measured by LiMAx was illustrated based on several critical cases.

**Discussion:** LiMAx performed well in the identification of IDF independent of the classification used and despite the sicker patient population in the MELD era. The lactate clearance showed promising results regarding the prognosis of death/retransplantation. As a global marker of metabolism, it might reflect the complicating pathophysiological processes in this multimorbid patient population. Nonetheless it is a temporary marker

and should be taken into account with other parameters of liver function. For both parameters, LiMAx and lactate clearance, further clinical research is needed in the MELD era.

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Hintergrund

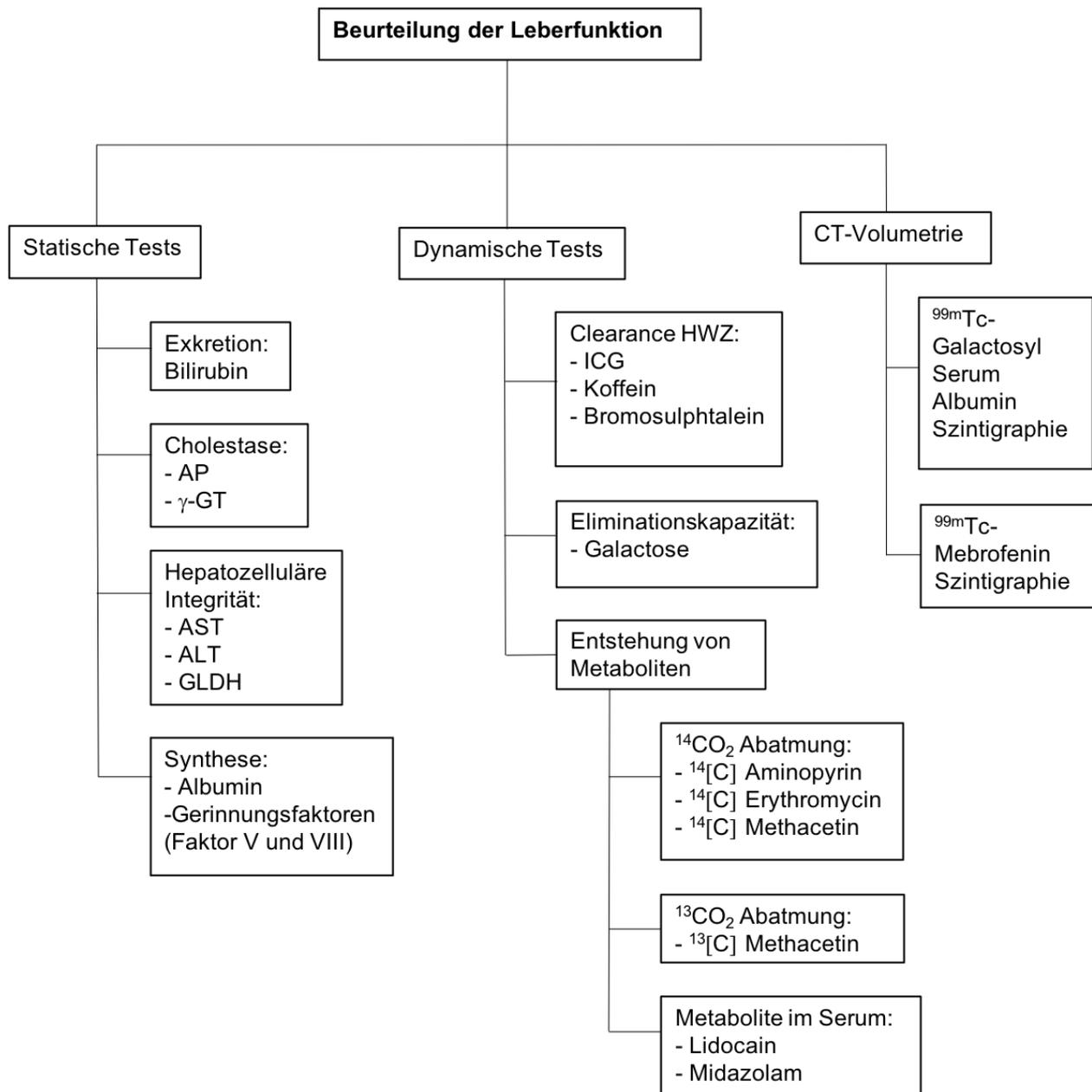
### 1.1.1. Die Leber und ihre Funktion

Die Leber (*hepar*) ist die größte Drüse des menschlichen Körpers und besteht zu ca. 80% ihres Gewichtes aus Leberepithelzellen (Hepatozyten), die ihre verschiedenen Funktionen ausführen. Eine normale Leber wiegt zwischen 1,44 und 1,66 kg (2).

Die Leber ist für mehr als 500 verschiedene Aufgaben zuständig, meist in Kombination mit anderen Systemen und Organen (3). Die wichtigste Rolle spielt die Syntheseleistung, u.a. der Plasmaproteine und Gerinnungsfaktoren. Zusätzlich beteiligt sich die Leber an der Speicherung und Regulation von Glykogen, Fetten und Vitaminen, am Erythrozytenabbau, der Hormonproduktion und an der Immunabwehr. Nicht zuletzt sorgt dieses Organ für die Exkretion toxischer Metaboliten wie z.B. Bilirubin und baut zugeführte Noxen und Medikamente ab.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Organen des menschlichen Körpers besitzt die Leber die besondere Fähigkeit, nach einer Schädigung innerhalb kurzer Zeit zur ursprünglichen Größe und Funktion zurückzukehren (4, 5). Diese Regeneration der Leber ist v.a. im Kontext von Leberresektion und –transplantation interessant und ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt (6).

Seit vielen Jahren gibt es Bemühungen, Messmethoden zu entwickeln, um die Leberfunktion zu quantifizieren (7). Abbildung 1 gibt einen Überblick der bisher entwickelten Methoden zur Bestimmung der Leberfunktion.



**Abbildung 1: Methoden zur Beurteilung der Leberfunktion; adaptiert und erweitert aus (7)** (AP= Alkalische Phosphatase;  $\gamma$ -GT= gamma-Glutamyltransferase; AST= Aspartat-Aminotransferase; ALT= Alanin-Aminotransferase; GLDH= Glutamatdehydrogenase; HWZ= Halbwertszeit; ICG= Indocyaningrün; CT= Computertomographie)

Durch statische Tests (Laborparameter) ist man in der Lage, die Ausscheidungsfähigkeit der Leber durch Bilirubin und die Synthesekapazität durch z.B. Albumin und die Gerinnungsparameter abzuschätzen. Die Cholestase lässt sich u.a. durch die Alkalische Phosphatase (AP) beurteilen und die Transaminasen geben Hinweise auf die Integrität bzw. Zellschaden der Leber. Auf Laborparametern beruhte auch die Entwicklung wichtiger Scoring-Systeme, die bis zum heutigen Tag im klinischen Alltag Anwendung

finden: der Child-Pugh- (8, 9) und der Model-of-End-Stage-Liver-Disease (MELD)-Score (10, 11).

Dynamische Tests machen sich die Fähigkeit der Leber zunutze, bestimmte Substanzen zu verstoffwechseln und eliminieren. Hierzu gehören die Galactoseeliminationskapazität (GEC) (12), der Monoethylglycinxylylid Test (MEGX) (13) und der Indocyaningrün (ICG) Test (14).

Durch die Computertomographie (CT) kann man zwar das anatomische Restvolumen der Leber nach einem Eingriff bestimmen, nicht jedoch die verbleibende Funktion. Auf dieser Basis wurde ein neues Verfahren zur Beurteilung der Leberfunktion entwickelt: die <sup>99m</sup>Tc-Galactosyl Serum Albumin Szintigraphie, kombiniert mit der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), CT und dreidimensionaler Rekonstruktion. Dieses Verfahren erlaubt die gleichzeitige Erfassung von Leberrestvolumen- und – Funktion nach Lebereingriffen und scheint eine erfolgsversprechende Methode zur Abschätzung der Gefahr eines postoperativen Leberversagens zu sein (15).

Bis zum heutigen Tage haben sich allerdings weder die dynamischen Tests noch die CT-Volumetrie als Goldstandard zur Messung der Leberfunktion im klinischen Alltag etabliert.

In dieser Studie wird der LiMAx-Test angewendet, der die maximale Enzymkapazität des Cytochroms P450 1A2 bestimmt. Er wurde bereits in mehreren Studien evaluiert und seine Anwendbarkeit und Nützlichkeit konnten im klinischen Setting nachgewiesen werden (1, 16-18).

### **1.1.2. Lebertransplantation**

Die erste Lebertransplantation (LTX) an einem Menschen fand im Jahr 1963 in Denver, Colorado statt und wurde von Thomas Starzl durchgeführt (19).

Verbesserungen der chirurgischen und anästhesiologischen Techniken und ein besseres Verständnis für physiologische, hämatologische, biochemische, mikrobiologische und immunologische Veränderungen bei der LTX erlaubten über die Jahrzehnte eine stetige Senkung der Empfängersterblichkeit. Unter anderem dank neuer immunsuppressiver und antimikrobieller Stoffe und Fortschritte in der Spender- und Empfängerselektion ist die LTX zu einem Routineeingriff mit ausgezeichneten Langzeitergebnissen geworden (20).

### **1.1.2.1. Epidemiologische Daten**

Heutzutage stellt die LTX eine etablierte Therapieoption für terminale Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese dar (21).

Die Leberzirrhose ist in Europa unter allen 119.803 LTXs, die zwischen Januar 1988 und Dezember 2015 durchgeführt wurden, mit 67208 LTXs (56,1%) die führende Indikation für eine LTX (22). Hinter der Diagnose „Zirrhose“ verbirgt sich ein breites Spektrum an Erkrankungen, das virale, toxische, metabolische, genetische und autoimmune Ätiologien umfasst und jeweils ein spezifisches Risikoprofil und Ergebnisprofil aufweist (23). Alleine in Deutschland wurden im Jahr 2017 821 LTXs durchgeführt, darunter waren 760 postmortal (24).

Das Organ- und Patientenüberleben konnte in den letzten Jahrzehnten weiter gesteigert werden. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate in Europa liegt mittlerweile bei ca. 71% (22). Die kritische Phase nach einer LTX mit der größten Häufung von schweren Komplikationen sind die ersten Monate, in denen die Inzidenz einer Transplantatdysfunktion (IDF) oder gar eines Transplantatversagens am höchsten ist (25).

### **1.1.2.2. Transplantatdysfunktion**

Aktuell herrscht keine einhellige Meinung in Bezug auf die Definition von IDF, initialer verminderten Funktion [Initial Poor Function (IPF)] und primärer Nichtfunktion [Primary Nonfunction (PNF)]. Allgemein akzeptiert ist allerdings die Unterteilung der IDF in IPF und PNF. Die IPF stellt ein Grenzsyndrom dar und ist aus therapeutischer Sicht von besonderem Interesse. Die meisten Transplantate besitzen im IPF-Stadium noch die Fähigkeit zur Regeneration, es droht jedoch der Übergang in eine PNF, bei der das Transplantat endgültig zu Funktionsverlust und Versagen fortschreitet.

Die PNF ist durch hepatische Zytolyse und rasch ansteigenden Transaminasen-Spiegel im Serum der Empfänger innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden gekennzeichnet. Gallen- und Urinproduktion sinken, das Serumbilirubin steigt an und die Synthesefunktion des Transplantates versagt. Zudem lassen sich hepatische Enzephalopathie, schwerer Gerinnungsausfall und Hypoglykämie mit den Folgen von Hyperkaliämie, metabolischer Azidose und des oligurischen Nierenversagens beobachten (26-28). Oft werden maschinelle Beatmung und Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen wegen hämodynamischer Instabilität benötigt (26). Bemerkenswert ist, dass die meisten

Definitionen von PNF retrospektiv vorgeschlagen wurden. Plog et al. (29) und Nanashima et al. (30) definierten PNF als nicht-lebenserhaltende Organfunktion, die wenige Tage nach LTX zur Retransplantation oder zum Tode führt. Burton und Kollegen (31) bezeichneten PNF als eine schwere und irreversible Form von Transplantatversagen ohne auffindbare technische oder immunologische Probleme. Die Inzidenz von PNF schwankt in der Literatur von 3% bis 7% (1, 26, 30).

### **1.1.2.3. Risikofaktoren für die verminderte Transplantatfunktion**

Spender, Organbeschaffung, Transplantationsvorgang und Empfängerzustand beeinflussen zusammen die initiale Transplantatfunktion nach LTX (32).

#### Spenderabhängige Faktoren

Einer der Risikofaktoren für eine verminderte Transplantatfunktion ist das Spenderalter. Ältere Spender weisen häufiger Alterserscheinungen wie eine Steatose, Diabetes mellitus, Arteriosklerose des Truncus coeliacus usw. auf. Diese Faktoren mindern die „Güte“ des Transplantates und erhöhen ihrerseits das Risiko für eine IDF (33). Fortgeschrittenes Alter beeinträchtigt zudem die Regenerationsfähigkeit der Leber (34). In der Analyse eines wissenschaftlichen Registers für Transplantationsempfänger zeigte sich, dass das Risiko einer PNF bei einem Spenderalter von über 60 Jahren verglichen mit einem Alter von unter 40 Jahren erhöht war (32).

Hepatische Steatose stellt einen weiteren Risikofaktor dar: während die Inzidenz von PNF bei normalen Transplantaten nach LTX 1,8% beträgt, steigt sie bei verfetteten Lebern auf mehr als 30% an (33).

Die zwei erstgenannten Risikofaktoren werden auch zu den erweiterten Spenderkriterien [Extended Donor Criteria (EDC)] gezählt, die entwickelt wurden, um dem Organmangel entgegenzuwirken und somit das Spenderreservoir zu vergrößern (34).

Andere mögliche Spendermerkmale, die das Risiko einer PNF steigern sind ein niedriger arterieller Sauerstoffpartialdruck vor der Explantation (35), ein Serum-Kreatinin >1,5 mg/dl, Hypertonie und stattgehabter Schlaganfall (32).

#### Organbeschaffungs- und Transplantationsabhängige Faktoren

Die meisten Risikofaktoren, die bei der Organentnahme, dem Transport und der Implantation entstehen und zu IDF führen können, betreffen die Ischämiezeit und die Güte der Reperfusion und sind damit hauptsächlich (operations)technischer und

organisatorischer Natur. Hepatisches Ischämie-/Reperfusionsschaden wird als ein Auslöser von IPF und PNF nach LTX gesehen (36).

Eine prolongierte warme Ischämiezeit (WIT) >40 Minuten (37) oder >45 Minuten (38) stellt einen unabhängigen Risikofaktor für IPF und PNF dar. Nanashima et al. (30) wiesen drauf hin, dass eine Reduktion der IPF bzw. PNF-Inzidenz durch eine WIT <60 Minuten zu erreichen ist.

Die kalte Ischämiezeit (CIT) ist ein weiterer Faktor, der mit der Inzidenz von IDF interferiert. In der Literatur existiert kein einheitlicher kritischer CIT-Wert, jedoch haben Johnson et al. (32) und Cameron et al. (37) beschrieben, dass eine CIT >10 Stunden mit einem schlechteren Outcome nach LTX assoziiert ist.

Andere Faktoren, wie der Einsatz eines venovenösen Bypasses, eine Koagulopathie während des chirurgischen Eingriffs, ein hoher Transfusionsbedarf an Thrombozytenkonzentraten sowie eine lange Operationsdauer und ein starker Blutverlust, sind ebenfalls mit IDF verbunden (38).

### Empfängerabhängige Faktoren

Der Einfluss des Empfängeralters auf das Auftreten von IDF wird in der Literatur kontrovers diskutiert (26, 38). Laut Cameron et al. (37) wird das PNF-Risiko durch ein junges Empfängeralter und eine nicht-akute LTX minimiert. Anderen Studien zeigten gegenteilige Ergebnisse (29, 39).

Der perioperative Transfusionsbedarf mit Erythrozytenkonzentraten (40) sowie hohe Bilirubin- und Kreatininwerte im Serum (32) und eine verminderte Prothrombinaktivität (33) spielen zusätzlich eine wichtige Rolle beim Vorkommen einer PNF. Interessanterweise zeigte man, dass eine hohe PNF-Inzidenz in Lebern vorkommt, die nach dem MELD-Allokationssystem verteilt wurden (32).

### **1.1.3. MELD (Model of End Stage Liver Disease) – Score**

Nach dem 1997 erlassenen Transplantationsgesetz basierte das Allokationssystem für die LTX in Deutschland auf einer Zu- und Verteilung von Spenderorganen an die Zentren, bei der ein Transplantationszentrum ein Spenderorgan frei einem Patienten auf seiner lokalen Warteliste zuweisen konnte. Die Entscheidung wurde auf Basis der Gesamtwartezeit und des individuellen klinischen Zustands getroffen. Ab dem Jahr 2000 wurde das sogenannte T-System der medizinischen Dringlichkeitskriterien [“medical

urgency criteria“ (MUC)] angewendet, das sich an einer Beschreibung der Lebererkrankung nach den Child-Turcotte-Pugh-Kriterien orientierte (41). Damit war aber bei schwer kranken Patienten eine rechtzeitige Transplantation oft nicht möglich, sodass es im Laufe der Zeit zu einem Anstieg der Wartelistemortalität kam (42). Zudem versuchten die betreuenden Ärzte, ihre Patienten mit möglichst hoher Priorität auf der Warteliste zu platzieren (42). Um eine möglichst „gerechte“ und transparente Allokation der knappen postmortal gespendeten Organe zu erreichen, wurde im Dezember 2006 die Allokation nach dem MELD-System in mehreren Ländern des Eurotransplantbereichs (u.a. Deutschland) eingeführt. Bereits im Jahr 2002 hatte das US-amerikanische United Network for Organ Sharing (UNOS) das MELD-System eingeführt. Ziel war es, die Wartelistemortalität zu senken und die am schwersten kranken Patienten zuerst einer Transplantation zuzuführen (43).

Der MELD-Score soll die Dringlichkeit einer Transplantation anhand des Risikos eines leberkranken Patienten abschätzen, ohne Transplantation innerhalb von 3 Monaten zu versterben. Er basiert lediglich auf 3 Laborwerten des jeweiligen Patienten: der Gerinnung [International Normalized Ratio (INR)], dem Serum-Bilirubin und dem Serum-Kreatinin, aus denen er berechnet wird (42). In der Tabelle 1 sind MELD-Score-Äquivalente dargestellt.

**Tabelle 1: Eckpunkte der MELD-Score-Äquivalente, adaptiert nach (44)**

MELD-Score	3-Monats-Mortalität
6	1%
10	2%
15	5%
20	11%
22	15%
24	21%
26	28%
27	32%
28	37%
29	43%

30	49%
31	55%
32	61%
33	68%
35	80%
36	85%
37	90%
38	93%
39	96%
40	98%
41	99%
42	100%

Die Rolle von MELD in der Beurteilung der Erfolgsaussichten ist kontrovers.

Weismüller et al. haben in einer unizentrischen retrospektiven Datenanalyse einen signifikanten Unterschied von 30% zwischen dem berechneten MELD-Score vor und nach der Einführung des MELD-Systems zum Zeitpunkt der Transplantation beweisen können, mit der konsequenten Verschlechterung des 3-Monate-Überlebens von 88,6% auf 79,6% (45). Ein mittlerer MELD-Score (meanMELD) von 34 bei Allokation wird von Schlitt et al. und Bahra et al. erwähnt (46, 47). In einer multizentrischen Studie aus dem Jahr 2010 konnte gezeigt werden, dass ein MELD-Score >30 der größte Risikofaktor für die Empfängersterblichkeit 12 Monate nach der Transplantation darstellt (48). Im Eurotransplant-Raum war 2007 bis 2014 das 1-Jahr- und 5-Jahres-Patientenüberleben nach LTX (80% bzw. 64%) niedriger als in anderen europäischen Ländern (49).

Außerdem hat sich in den letzten Jahren die Organqualität erheblich verschlechtert: immer mehr Organe erfüllen ein oder zwei EDC (50, 51). Dies ist vor allem dem demographischen Wandel in den Eurotransplant-Ländern und damit dem zunehmendem Durchschnittsalter der Spenderkohorte geschuldet (52). Organe mit EDC werden auch „suboptimal“ genannt.

Positive Ergebnisse zeigten sich bezüglich der Wartelistensterblichkeit: in der MELD-Ära kam es zu einer 8-10%-Reduktion (46, 47, 50).

## **1.2. Studienhintergrund**

### **1.2.1. Vorhersage von Transplantatfunktion und –Dysfunktion nach Lebertransplantation**

Eine IDF nach LTX ist mit postoperativen Komplikationen assoziiert und führt zu einer schlechteren Prognose im Vergleich zur guten Transplantatfunktion. Empfänger mit IDF erfahren normalerweise einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS) und im Krankenhaus insgesamt, tragen eine höhere Mortalitätsrate und haben ein häufigeres Auftreten von Transplantatversagen (33). Zahlreiche Faktoren können die Transplantatfunktion beeinflussen (Kapitel 1.1.2.3).

Eine mangelhafte frühe Transplantatfunktion stellt die behandelnden Ärzte vor die schwierige Entscheidung, ob eine sofortige Retransplantation indiziert ist, oder ob, auch vor dem Hintergrund des Organmangels und des Operationsrisikos für den Patienten, eine Erholung der Transplantatfunktion wahrscheinlich und damit ein Abwarten vertretbar ist. Von daher wäre eine exakte und zuverlässige Detektion der kritischen Faktoren, die das Organüberleben bedrohen und eine unverzügliche Reoperation oder Listung für eine High Urgency (HU)-Transplantation erfordern, an einem möglichst frühen Zeitpunkt vorteilhaft, um diese schwierige Entscheidung zu unterstützen (53).

Durch das Erkennen kritischer Bedingungen und die Vorhersage der frühen Transplantatfunktion könnte eine Senkung der IDF-abhängigen Mortalität und Morbidität erreicht werden (33).

#### **1.2.1.1. Laborchemische und klinische Parameter**

Verschiedene Parameter wie Laborwerte oder klinische Daten wie Gallenproduktion oder der Grad der hepatischen Enzephalopathie wurden angewendet, um die Transplantatfunktion bzw. IDF vorherzusagen. Allerdings war die Selektion der Parameter und ihrer Cut-off-Werte bisher willkürlich und konnte keine allgemein anerkannte Klassifikation von IDF liefern (1).

Anfänglich definierten Ploeg et al. (29) IPF als Aspartat-Aminotransferase (AST) >2000 U/l, Prothrombinzeit (PT) >16 s und Ammoniak >50 µmol/l während der postoperativen Tage (POD) 2.-7. Diese Definition ist weit verbreitet, da sie AST als Indikator der Hepatozytenschädigung und die Prothrombinzeit als Parameter der Synthesefähigkeit der Leber enthält (33). Deschenes et al. (54) definierten IPF als Serum-Bilirubin >10 mg/dl, PT >17 s und Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie während POD

2-7. Pokorny et al. (26) benutzten AST plus externe Gabe von Gerinnungsfaktoren sowie Gallenproduktion im Zeitraum POD 1.-3., um IPF zu identifizieren. Nanashima und Kollegen (30) befürworteten eine Definition, nach der die Alanin-Aminotransferase (ALT) oder die AST bei zwei konsekutiven Messungen >1500 U/l innerhalb der ersten 72 Stunden nach LTX liegen muss, um von einer IPF zu sprechen.

Obwohl die o.g. Kriterien eine große Übereinstimmung bei der Vorhersage der postoperativen Transplantatfunktion und des Organ- und Patientenüberleben gezeigt haben (35), sind sie nicht in der Lage, die frühe Organfunktion und ihre dynamische Veränderung über einen längeren Zeitraum zu erfassen. Die Definition nach Ploeg. et al. wurde in der hier vorgestellten Studie aufgenommen und hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit und ihres Nutzens mit dem Algorithmus von Stockmann et al. (1) verglichen.

#### **1.2.1.2. Moderne Parameter im Transplantationsbereich**

##### Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) ist ein gut etablierter Marker zur Erkennung von Komplikationen wie einer schweren systemischen Inflammation (SIRS) oder Sepsis bei chirurgischen Patienten (55). Es wurde gezeigt, dass der PCT-Plasmaspiegel bei lebertransplantierten Patienten ansteigt, die Infektionen erleiden, und in der Lage ist, Bakteriämie von akuter zellulären Abstoßung zu differenzieren (56). PCT steigt allerdings kurzzeitig generell bei allen Patienten mit LTX im Rahmen der perioperativen Stressantwort an (57).

Im Jahr 2008 evaluierten Eyraud et al. PCT als einen Prädiktor für IDF und postoperative Komplikationen. Sie untersuchten Werte von Spendern und Empfängern vom Tag 0 vor der LTX bis zum 7. POD und fanden heraus, dass die Empfängerwerte mit frühem Maximum am 1. oder 2. POD weder mit ihren präoperativen Werten noch mit IDF oder anderen postoperativen Komplikationen korrelierten (58). Perraki et al. beschrieben andererseits, dass PCT ein zuverlässiger Marker zur Beurteilung komplizierter Verläufe nach LTX darstellt. Ein Cut-off-Wert wurde bei 5 ng/ml gesetzt und vom 1. bis zum 3. POD gemessen: ab diesem Wert war ein signifikanter Unterschied an entwickelten postoperativen Komplikationen wie Blutungen, refraktärem Aszites, Pleuraerguss und Sepsis messbar. Ein kontinuierlich ansteigendes PCT oder ein zweiter Anstieg (Peak) nach dem 3. POD wurde bei zwei Patienten beobachtet und führte zum Tod (57). Kaido et al. fanden heraus, dass PCT-Serumspiegel bis zum 7. POD bei Patienten nach

postmortaler Transplantation signifikant höher waren als nach Lebendspenden-Transplantation (56).

### Lactat Clearance

Die Frage, ob man durch einzelne Lactatwerte oder die Clearance von Lactat auf die initiale Transplantatfunktion nach LTX schließen kann, wurde schon in den vergangenen Jahrzehnten bearbeitet. Bereits 1989 untersuchten Svensson et al. die initiale Transplantatfunktion, indem sie die Konzentration von Aminosäuren und Lactat vor und nach der anhepatischen Phase bei 12 transplantierten Patienten bestimmten. Es zeigten sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede für beide Kategorien in den Patienten mit erfolgreicher Transplantatreperfusion; in den zwei Patienten mit unvollständiger Reperfusion war der Abbau von Aminosäuren und Lactat hingegen beeinträchtigt, sodass die Stoffe kumulierten und ihre Clearance sank (59). Später berichteten einige Studien über das Monitoring der Lactatkonzentration im Plasma in der perioperativen Zeit nach LTX. De Gasperi et al. verglichen einzelne Lactatwerte mit klassischen Laborparametern (u.a. AST) bei Patienten mit Leberzirrhose, die einer LTX unterzogen wurden während der ersten 48 postoperativen Stunden: die Gruppe der Patienten mit guter initialer Transplantatfunktion zeigte signifikant niedrigere Lactatwerte als die Gruppe mit verminderter Transplantatfunktion (60). Eine zweite Studie befasste sich mit der Frage der Entstehung der Hyperlactatämie in Patienten mit akutem Leberversagen vor und nach Organtransplantation. Die Haupteckenerkenntnis der Studie war, dass Darm und Leber vor der LTX in diesem Patientenkollektiv mehr Lactat produzieren als sie abbauen können; nach der Transplantatreperfusion beteiligt sich nur der Darm an der Lactatherstellung, während der Leber beginnt, es zu verbrauchen (61). Die Plasmakonzentration von Lactat stellt also das Ergebnis des dynamischen Gleichgewichtes zwischen Produktion und Elimination bzw. Clearance dar. Einzelne Lactatwerte im Blut sind deswegen im Vergleich zur Clearance nicht in der Lage, die initiale Transplantatfunktion verlässlich vorherzusagen (62). Aus diesem Grund erforschte eine chinesische Arbeitsgruppe den klinischen Nutzen der frühen (innerhalb der ersten 6 Stunden nach LTX gemessenen) Lactat Clearance als eines frühzeitigen und exakten Prädiktors der IPF nach LTX. Der optimale Cut-off-Wert zwischen guter Transplantatfunktion und IPF lag bei 24,8%, der AUROC betrug 0,961 und war somit signifikant höher als MELD-Score, Child-Pugh-Score, Bilirubin und PT. Patienten mit

früher Lactat Clearance <24,8% zeigten eine höhere IPF-Rate und Krankenhausmortalität (62).

### **1.2.1.3. LiMAx-Leberfunktionstest**

Der LiMAx-Leberfunktionstest ist ein  $^{13}\text{C}$ -Methacetin-Atemtest, der über eine Online-Analyse die maximale Enzymkapazität des lebereigenen Cytochroms P450 1A2 bestimmt. In einer Studie von Lock et al. (53) wurde zum ersten Mal der LiMAx-Test bei lebertransplantierten Patienten angewendet, um die prognostische Wertigkeit bei der Detektion von IDF, d.h. PNF und IPF, zu untersuchen. Der Test wurde mit dem ICG-Test und konventionellen Laborparametern verglichen. Die Leberfunktionstests und die Blutentnahmen wurden innerhalb von  $4,8 \pm 1,6$  Stunden nach LTX am 1. und am 3. POD bei jedem Studienpatienten durchgeführt. Postoperative Komplikationen und Studienendpunkte (Retransplantation oder Tod) bis 3 Monate nach der LTX wurden protokolliert. Es zeigte sich, dass der LiMAx als einziger Parameter sowohl bei der univariaten ( $p < 0,001$ ) als auch bei der multivariaten ( $p < 0,008$ ; AUROC 0,960) Analyse die IDF zuverlässig vorhersagen konnte. Zusätzlich wurde die Diagnose von PNF mittels LiMAx und AST am 1. POD näher evaluiert: der LiMAx zeigte die höchste Sensitivität und den höchsten positiven prädiktiven Wert, jeweils von 1, und die AUROC betrug 0,992 ( $p = 0,004$ ).

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe wurde ein Algorithmus zur Evaluation der initialen Transplantatfunktion entwickelt (Abbildung 2). Dieser Algorithmus hat zum Ziel, die initiale Transplantatfunktion anhand zweier LiMAx-Werte innerhalb der ersten 24 Stunden nach LTX zu klassifizieren. Die Cut-off-Werte liegen bei 60 (zwischen PNF und IPF) und  $120 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  (zwischen IPF und immediater Transplantatfunktion). Der Vorteil dieser Definition der IDF im Vergleich zu den vorherigen besteht in der Tatsache, dass man mit nur einem einzigen Parameter der metabolischen Leberkapazität in kurzer Zeit eine Einteilung der Transplantatfunktion treffen kann. Die Leberfunktionsmessungen werden in Echtzeit am Patientenbett durchgeführt und sind nicht von äußeren Bedingungen wie dem allgemeinen Gesundheitszustand oder den Spendercharakteristika beeinflusst (1).

Dieser Algorithmus wurde in der hier vorgestellten Studie aufgenommen und auf seine Durchführbarkeit und seinen Nutzen überprüft.

## Evaluation of initial graft function by the LiMAX test

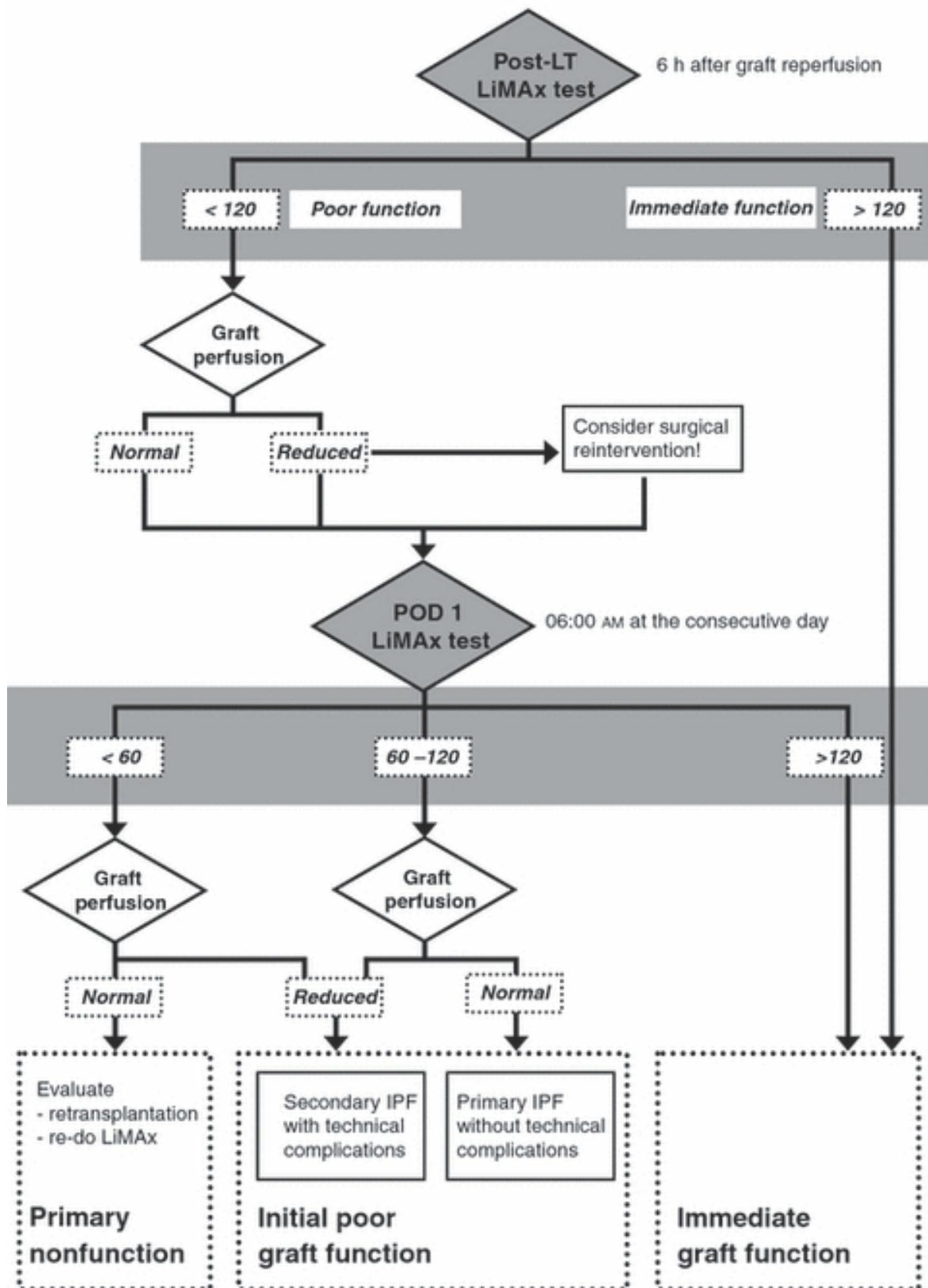


Abbildung 2: Der LiMAX-Algorithmus zur Klassifikation der initialen Transplantatfunktion, aus (1)

## 2. ZIELSTELLUNG

Der MELD- Score wurde in Deutschland im Dezember 2006 eingeführt. Dies hat zur Abnahme der Mortalität der auf der Warteliste gelisteten Patienten geführt, jedoch gleichzeitig zu einer Verschlechterung der Ergebnisse bezüglich 3-Monats- und 1-Jahr-Überleben. Dies ist v.a. auf die zunehmende Transplantation von Patienten mit einem meanMELD-Score >30 zurückzuführen. Parallel dazu ist es in den letzten Jahren zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Qualität der Spenderorgane gekommen: mehr als 60% der Organe sind als suboptimal zu klassifizieren (50).

In dieser Studie sollen unter diesen neuen Bedingungen die diagnostische sowie prognostische Bedeutung verschiedener Parameter der Transplantatfunktion speziell auch Leberfunktionsmessung nach LTX durch eine klinische prospektive Beobachtung evaluiert werden.

Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Kann der dynamische LiMAX-Leberfunktionstest anhand des Algorithmus von Stockmann et al. PNF, IPF und immediate Transplantatfunktion (IF) zuverlässig erkennen? Wie verhält er sich im Vergleich zur Einteilung nach Ploeg et al. mittels statischer Laborparameter und nach der klinischen Definition der Dysfunktion nach Lock et al.?
- Welcher Parameter kann am besten die Todes-/Retransplantationsrate, die alleinige Retransplantationsrate oder das Auftreten von IDF bis zum 90. POD vorhersagen? Wie verhalten sich dabei moderne Marker im Transplantationsbereich (PCT und Lactat Clearance) im Vergleich zum LiMAX-Test und zu den konventionellen Leberfunktionsparametern?
- Ist die initiale Transplantatfunktion für das Patienten- und Organüberleben bis zum 90. POD bedeutend?

Risikofaktoren für PNF und IPF einschließlich Spender- und Empfängercharakteristika und die klinischen Folgen von herabgesetzter Transplantatfunktion wurden analysiert. Abschließend wird ein Ausblick auf noch offene Fragen und möglichen weiteren Forschungsbedarf gegeben.

### 3. METHODEN

#### 3.1. Studiendesign

##### 3.1.1. Ethische Aspekte

Die vorliegende klinische Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt. Im Zeitraum von August 2012 bis März 2015 wurden Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum, die für eine LTX vorgesehen waren, auf ihre Eignung für die Studie evaluiert. Die Patienten, für die keine Ausschlusskriterien zutrafen, wurden vor der LTX von einem Stationsarzt ausführlich mündlich und schriftlich über den Ablauf der Studie, über die Vor- und Nachteile sowie über unerwünschte Wirkungen und Risiken aufgeklärt und bekamen ausreichend Bedenkzeit. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte der Einschluss in die Studie. Es bestand jederzeit die Möglichkeit, die Teilnahme an der Studie zu beenden.

##### 3.1.2. Studienablauf

Bei den eingeschlossenen Patienten erfolgten zu jedem Studientermin eine körperliche Untersuchung und eine Anamneseerhebung mit den Patienten selbst oder im Falle einer Analgosedierung mit dem Pflegepersonal oder dem behandelnden Arzt. Wichtige Daten wurden in einem standardisierten Dokumentationsbogen eingetragen. Der Ablauf der Studie ist in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Studienablauf

<b>Zeitpunkt</b>	<b>LTX</b>	<b>ca. 2 Stunden nach LTX</b>	<b>1. POD</b>	<b>10. POD</b>
<b>Klinische Untersuchung/ Dokumentationsbogen</b>		X	X	X
<b>LiMAx-Test</b>		X	X	X
<b>Erweitertes Routinelabor</b>		X	X	X

(LTX= Lebertransplantation; POD= postoperativer Tag)

Die in der Tabelle 2 erwähnten Test und Untersuchungen werden im weiteren Methodenteil ausführlich erklärt.

Die Studie wurde als reine Beobachtungsstudie ohne Intervention durchgeführt. Das Überleben und der Behandlungsverlauf der Patienten wurden bis 90 Tage nach der Transplantation weiterverfolgt und dokumentiert.

## **3.2. Patientenkollektiv**

### **3.2.1. Einschlusskriterien**

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Männliche oder weibliche Patienten, die für eine Lebertransplantation vorgesehen waren;
- Patientenalter >18 Jahre;
- Patienten, die ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben.

### **3.2.2. Ausschlusskriterien**

Patienten mit folgenden Kriterien wurden für die Studie nicht berücksichtigt und somit ausgeschlossen:

- Patienten, die bereits eine Organtransplantation außer der Leber erhalten haben (d.h. Leber-Re-Transplantation war kein Ausschlusskriterium). Bereits eingeschlossene Patienten, die retransplantiert wurden, durften als neuer Fall eingeschlossen werden;
- Patienten, die eine kombinierte oder Multiviszeraltransplantation erhalten hatten;
- Patienten mit einem porto-systemischen Shunt;
- Patienten, die an einem leberunterstützenden System angeschlossen waren;
- Jegliche Faktoren, die die Fähigkeit des Patienten einschränkten, während der Studie zu kooperieren (z.B. psychiatrische Erkrankung, Bewusstseinsbeeinträchtigung oder Bewusstlosigkeit)

### **3.2.3. Einteilung in Funktionsgruppen**

#### **1) Einteilung nach dem LiMAx-Algorithmus**

Die Studienpatienten wurden anhand der Ergebnisse des LiMAx-Leberfunktionstests bis zum 1. POD in 3 Gruppen eingeteilt: PNF, IPF und IF. Die Einteilung erfolgte nach dem Algorithmus von Stockmann et al. (1) (Abbildung 2). Hierbei wurde ein Cut-off-Wert von 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  als Trennwert zwischen immediater und eingeschränkter Transplantatfunktion gesetzt, der aus der ersten Messung von 6 Stunden nach der LTX hervorging. Aus dem Patientenkontingent mit eingeschränkter Transplantatfunktion ließen sich am 1. POD die Gruppen der PNF (LiMAx  $<60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  mit unauffälliger Perfusion) und IPF (LiMAx  $60\text{-}120 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) definieren. Die IPF-Gruppe wurde weiter in primäre (gute Perfusion, keine technischen Komplikationen) oder sekundäre IPF (schlechte Perfusion, technische Komplikationen) unterteilt. Patienten mit Werten  $>120 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  am 1. POD wurden der Gruppe der IF zugeteilt.

Die Leberperfusion wurde mittels der routinemäßig durchgeführten Sonographie- oder CT-Befunde eingeschätzt.

#### **2) Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.**

Die Studienpatienten wurden in den Gruppen „PNF“, „IPF“ und „IF“ eingeteilt. Als IPF definierten Ploeg und Kollegen eine verminderte Transplantatfunktion mit AST  $>2000 \text{ U/l}$ , PT  $>16 \text{ s}$  und Ammoniak  $>50 \mu\text{mol/l}$  während POD 2.-7., als PNF eine Leberfunktion, die mit dem Leben nicht vereinbar ist und innerhalb von 7 Tagen zur Retransplantation oder zum Tode führt. Patienten mit IPF erholen sich, versterben oder werden nach dem 7. POD retransplantiert (29).

#### **3) Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion**

Die Studienpatienten wurden in den Gruppen „IDF“ und „no IDF“ entsprechend der Definition von Lock et al. (53) eingeteilt. Demnach wird IDF als Transplantatfunktion definiert, die eine Reoperation bis zum 1. POD erfordert oder bis zum 14. POD zum Tode oder Retransplantation führt. Als PNF wird eine Untergruppe von IDF verstanden nach dem Ausschluss technischer und immunologischer Komplikationen, wie von Burton und Rosen festgelegt (31).

### **3.3. Der LiMAx-Leberfunktionstest**

#### **3.3.1. Das Cytochrom P450 1A2**

Die Cytochrome P450 bilden eine große Familie von Hämproteinen, die eine wichtige Rolle in der normalen Leberfunktion spielen (63, 64). Sie werden auf Basis von Ähnlichkeiten in den Aminosäuresequenzen in Familien (mit arabischen Nummern gekennzeichnet, z.B. CYP1, CYP2) und Subfamilien (von Großbuchstaben gezeichnet, z.B. CYPBA, 2B) klassifiziert (65).

Die Aktivität von CYP 1A2 findet größtenteils in der Leber statt (66), dort werden die dafür kodierenden Genen verteilt über das gesamte Parenchym exprimiert (67). CYP 1A2 metabolisiert eine relativ kleine Zahl von Medikamenten (z.B. Estradiol, Acetaminophen, Theophyllin, Clozapin, Warfarin, Koffein, Olanzapin) plus einige karzinogene aromatische Amine und N-heterozyklische Amine, die im mit Kohle gegrilltem Essen zu finden sind (66). Es wurde gezeigt, dass das CYP 1A2 Gen durch Zigarettenrauchen induzierbar ist (68). Sowohl der Gehalt an CYP 1A2 in der Leber als auch seine katalytische Aktivität sind sowohl bei cholestatischen als auch bei nicht-cholestatischen Lebererkrankungen deutlich reduziert (69). CYP 1A2 ist somit ein Marker für die globale Leberfunktion.

#### **3.3.2. <sup>13</sup>C-Methacetin**

Methacetin, C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>, ist ein Derivat des Phenacetins. In gesunden Individuen wird es rasch metabolisiert und zeigt in kleinen Dosierungen keine Toxizität. Die Dosis, bei der 50% der Versuchstiere sterben (LD50), liegt bei Mäusen mit 1190mg/kg in einem sehr hohen Bereich (70).

Methacetin gelangt durch den Blutfluss in die Leber und wird dort vom Enzym Cytochrom P450 CYP 1A2 verstoffwechselt: in dem ersten geschwindigkeitsbestimmenden Schritt entstehen Paracetamol und <sup>13</sup>C-Formaldehyd, in der folgenden schnellen Reaktion wird dann die demethylierte <sup>13</sup>C-Gruppe zu <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> abgebaut. Die durch die Lunge abgeatmete Menge an <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> kann somit in der Ausatemluft bestimmt werden.

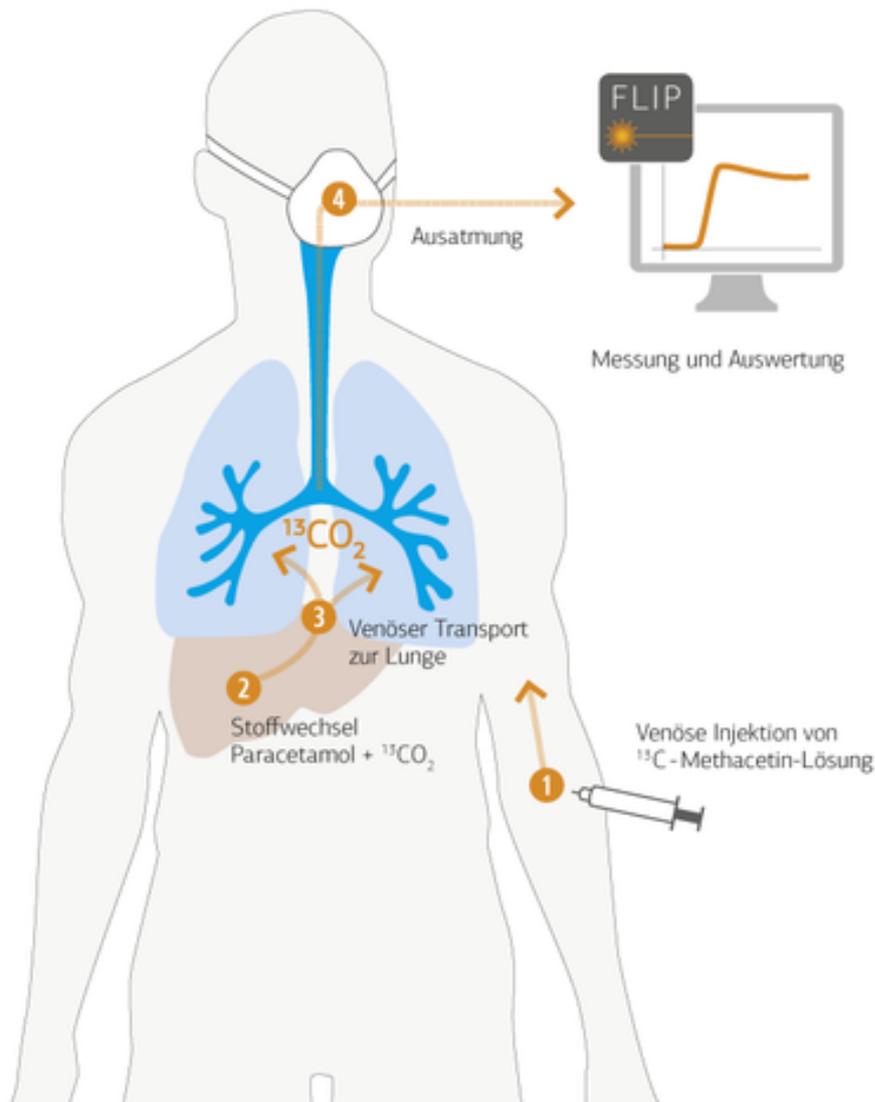
Für den LiMAx-Test wurde eine in der Apotheke der Charité mit Propylenglykol (3%) und Aqua dest. hergestellte 0,4% Lösung von <sup>13</sup>C-markiertem Methacetin (Euriso-top, Saint-Aubin, Cedex, Frankreich) in einer Dosierung von 50ml/Flasche verwendet.

### 3.3.3. Der LiMAx-Testablauf

Der LiMAx-Leberfunktionstest ist ein  $^{13}\text{C}$ -Methacetin Atemtest und wurde erstmals 2009 von Stockmann et al. beschrieben. Für den Test wird der Patient in eine liegende Ruheposition gebracht, die Messung dauert in der Regel 30-60 Minuten abhängig von der Leberfunktion. Voraussetzung hierfür ist ein nüchterner Zustand, der sich wie folgt definieren lässt:

- Mindestens 3 Stunden Fasten. Zufuhr von ungezuckertem klarem Wasser ohne Kohlensäurezusatz ist jedoch bis kurz vor der Messung jederzeit erlaubt;
- Ausnahme sind Patienten, die über eine kontinuierliche parenterale Ernährung oder kontinuierlich laufende Infusionen (Perfusor) verfügen. Die Laufrate dieser Infusionen sollte innerhalb von 3 Stunden vor der Messung sowie während der Messung nicht verändert werden;
- Keine kolloidhaltigen Plasmaexpander;
- Mindestens 6 Stunden kein Rauchen

Die Atemluft des Patienten wird über eine Atemmaske, die Einatemluft von Ausatemluft durch zwei Ventile trennt, aufgefangen und gelangt durch einen Plastikschlauch zu einem speziellen Messgerät (Fanci2-db 16, Fischer Analysen Instrumente, Leipzig, Deutschland bzw. FLIP, Humedics, Berlin, Deutschland), in dem die online Analyse des individuellen  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$ -Verhältnisses automatisch stattfindet. In den ersten 10 Minuten erfolgt über 6 Messpunkte die Bestimmung des Basiswertes, anschließend wird während des 7. Messpunktes über einen intravenösen peripheren (bevorzugt in der Armbeuge und von mindestens 20 Gauge) oder, wenn vorhanden, zentralen Venenkatheter  $^{13}\text{C}$ -markiertes Methacetin (Euriso-top, Saint-Aubin, Cedex, Frankreich) in der körperrgewichtsadaptierten Menge von 2mg/kg Körpergewicht im Bolus über einer Zeitspanne von maximal 20 Sekunden injiziert und mit 20ml NaCl-Lösung nachgespült. Nach der Injektion von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin steigt das Verhältnis von  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$  entsprechend an und wird durch spezielle Lasertechnik kontinuierlich am Patientenbett quantifiziert. Mittels kinetischer Analyse kann folgend der zeitliche Umsatz von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin ermittelt werden (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Schema des LiMAX-Leberfunktionstests; entnommen aus (71)**

Die maximale Leberfunktionskapazität (LiMAX-Wert) entspricht der maximal möglichen Umsatzrate des Cytochrom P450 A12, welche über die Formel 1 aus der im Vergleich zum Basiswert maximalen Menge des  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$  Verhältnisses ( $\text{DOB}_{\text{max}}$ ) berechnet wird.

**Formel 1: Berechnung des LiMAX-Wertes**

$$\text{LiMAX} = \frac{\text{DOB}_{\text{MAX}} \cdot R_{\text{PDB}} \cdot P \cdot M}{\text{BW}}$$

( $\text{DOB}_{\text{max}}$ =delta over baseline, Basiswert der maximalen Menge des  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$  Verhältnisses;  $R_{\text{PDB}}$ =Pee Dee Belemnite Standard des  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$  Verhältnisses ( $R_{\text{PDB}}=0,011237$ );  $P$ =geschätzte  $\text{CO}_2$ -Produktionsrate (300[mmol/h]Körperoberfläche);  $M$ =molare Masse des  $^{13}\text{C}$ -Methacetins;  $\text{BW}$ =Körpergewicht)

Der LiMAx-Wert wird in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  angegeben. Der Normwert beträgt  $\geq 315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  (17).

### **3.4. Labor**

Zu jedem Studienzeitpunkt wurden folgende laborchemische Parameter aus einer venösen Blutentnahme zur Überprüfung des postoperativen Verlaufs in Betracht gezogen: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin gesamt und konjugiert, AST, ALT, Protein, Albumin, Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT), Glutamatdehydrogenase (GLDH), Cholesterin gesamt, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), Triglyceride, C-reaktives Protein (CRP), Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH), kleines Blutbild, Quick, INR, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Lactat, PCT und frühe Lactat Clearance.

Zur Beschreibung der Transplantatfunktion wurden AST, Bilirubin, INR, PCT und Lactat Clearance näher betrachtet.

Die laborchemischen Untersuchungen wurden durch das Labor Berlin in der Charité Campus Virchow Klinikum unabhängig von der klinischen Studie durchgeführt; fehlende Parameter wurden soweit möglich per Fax nachgefordert.

#### **3.4.1. Procalcitonin**

PCT ist die Vorstufe des Hormons Calcitonin und besteht aus 116 Aminosäuren (72). Es wird unter normalen Bedingungen in den C-Zellen der Schilddrüse und in den K-Zellen der Lunge synthetisiert (73). In der Regel zirkuliert es nicht im Blutstrom gesunder Individuen. Es wird aber angenommen, dass PCT im Falle eines bakteriellen Infekts auch von Monozyten im peripheren Blut, der Leber und anderen Geweben als Reaktion auf Zytokine und Endotoxine aus der Zellwand von Bakterien ausgeschüttet wird (74). Sein Blutspiegel kann dann um mehr als das Tausendfache erhöht sein. Die ungefähre Halbwertszeit von PCT im Blut beträgt 24-30 h (75).

PCT wurde im Labor Berlin aus EDTA-Plasma mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay bestimmt. Der Normbereich liegt unter  $0,5 \mu\text{g}/\text{l}$  für gesunde erwachsene Individuen.

### 3.4.2. Frühe Lactat Clearance

#### 3.4.2.1. Das Molekül Lactat

Milchsäure ist eine starke Carbonsäure, die unter physiologischen Bedingungen voll dissoziiert vorliegt. Ihr Anion hat die chemische Formel  $\text{CH}_3\text{-CHOH-COO}^-$  und wird als *Lactat* bezeichnet. Im menschlichen Körper wird Lactat vornehmlich in der Skelettmuskulatur bei der vom Enzym Lactatdehydrogenase katalysierten Reduktion von Pyruvat als Nebenweg der Glykolyse hergestellt (76, 77). Im normalen physiologischen Zustand wird der Großteil des in der Glykolyse entstandenen Pyruvats in den Krebs-Zyklus eingespeist. Die Umwandlung in Lactat macht nur ein Zehntel des gesamten Pyruvat-Stoffwechsels aus (78). In einem gesunden Erwachsenen werden täglich 1500 mmol Lactat hergestellt und der Blutspiegel unter 2 mmol/l ( $\approx 18,02$  mg/dl) gehalten. Bei kritisch Kranken kommt es durch Minderperfusion und Gewebhypoxie, sowie eine erhöhte Ausschüttung von Adrenalin zu einer gesteigerten Glykolyse und einer Kumulation von Pyruvat in den Zellen. Dieses wird dann bevorzugt zu Lactat abgebaut, das sich in erhöhten Konzentrationen im Blut nachweisen lässt. Die Leber wirkt einem Lactatanstieg entgegen, indem sie Lactat wieder zu Pyruvat umwandelt und zur Herstellung von Glucose nutzt (Gluconeogenese) (79).

Bei den Studienpatienten wurde Lactat auf der ITS im Rahmen der Blutgasanalyse routinemäßig mehrmals täglich aus arteriellem und venösem Blut abgenommen. Ein ABL800 flex Blutgasanalysator, Radiometer GmbH, Willich, Deutschland diente dabei als Analyseapparatur. Der Normbereich bei Erwachsenen beträgt  $<16$  mg/dl.

#### 3.4.2.2. Definition

Die frühe Lactat Clearance (Prozent) wurde nach der folgenden Formel definiert (80): Lactat bei der Aufnahme auf die ITS (Stunde 0) minus Lactat 6 Stunden nach Aufnahme auf die ITS, geteilt durch den Lactat-Wert bei der Aufnahme und mit 100 multipliziert (Formel 2). Ein positiver Wert beschreibt eine Verminderung des Lactats, während ein negativer Wert einen Anstieg von Lactat 6 Stunden nach ITS-Aufnahme bedeutet.

#### Formel 2: Frühe Lactat Clearance

$$ELC = \frac{(L^{ITS\ h\ 0} - L^{h\ 6})}{L^{ITS\ h\ 0}} \times 100\%$$

(ELC=Frühe Lactat Clearance;  $L^{ITS\ h\ 0}$ =Lactat bei ITS-Aufnahme;  $L^{h\ 6}$ = Lactat 6 Stunden nach ITS-Aufnahme)

### **3.5. Statistische Auswertung**

Die Daten wurden prospektiv erhoben und in einer elektronischen Datenbank gesichert. Vor dem Beginn der statistischen Auswertung erfolgte eine Validierung, indem sie auf Unvollständigkeit oder Fehler geprüft und gegebenenfalls korrigiert wurden.

Die statistische Auswertung erfolgte in Absprache mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité (Prof. Dr. rer. nat. Geraldine Rauch) mit dem Programm SPSS Version 23.0 und 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die statistischen Grafiken wurden ebenfalls mit SPSS erstellt.

Die Daten wurden in der deskriptiven Darstellung, wenn nicht anders erwähnt, als Median (mit 25% und 75% Quartilen) angegeben. Statistische Medianvergleiche erfolgten entsprechend der Datenskalisierung und Verteilung univariat mittels Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test; multivariat mittels binärer logistischer Regressionsanalyse. Die Abbildung des Organ- und Patientenüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier Überlebensanalyse mit dem Log Rank Test dargestellt. In der Studie wurde ein p-Wert  $<0,05$  als statistisch signifikant gewertet.

## **4. ERGEBNISSE**

### **4.1. Patientencharakteristika**

#### **4.1.1. Evaluierete Patienten**

Im Zeitraum von August 2012 bis März 2015 wurden 50 Transplantationskandidaten auf der Warteliste für diese Studie evaluiert. Die Evaluation erfolgte erst nach Annahme des Organs und sobald die Patienten stationär vor der Transplantation aufgenommen wurden.

#### **4.1.2. Primär nicht eingeschlossene Patienten**

Nicht alle evaluierten Patienten konnten nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden. 5 Patienten waren minderjährig und 3 zeigten Einschränkung der Kooperation bei Bewusstseinsstörung, z.B. bei maschineller Beatmung wegen Leberversagen.

#### **4.1.3. Eingeschlossene Patienten**

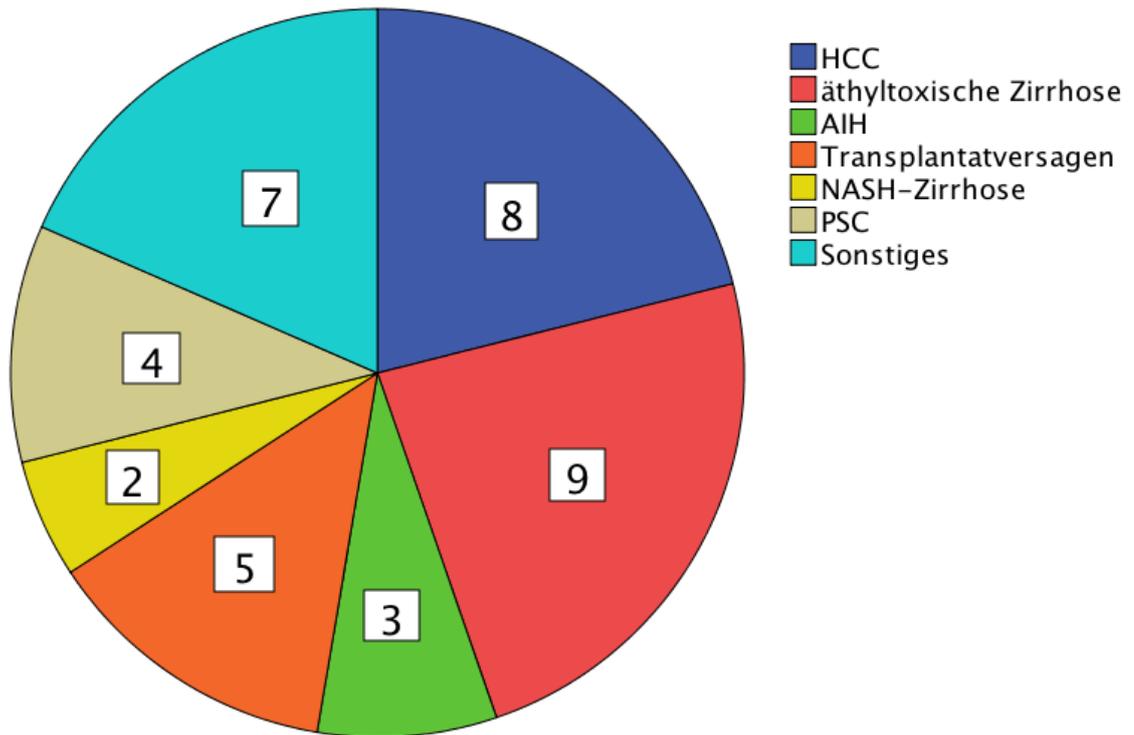
##### **4.1.3.1. Sekundäre Ausschlüsse**

42 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 38 in die endgültige Analyse aufgenommen wurden. Bei den 4 ausgeschiedenen Patienten waren einzelne LiMAX-Messungen aufgrund von schlechter Patientencompliance in der frühen postoperativen Phase (bei 2 Ausschlüssen), Abbruch wegen notfallmäßiger Reoperation (bei einem Ausschluss) oder Gerätefehlern (bei einem Ausschluss) nicht verwertbar.

##### **4.1.3.2. Ausgewertete Patienten**

Bei den ausgewerteten 38 Patienten handelte es sich um 21 Männer und 17 Frauen im Alter von 54 (49-62) Jahren, die sich aufgrund verschiedener Grunderkrankungen zur LTX vorstellten. Jeder Patient bekam eine LTX und wurde anschließend auf die ITS übernommen. In der Abbildung 4 sind die zur Transplantation führenden Diagnosen dargestellt. Die größte Zahl der Studienpatienten litt an einer äthyltoxischen Leberzirrhose oder an einem hepatozellulären Karzinom (HCC); 5 Patienten wurden aufgrund von Transplantatversagen retransplantiert, davon 2, die in Rahmen einer Retransplantation und einer nach einer Re-Retransplantation als neuer Studienfall eingeschlossen wurden, ein Patient, der nach einer Retransplantation erst

eingeschlossen wurde sowie ein Patient der 14 Jahre zuvor bereits transplantiert war; die restlichen Patienten hatten Autoimmunerkrankungen wie eine Autoimmunhepatitis (AIH) und eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Unter „Sonstiges“ sind folgende Erkrankungen zusammengefasst: polyzystische Leber- und Nierenerkrankungen, kryptogenes Leberversagen, neuropathische heredofamiliäre Amyloidose und Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion.



**Abbildung 4: Kreisdiagramm der Diagnosen bei LTX (die Anzahl der Patienten befindet sich innerhalb der Kreissektoren)** (HCC= hepatozelluläres Karzinom; AIH= Autoimmunhepatitis; NASH= nicht-alkoholische Steatohepatitis; PSC= primär sklerosierende Cholangitis)

Für alle ausgewerteten Patienten fand eine vollständige Erfassung präoperativer Daten statt (Tabelle 3). Auffällig ist der durchschnittliche Body-Mass-Index, passend zur Nebendiagnose Adipositas der meisten Patienten. Ebenfalls wurden die Spendercharakteristika samt dem von Feng et al. beschriebenen Donor Risk Index (DRI) dokumentiert (81) (Tabelle 4).

**Tabelle 3: Präoperative Charakteristika der Organempfänger**

Organempfänger	Normbereich	Anzahl / Median (Interquartilsabstand)
Patientenzahl		38
Geschlecht		21m/17w
Alter (Jahre)		54 (49-62)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		27,1 (25,4-31,7)
AST (U/l)	<50 U/l	59,5 (40-128,7)
Bilirubin (mg/dl)	<1 mg/dl	3,2 (0,8-10,2)
Albumin (mg/dl)	3,6-5 g/dl	3,1 (2,7-3,8)
INR	0,9-1,25	1,4 (1,1-1,7)
Kreatinin (mg/dl)	0,7-1,2 mg/dl	0,9 (0,8-1,1)
PCT (µg/l)	<0,5 µg/l	0,2 (0,1-0,6) *
Laboratory MELD score		16 (10-22)
Child-Pugh Klassen		
A		13
B		16
C		9

(m= männlich; w= weiblich; BMI= Body Mass Index; PCT= Procalcitonin; AST= Aspartat-Aminotransferase; INR= International Normalized Ratio; MELD= Model for End Stage Liver Disease; \* = bei 27 Patienten gemessen)

**Tabelle 4: Transplantationsverfahren und Charakteristika der Organspender**

Operation	Prozent/ Median (Interquartilsabstand)
Piggyback-Technik	57,9 %
Vena-cava-Ersatz	42,1%
Kalte Ischämiezeit (min.)	583 (453,2-675,7)
Warme Ischämiezeit (min.)	40,5 (35,7-45)
Donor Risk Index (81)	1,9 (1,5-2,2)
Spenderalter (Jahre)	62,5 (45,7-69)
Spender-Natrium (mmol/l)	146,5 (143,7-152)

#### **4.1.3.3. Klinischer Verlauf in den ersten 90 Tagen nach Lebertransplantation**

In der Studienkohorte wurden 4 Patienten retransplantiert: 2 aufgrund einer Thrombose der A. hepatica (HAT) am 6. und 14. POD und 2 wegen eines intrahepatischen Perfusionsdefizits mit Gewebsuntergang am 3. und 15. POD. Weitere vaskuläre Komplikationen wurden bei 3 Patienten erfolgreich operativ behoben: Blutung aus der V. cava-Anastomose am 1. POD, Stenose des Truncus coeliacus am 1. POD sowie Stenose der A. hepatica am 23. POD. 3 Patienten verstarben auf der ITS innerhalb von 90 Tagen postoperativ (11. POD: intraoperative Blutung aus der A. gastroduodenalis und anschließendes akutes Leber- und Kreislaufversagen; 12. und 71. POD: Multiorganversagen).

Im Median verbrachten die Patienten 11,5 Tage (7-23,2) auf der ITS und rund 31,5 Tage (24,7-49) im Krankenhaus.

#### **4.1.3.4. Interessante Verläufe**

##### Fall Nr. 1

Eine 62-jährige Patientin wurde aufgrund einer HAT retransplantiert und in die Studie eingeschlossen (MELD-Score: 10, DRI: 1,7). Eine Stunde nach der unkomplizierten Operation wurde ein LiMax-Wert von 211 µg/kg/h erreicht. Laborchemisch kam es am 1. POD zu einer Lactat-Erhöhung auf >120 mg/dl, das CT zeigte das Bild eines linksbetonten verzögerten und inhomogenen venösen Rückstroms. Wegen Verdacht auf ein abdominelles Kompartiment erfolgte eine neue Operation, bei der sich die Leber angeschwollen und marmoriert zeigte und die Darmschlingen livide imponierten. Die Flussmessung im Hilus zeigte dennoch normale Fluss- und Resistive Index (RI)-Werte. Histologisch wurden Gewebeuntergang, diffuse Einblutungen und Thrombosierung zentraler Lebervenen nachgewiesen. Die Leberfunktion nach LiMax betrug am 1. POD 123 µg/kg/h. Aufgrund des starken Anstiegs der Transaminasen (ALT bis 5500 U/l, AST bis >7000 U/l) wurde die Patientin am 2. POD für eine Re-Re-Transplantation gemeldet, die am 3. POD erfolgte.

##### Fall Nr. 2

Ein 53-jähriger Patient wurde wegen PNF retransplantiert und in die Studie eingeschlossen (MELD-Score: 33, DRI: 1,9). Intraoperativ kam es nach Reperfusion des Transplantates zu einem Lungenödem, das sich unter Anpassung der Beatmungsdrücke regredient zeigte. Die erste LiMax-Messung 15 Stunden nach LTX ergab einen Wert von

85 µg/kg/h, die zweite am 1. POD 136 µg/kg/h. Laborchemisch stieg PCT am 1. POD auf >100 µg/l an, Bilirubin entwickelte sich bis zum 8. POD bis auf 27 mg/dl. Unter dem Aspekt der unbefriedigenden Leberfunktion wurde am 6. POD vorübergehend eine Albumindialyse (Prometheusverfahren) begonnen, die aber nur zu einem passageren und zögerlichen Abfall der Bilirubinkonzentration führte. Der CT-Befund zeigte segmentale Parenchyminhomogenitäten insbesondere in der linken Leber, die großen Gefäße waren offen. Der Patient wurde zur Re-Re-Transplantation gemeldet und am 15. POD operiert. Histologisch stellte sich im Explantat eine schwerste akute hepatische Zirkulationsstörung mit größenvariablen Infarkten dar.

### Fall Nr. 3

Der Patient vom Fall Nr. 2 wurde nach der Re-Re-Transplantation als erneuter Studienfall eingeschlossen (MELD-Score: 34, DRI: 1,9). Der erste LiMAx-Wert postoperativ (85 µg/kg/h) wurde 15 Stunden nach LTX gemessen, am 1. POD hatte sich die Leberfunktion nach LiMAx fast verdoppelt (149 µg/kg/h). Zunächst zeigte sich eine befriedigende Transplantatfunktion. Ab dem 15. POD kam es zum Bilirubinanstieg auf >10 mg/dl. Histologisch wurde eine Rejektion ausgeschlossen. In den Probeentnahmen am 20. und 40. POD zeigten sich eine 70-prozentige gemischtropfige Parenchymverfettung, außerdem zelluläre Nekrosen und Organballonierung als Zeichen einer schweren Zirkulationsstörung. Der Patient entwickelte das Bild einer teilkompensierten Leberinsuffizienz und erlitt während des Klinikaufenthaltes unter mehreren Komplikationen, u.a. ein Delir, Pneumonie mit Langzeitbeatmung, akutes Nierenversagen (ANV) mit Dialysepflichtigkeit und eine schwere Cytomegalievirus-Infektion. Ab dem 60. POD kam es zu einer Pilzperitonitis und weiterer Verschlechterung der Transplantatfunktion. Der Patient starb am 71. POD an Multiorganversagen.

## 4.2. Einteilung der initialen Transplantatfunktion und postoperativer Verlauf der Leberfunktionsparameter sowie von PCT und Lactat Clearance

Die in der Studie behandelten Parameter zur Evaluation der Leberfunktion, der LiMAX-Test und die statischen Parameter AST, Bilirubin, INR und PCT, werden in diesem Abschnitt anhand ihres Verlaufes von der LTX bis zum 10. POD für jede Patientengruppe und Einteilung dargestellt. Die frühe Lactat Clearance kann nicht im Verlauf dargestellt werden, da es sich um einen einzelnen Wert handelt. Die Graphiken zeigen jeweils ein Boxplot für jede Kohorte mit Median am 0., 1. und 10. POD nach LTX.

### 4.2.1. Einteilung nach dem LiMAX-Algorithmus von Stockmann et al.

IDF ereignete sich nach dem LiMAX-Algorithmus von Stockmann et al. in 8 Fällen (Tabelle 5). Kein Patient wurde als PNF klassifiziert. In der IPF-Gruppe finden sich 2 Patienten mit sekundärer IPF (Perfusionsstörungen aufgrund einer HAT, welche zur Retransplantation am 6. POD führte, sowie wegen eines Abknickens der A. hepatica und einer Stenose des Truncus coeliacus). Der zweite Patient verstarb am 12. POD. Von den überlebenden IPF-Patienten erlitten 2 postoperativ ein ANV, einer davon entwickelte zusätzlich einen septischen Schock; ein Patient erlitt eine Rejektion I Grades, ein anderer eine Duodenalblutung am 4. POD. Die Re-LTX- und Todesursachen wurden bereits im Abschnitt 4.1.3.3 erläutert.

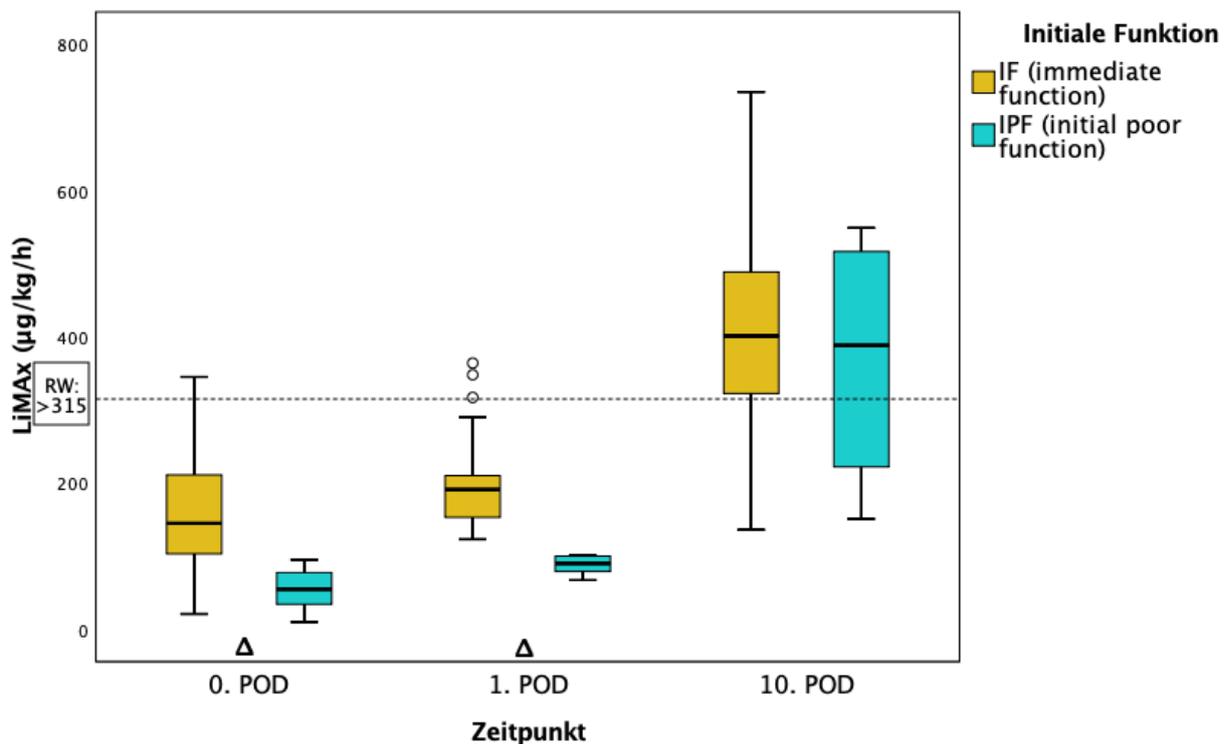
**Tabelle 5: Ereignisse nach Lebertransplantation (Einteilung nach dem LiMAX-Algorithmus)**

	IDF (n=8)		IF (n=30)
	PNF (n=0)	IPF (n=8)	
Re-LTX	0	1 6. POD	3 3., 14., 15. POD
Tod	0	1 12. POD	2 11., 71. POD
Überleben	0	6	25

(LTX= Lebertransplantation; IDF= initial dysfunction; PNF= primary nonfunction; IPF= initial poor function; POD= postoperativer Tag)

## LiMAx

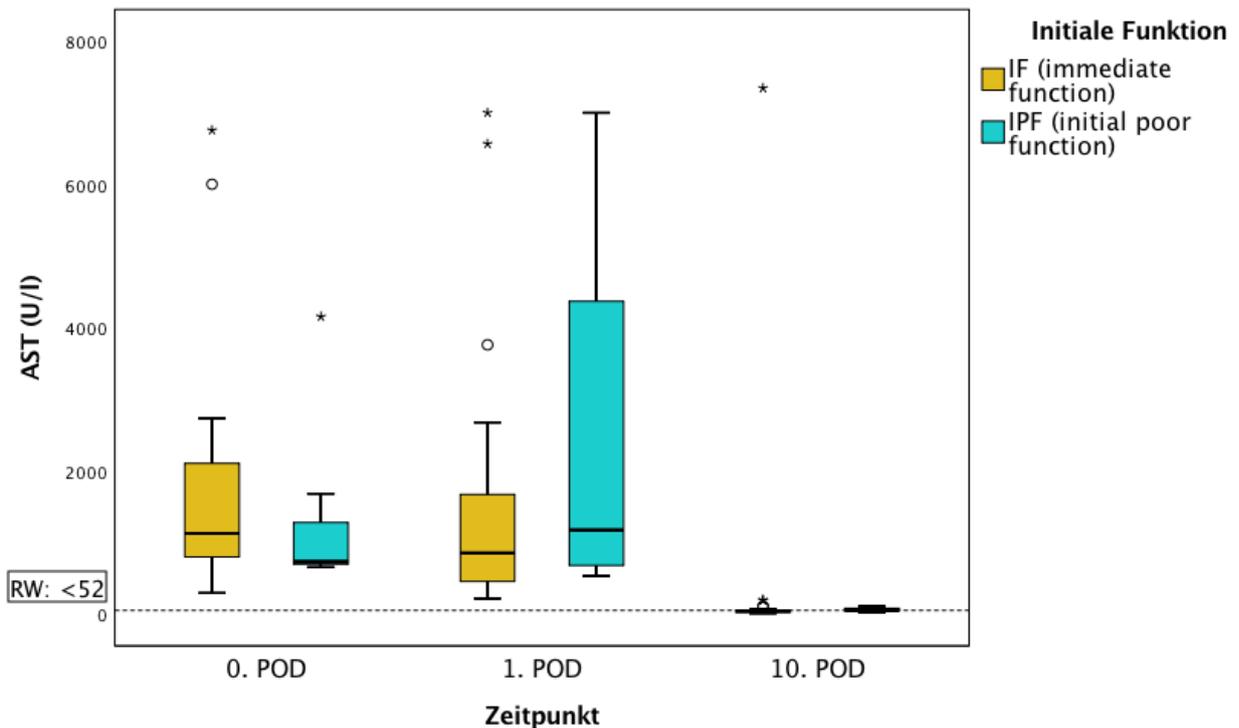
Die Studienpatienten erhielten einen LiMAx-Leberfunktionstest innerhalb von 1,5 (1-4,2) Stunden nach LTX sowie am 1. und am 10. POD. Unerwünschte Wirkungen des intravenös verabreichten  $^{13}\text{C}$ -Methacetins wurden an drei Messpunkten nicht beobachtet. In Abbildung 5 lässt sich die gemeinsame steigende Tendenz bis zum 10. POD erkennen. Am 10. POD liegen die Medianwerte der beiden Gruppen im Normbereich. Paarweise Signifikanz ergibt sich am 0. und 1. POD ( $p < 0,000$ ).



**Abbildung 5: Boxplot der LiMAx-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (29, 29, 23), IPF (8, 8, 4). (RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag, POD 0.= Operationstag;  $\Delta$ =  $p < 0,000$ , signifikanter Unterschied zwischen den Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x)

## AST

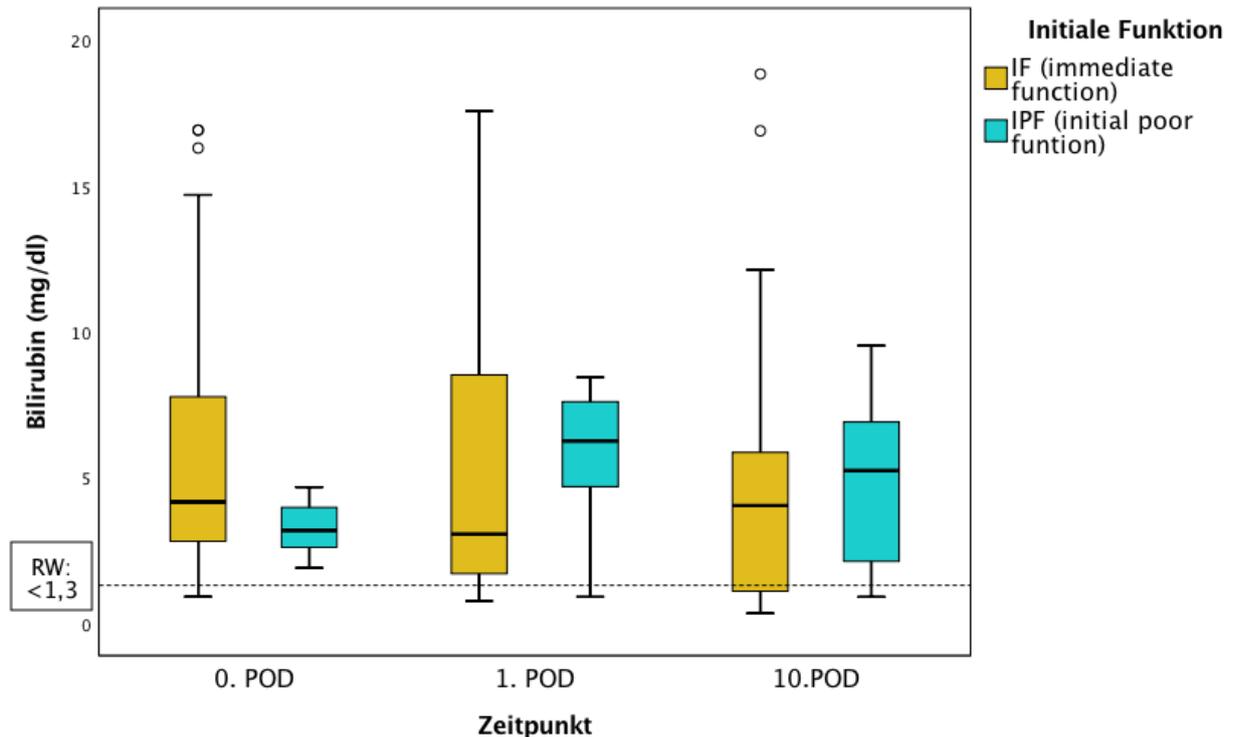
Abbildung 6 zeigt, dass der Medianwert der IPF-Gruppe zum 1. POD anders als derjenige der IF-Gruppe steigt (um ca. 70 U/l). Am 10. POD liegt er mit 57 (48-79) knapp über dem Referenzwert. Die IF-Patienten weisen am 10. POD Werte im Normalbereich auf. Paarweise Signifikanzen ergeben sich nicht.



**Abbildung 6: Boxplot der AST-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (29, 30, 29), IPF (7, 8, 7). (AST= Aspartat-Aminotransferase; RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

## Bilirubin

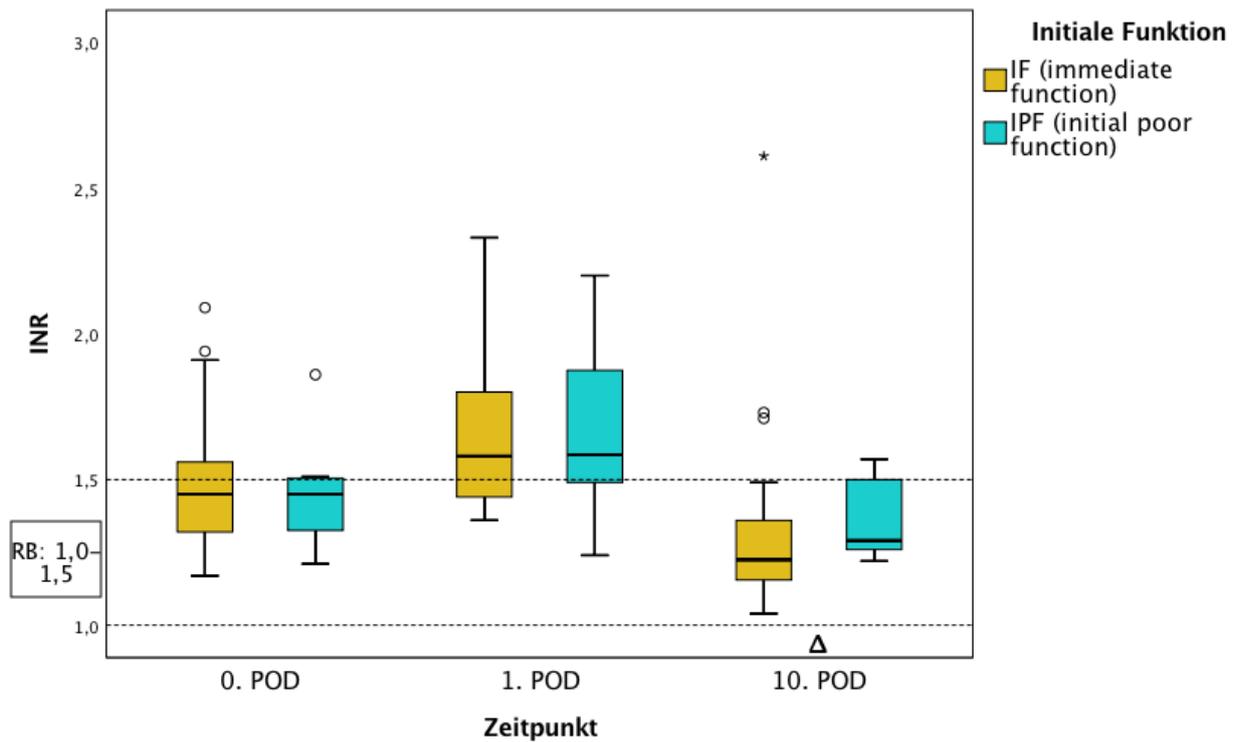
Der Bilirubin-Verlauf zeigt sich zum 1. POD in den Gruppen unterschiedlich. Der niedrigste Median wurde bei der IF-Kohorte am 1. POD [3,3 (1,8-8,5) mg/dl], bei der IPF-Gruppe am 0. POD [3,2 (2,6-4) mg/dl] gemessen. Die Werte bleiben bis zum 10. POD erhöht. Keine signifikanten paarweisen Unterschiede wurden gemessen.



**Abbildung 7: Boxplot der Bilirubin-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (29, 30, 29), IPF (7, 8, 7). (RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

## INR

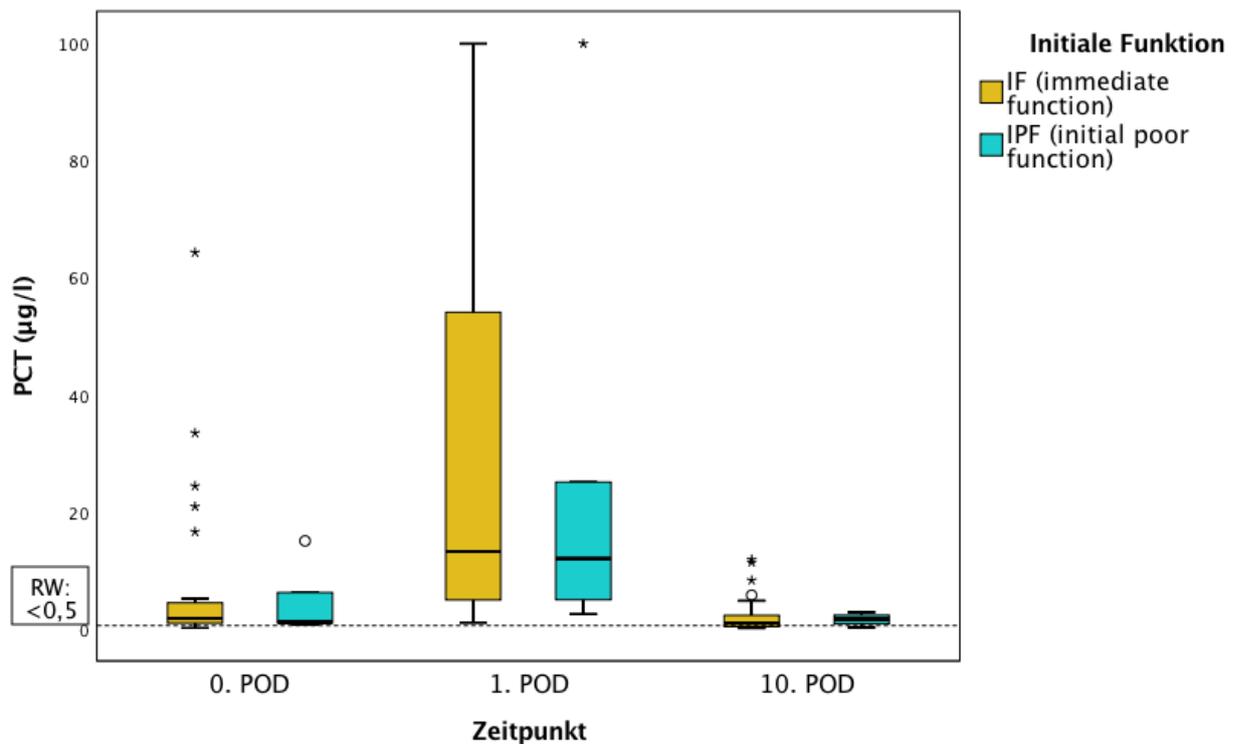
Ersichtlich wird in der Abbildung 8 der hügelartige Verlauf in den Patientengruppen, mit höheren Werten am 1. POD. Am 0. und am 10. POD fallen die Medianwerte in den Referenzbereich ab und unterscheiden sich signifikant ( $p=0,049$ ). Die Normalisierung der Gerinnung geschah nach LTX demnach relativ zügig.



**Abbildung 8: Boxplot der INR-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMAx-Algorithmus eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (29, 30, 28), IPF (7, 8, 7). (INR= International Normalized Ratio; RB= Referenzbereich; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag;  $\Delta = p < 0,05$ , signifikanter Unterschied zwischen den Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x)

## PCT

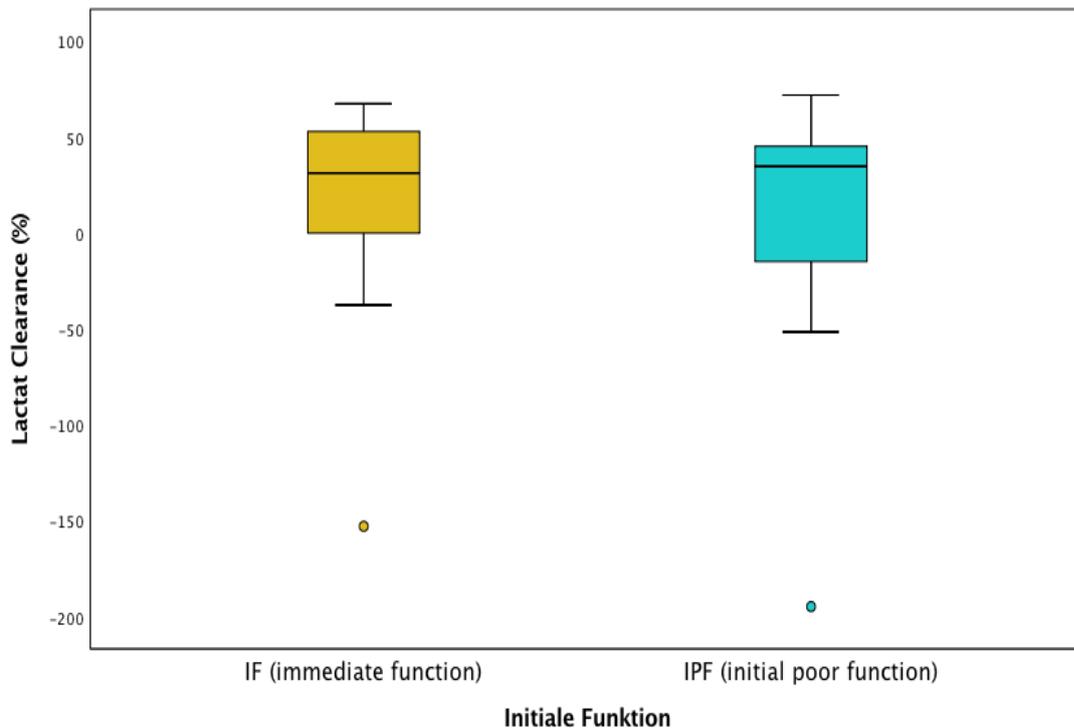
Die Studiengruppen zeigen einen ähnlichen Verlauf mit einem Peak am 1. POD mit nahezu gleichem Median und Abfall bis zum 10. POD bis knapp über den Referenzwert. Zwei Patienten weisen Maximalwerte von ca. 100  $\mu\text{g/l}$  am 1. POD auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an den jeweiligen Messtagen bestehen nicht.



**Abbildung 9: Boxplot der PCT-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach dem LiMax-Algorithmus eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (24, 24, 23), IPF (5, 5, 4). (PCT= Procalcitonin; RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

### Frühe Lactat Clearance

Die Medianwerte der beiden Gruppen sowie die 75. Perzentilen ähneln sich [IF: 31,2 (0-52,9) %; IPF: 34,8 (-14,8-45,2) %] und suggerieren eine positive Clearance-Bilanz. In der IPF-Gruppe schließt die Spannweite negative Werte ein.



**Abbildung 10: Boxplot der frühe Lactat Clearance-Werte der Funktionsgruppen, nach dem LiMAX-Algorithmus eingeteilt.** Patientenzahl: IF 30, IPF 8.

#### 4.2.2. Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.

IDF ereignete sich nach der Definition von Ploeg et al. in 6 Fällen (Tabelle 6). Die frühe Retransplantation definiert die PNF-Gruppe. Die Re-LTX- und Todesursachen wurden bereits im Abschnitt 4.1.3.3 erläutert.

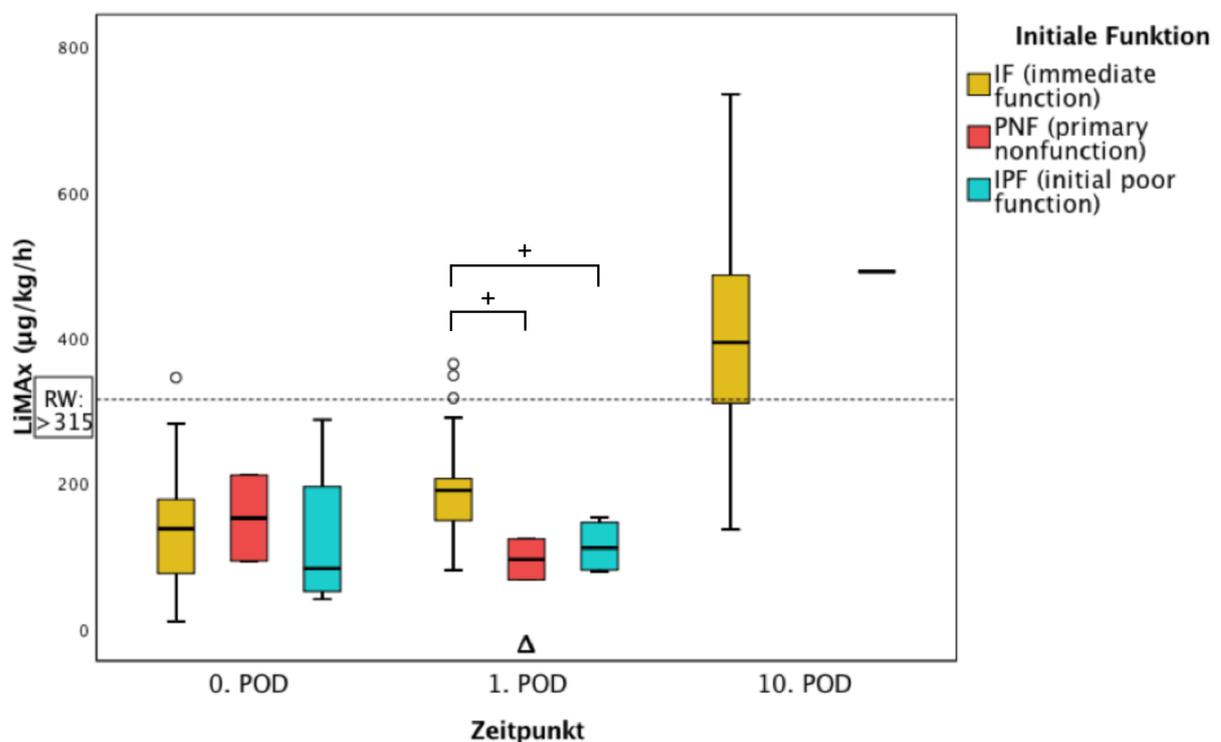
**Tabelle 6: Ereignisse nach Lebertransplantation (Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.)**

	IDF (n=6)		IF (n=32)	
	PNF (n=2)	IPF (n=4)		
Re-LTX	2* 3., 6. POD	0	2	14., 15. POD
Tod	0	1 12. POD	2	11., 71. POD
Überleben	0	3	28	

(LTX= Lebertransplantation; IDF= initial dysfunction; PNF= primary nonfunction; IPF= initial poor function; POD= postoperativer Tag; \*: PNF wird als Transplantatfunktion definiert, die bis zum 7. POD zum Tod oder einer Re-LTX führt)

### LiMAX

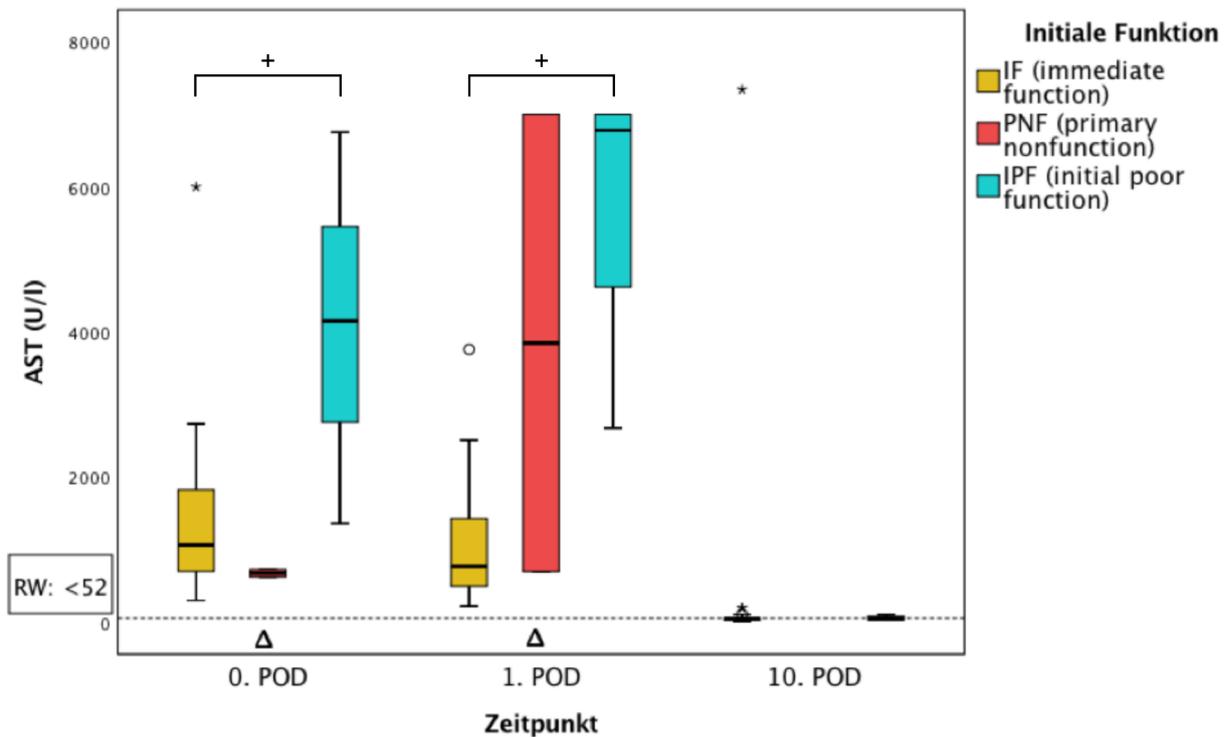
Die IF- und IPF-Kohorte zeigen in der Abbildung 11 eine steigende Tendenz bis zum 10. POD und dort Werte im Normbereich. Abfallend sind die Werte der PNF-Gruppe zum 1. POD. Der Kruskal-Wallis-Test liefert am 1. POD einen signifikanten Unterschied zwischen den Funktionsgruppen, paarweise signifikante Veränderungen bestehen am 1. POD zwischen IF und IPF ( $p=0,020$ ) sowie zwischen IF und PNF ( $p=0,045$ ).



**Abbildung 11: Boxplot der LiMAX-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (31, 31, 26), PNF (2, 2, 0), IPF (4, 4, 1). (RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag, POD 0.= Operationstag;  $\Delta$ =  $p<0,05$ , signifikanter Unterschied zwischen allen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x; +=  $p<0,05$ , signifikanter Unterschied zwischen zwei Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x)

## AST

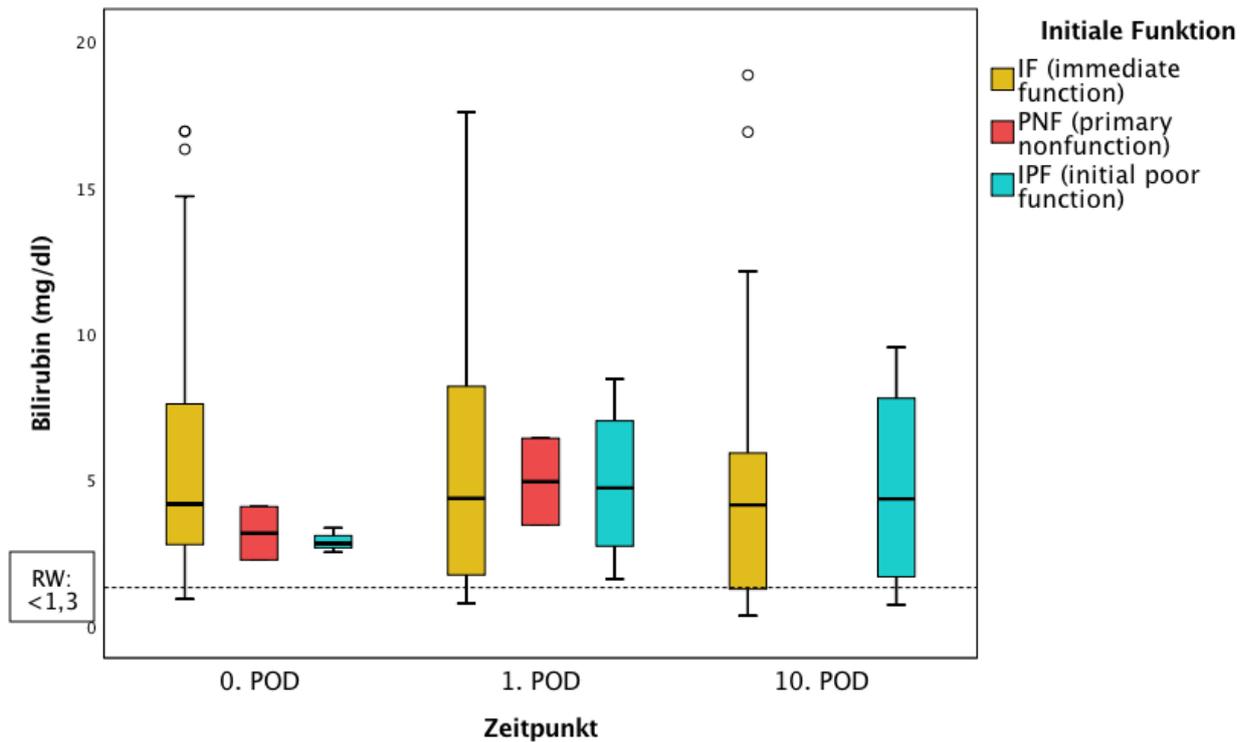
Besonders hohe Werte werden am 1. POD von der IPF- und PNF-Gruppe erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wurde bei den IPF-Patienten eine Median-AST-Konzentration von 6783 U/l gemessen. Am 10. POD haben sich die Werte der IF- und IPF-Gruppe normalisiert. Der Kruskal-Wallis-Test liefert am 0. und 1. POD einen signifikanten Unterschied zwischen den 3 Gruppen, paarweise Signifikanzen ergeben sich zwischen IF und IPF am 0. ( $p=0,034$ ) und 1. POD ( $p<0,000$ ).



**Abbildung 12: Boxplot der AST-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (31, 32, 32), PNF (2, 2, 0), IPF (3, 4, 4). (AST= Aspartat-Aminotransferase; RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag;  $\Delta$ =  $p<0,05$ , signifikanter Unterschied zwischen allen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x; +=  $p<0,05$ , signifikanter Unterschied zwischen zwei Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x)

## Bilirubin

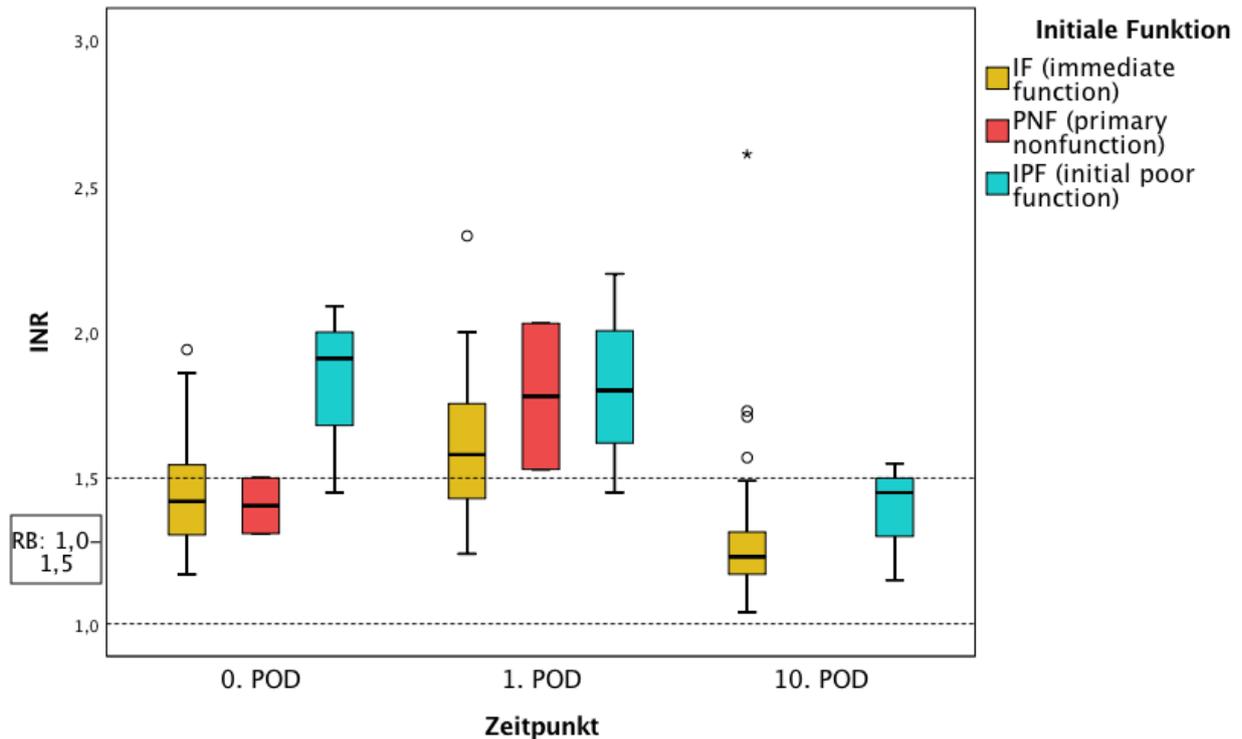
Der Median der IF-Patienten bleibt bis zum 10. POD stabil und bis zum 5-fachen des Referenzwertes erhöht. Auffällig ist bei dieser Kohorte die ausgedehnte Spannweite an allen Messpunkten. Der Median der anderen zwei Gruppen steigt zum 1. POD und bleibt bei der IPF-Gruppe ebenfalls bis zu zehn Tage nach LTX über dem Referenzbereich. Signifikante Veränderungen zwischen den Gruppen bestehen nicht.



**Abbildung 13: Boxplot der Bilirubin-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (31, 32, 32), PNF (2, 2, 0), IPF (3, 4, 4). (RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

## INR

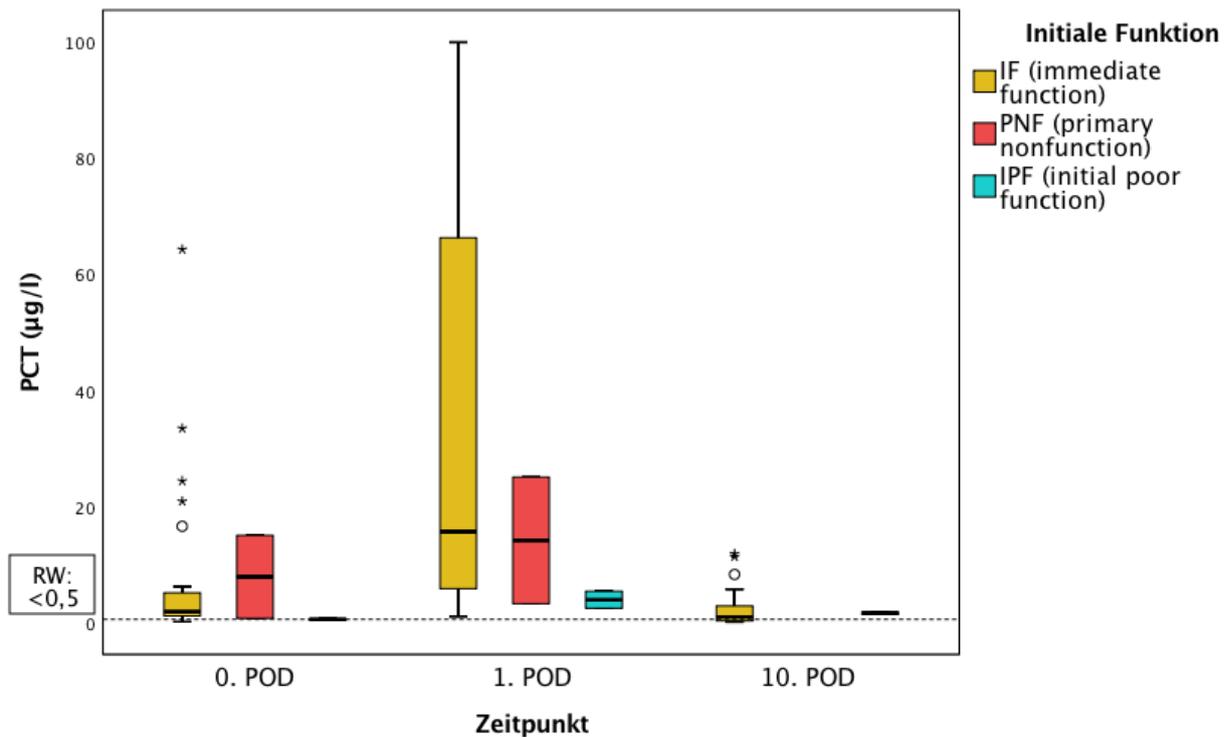
Der höchste Median wurde mit 1,9 (1,7-2) bei den IPF-Patienten am Operationstag gemessen und sank um 0,1 am 1. POD, vergleichbar mit dem Wert der PNF-Patienten. Die Werte der IF- und PNF-Gruppe steigen zum 1. POD an. Zehn Tage nach LTX haben sich die INR-Werte normalisiert. Signifikante Unterschiede bestehen nicht.



**Abbildung 14: Boxplot der INR-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (31, 32, 31), PNF (2, 2, 0), IPF (3, 4, 4). (INR= International Normalized Ratio; RB= Referenzbereich; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

## PCT

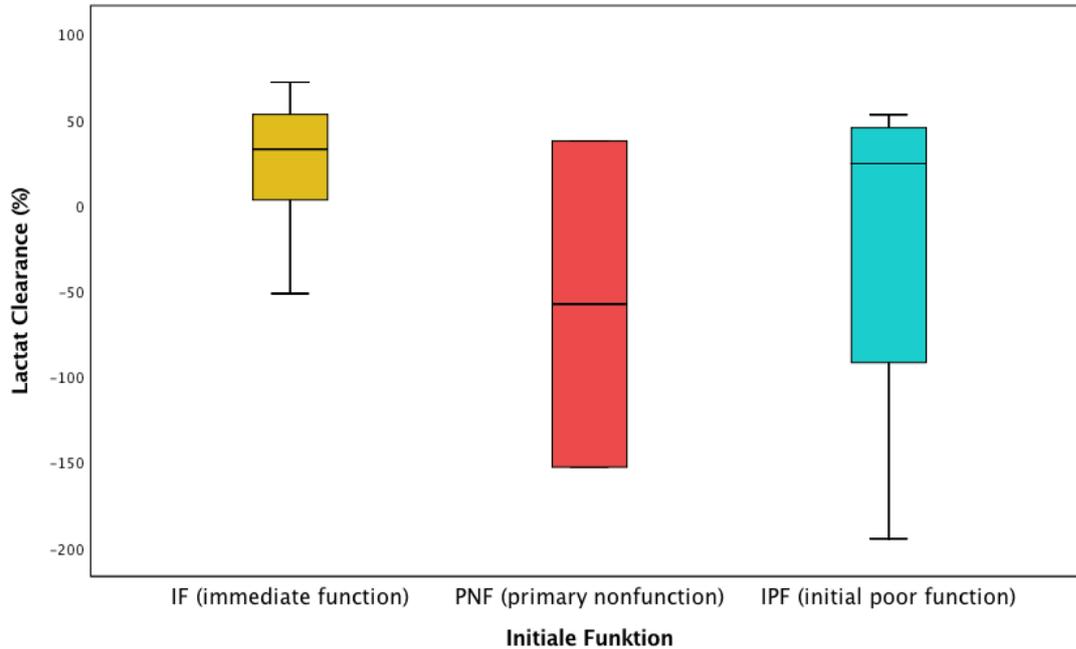
Die höchsten Werte wurden in allen Gruppen am 1. POD bestimmt, an diesem Zeitpunkt fällt eine starke Streuung bei den IF-Patienten auf. Zehn Tage nach der LTX haben sich die Medianwerte fast normalisiert: IF 0,9 (0,2-2,8) µg/l und IPF 1,6 (1,4-1,8) µg/l. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen bestehen nicht.



**Abbildung 15: Boxplot der PCT-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IF (25, 25, 25), PNF (2, 2, 0), IPF (2, 2, 2). (PCT= Procalcitonin; RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

### Frühe Lactat Clearance

Nennenswert ist der negative Median der PNF-Kohorte von -57,7% (-152,8-37,5). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen nicht.



**Abbildung 16: Boxplot der frühen Lactat Clearance-Werte der Funktionsgruppen, nach der Definition von Ploeg et al. eingeteilt.** Patientenzahl: IF 32, PNF 2, IPF 4.

#### **4.2.3. Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion**

4 Patienten wurden nach der klinischen Definition der Dysfunktion als IDF eingestuft, darunter trat keine PNF auf (Tabelle 7). Die frühe Retransplantation oder das frühe Versterben definieren u.a. diese Gruppe. Der verstorbene Patient wurde am 0. POD wegen abdominellen Kompartments mit Abknickung der A. hepatica reoperiert, die 2 überlebenden Patienten wurden am 1. POD reoperiert (Blutung aus der V. cava-Anastomose bzw. Stenose des Truncus coeliacus mit Hyperperfusion der Pfortader). Die Re-LTX- und Todesursachen wurden bereits im Abschnitt 4.1.3.3 erläutert.

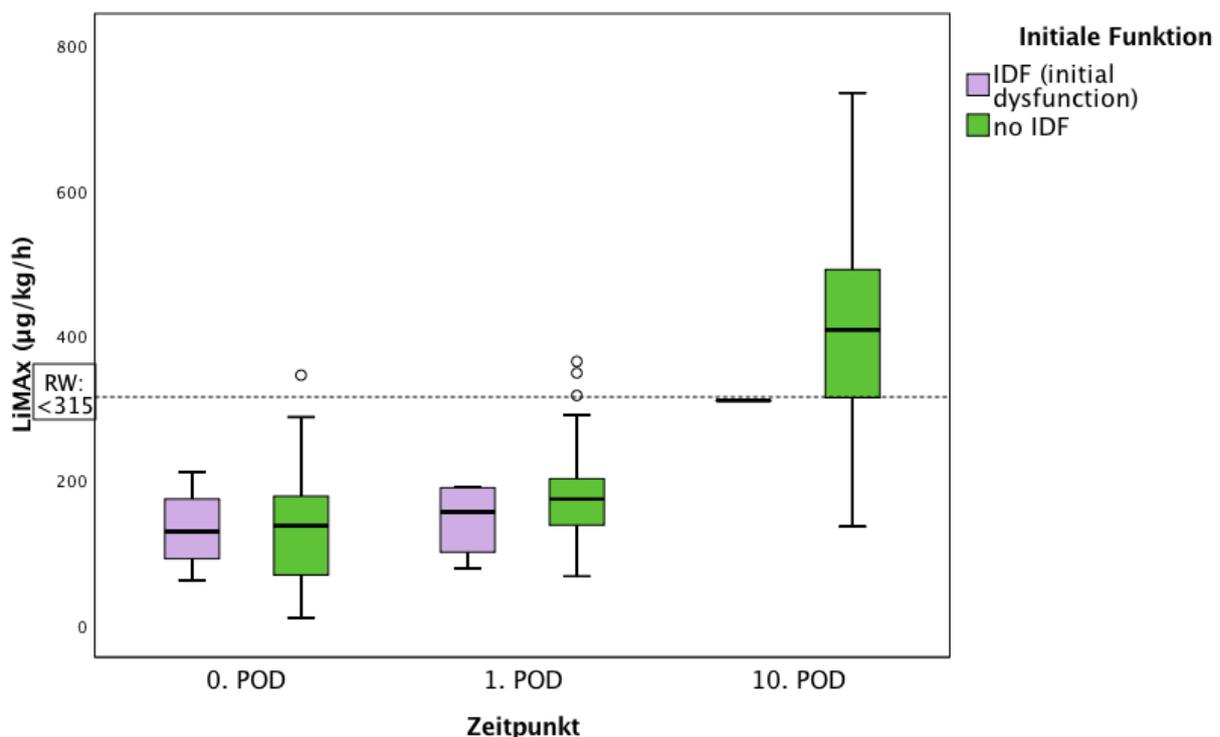
**Tabelle 7: Ereignisse nach Lebertransplantation (Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion)**

	IDF (n=4)		no IDF (n=34)	
Re-LTX	1*	3. POD	3	6., 14., 15. POD
Tod	1*	12. POD	2	11., 71. POD
Überleben	2		29	

(LTX= Lebertransplantation; IDF= initial dysfunction; POD= postoperativer Tag; \*: IDF wird als Transplantatfunktion definiert, die bis zum 1. POD eine Reoperation erfordert oder bis zum 14. POD zu Tod/Re-LTX führt)

### LiMAX

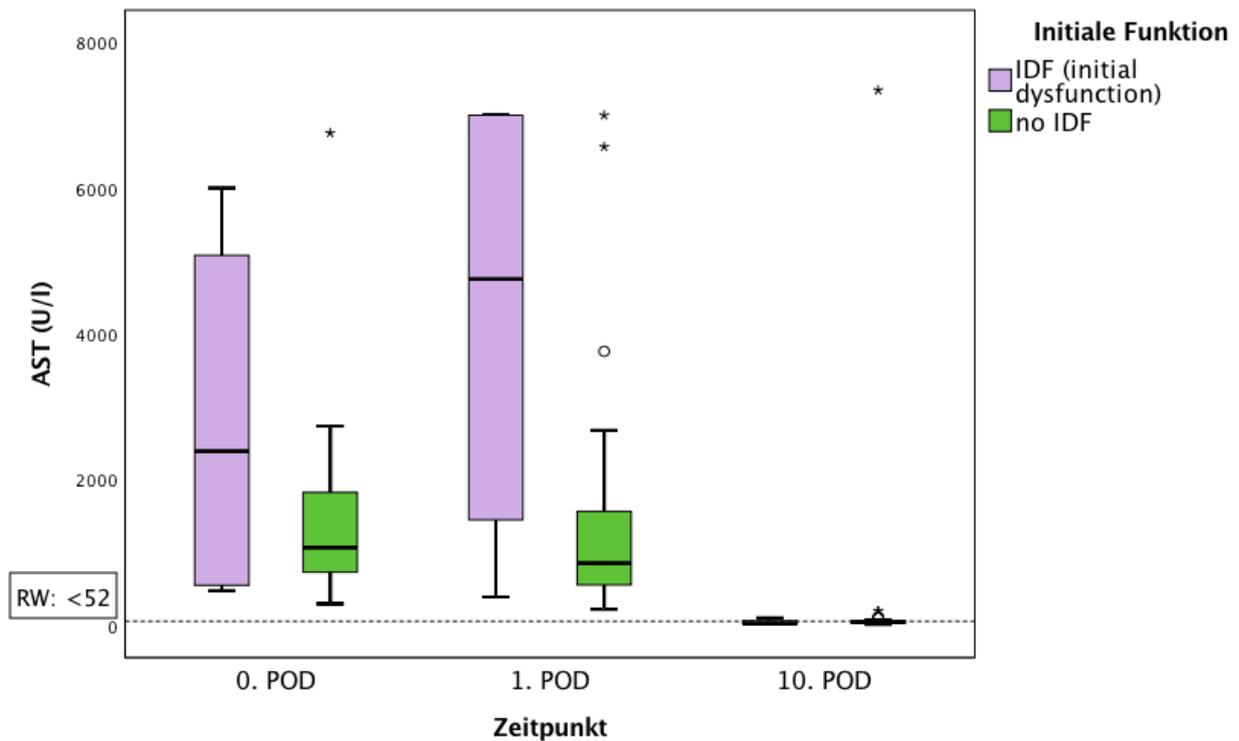
Wie Abbildung 17 zeigt, wurden am Operationstag in den beiden Gruppen Median-LiMAX-Werte gemessen, die der Hälfte des Referenzwertes entsprechen. Am 1. POD steigen diese um 27 µg/kg/h bei der IDF-Gruppe bzw. um 37 µg/kg/h bei der Gruppe ohne IDF. Der Normbereich wird zehn Tage nach LTX erreicht. Keine signifikanten Unterschiede wurden bestimmt.



**Abbildung 17: Boxplot der LiMAX-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IDF (4, 4, 1), no IDF (33, 33, 26). (RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag, POD 0.= Operationstag)

## AST

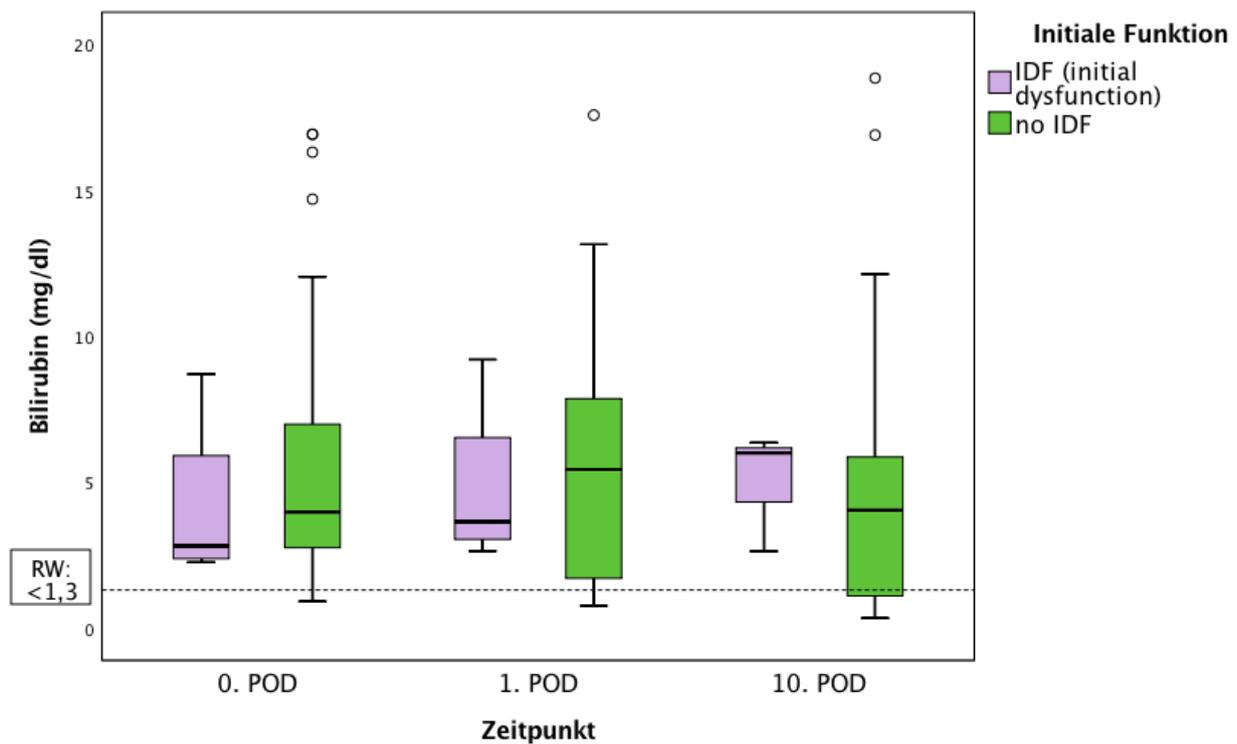
Die IDF-Gruppe weist bereits am 0. POD einen um das 50-fache erhöhte Median [2389 (548-5078,5) U/l] auf, der sich zum 1. POD nahezu verdoppelt. Am 10. POD haben sich die Werte normalisiert [IDF: 21 (20,5-60) U/l, no IDF: 43 (29-57) U/l]. Die Unterschiede sind nicht signifikant.



**Abbildung 18: Boxplot der AST-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IDF (4, 4, 3), no IDF (32, 34, 33). (AST= Aspartat-Aminotransferase; RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

## Bilirubin

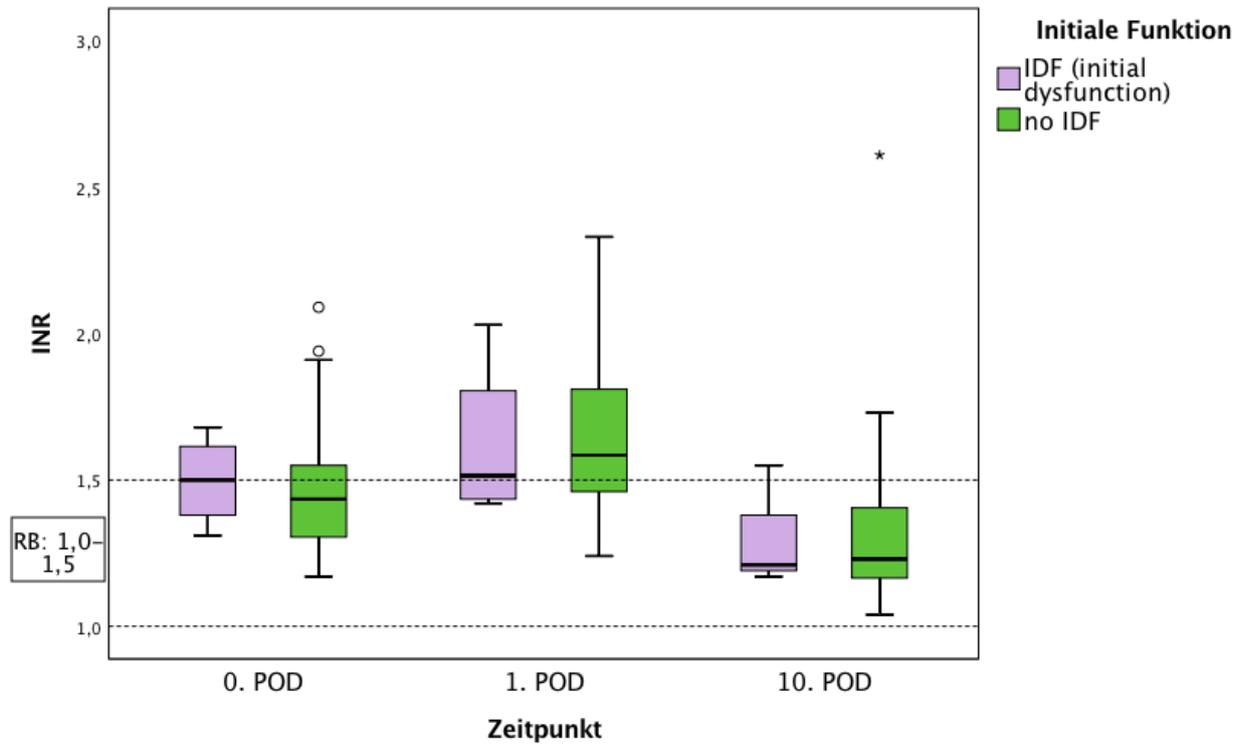
Das Median-Bilirubin beider Gruppen steigt vom 0. zum 1. POD an, stärker unter den Patienten ohne IDF. Während sich diese am 10. POD etwas erholt haben, ist der Median der IDF-Gruppe weiter auf 6 (4,3-6,2) mg/dl angestiegen. Statistisch besteht keine paarweise Signifikanz.



**Abbildung 19: Boxplot der Bilirubin-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IDF (4, 4, 3), no IDF (32, 34, 33). (RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

## INR

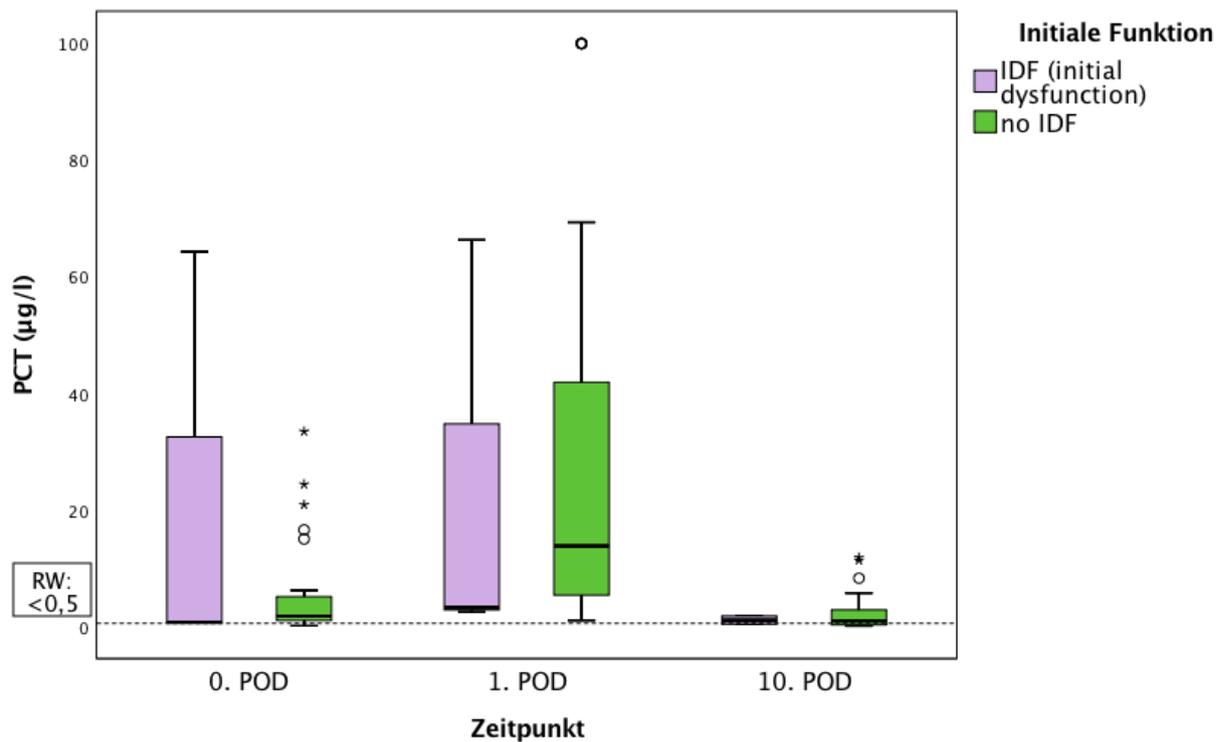
Der Median der IDF-Gruppe liegt bis zum 1. POD im oberen Referenzbereich, bei der Gruppe ohne IDF steigt er vom 0. zum 1. POD um 0,15 an. Am 10. POD liegt die Median-INR bei 2 in beiden Kohorten. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.



**Abbildung 20: Boxplot der INR-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IDF (4, 4, 3), no IDF (32, 34, 32). (INR= International Normalized Ratio; RB= Referenzbereich; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

## PCT

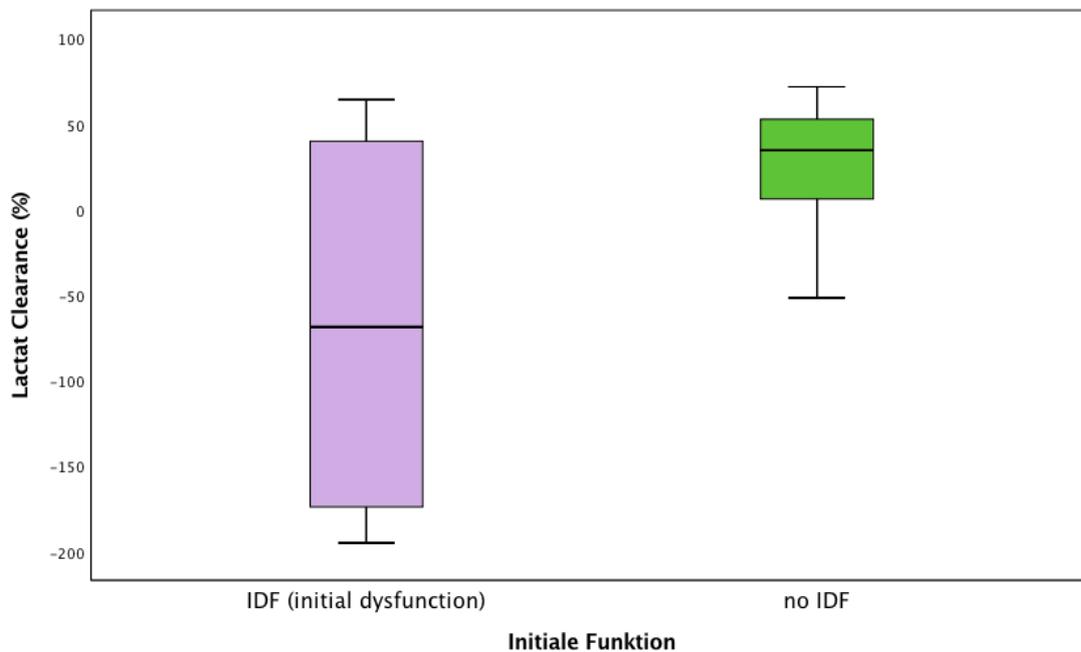
Die höchsten PCT-Werte mit breiter Streuung fallen in der Abbildung 21 am 1. POD auf, der höchste Median gehört der Gruppe ohne IDF [13,8 (5,3-41,9) µg/l]. Ähnlichkeiten bestehen am 0. und am 10. POD mit Medianwerten knapp oberhalb des Normbereichs. Signifikante Unterschiede bestehen nicht.



**Abbildung 21: Boxplot der PCT-Werte der Funktionsgruppen an den Messzeitpunkten, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt.** Patientenzahl (0., 1., 10. POD): IDF (3, 3, 2), no IDF (26, 26, 25). (PCT= Procalcitonin; RW= Referenzwert; POD= postoperativer Tag; 0. POD= Operationstag)

### Frühe Lactat Clearance

Eine negative Clearance-Bilanz mit breiter Spannweite zeigt die IDF-Gruppe [-68,5% (-173,8-40)]. Bei der Kohorte ohne IDF wurde ein Median von 34,8% (6,2-52,9) ausgerechnet. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.



**Abbildung 22: Boxplot der frühen Lactat Clearance-Werte der Funktionsgruppen, nach der klinischen Definition der Dysfunktion eingeteilt.** Patientenzahl: IDF 4, no IDF 34.

### 4.3. Prognostische Aussagekraft dynamischer und statischer Leberfunktionsparameter und der Lactat Clearance

Die binäre logistische Regressionsanalyse wurde zur Erkennung der Merkmale verwendet, die am besten das Ereignis „IDF“, „Tod/Retransplantation“ oder „Retransplantation“ vorhersagen können. Damit wurden die binären Zielgrößen (z.B. Retransplantation „ja“ oder „nein“) und die metrisch skalierten Merkmale auf signifikanten Einfluss untersucht. Analysiert wurden die Messwerte des Funktionstests LiMAx und der indirekten Funktionsparameter AST, Bilirubin, INR und Lactat Clearance vom 0. und 1. POD. Das PCT wurde nicht in die Analyse miteinbezogen, weil es bei 9 Patienten fehlte. Aufgrund der niedrigen Zahl der Patienten und Ereignisse in der dargestellten Studie wurden alle Einflussgrößen als Kovariaten in das Modell eingeschlossen, jeweils am 0. und 1. POD (die frühe Lactat Clearance wurde als einmalig gemessener Wert als Variable vom 0. POD betrachtet).

Für ausgewählte Variablen wurden alle in SPSS vorhandenen Methoden zur Aufnahme bzw. Ausschluss berechnet, um zu testen, ob sich dieselben Resultate ergeben [Einschluss, Vorwärts: Bedingt, Vorwärts: LR, Vorwärts: Wald, Rückwärts: Bedingt, Rückwärts: LR, Rückwärts: Wald]. Dies war stets der Fall und zeigte somit die Unabhängigkeit der Resultate von der verwendeten Methode. Schließlich wurde die Methode „Einschluss“ angewendet, nach der alle Variablen gleichzeitig in das Modell eingefügt werden.

#### 4.3.1. Prognose „IDF“

##### Operationstag (0. POD)

Für die Prognose einer IDF konnte am 0. POD kein statistisch signifikantes Prognosekriterium gefunden werden. Unter den untersuchten Merkmalen zeigt sich am ehesten die Lactat Clearance von Bedeutung ( $p=0,054$ ).

Tabelle 8: Binäre logistische Regressionsanalyse für das Ereignis „IDF“ (0. POD)

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Sig.	Odds Ratio	CI (95%)
LiMAx	,002	,011	,827	1,002	,981-1,024
Lactat Clearance	-,024	,012	<b>,054</b>	,977	,953-1,000

AST	,001	,001	,204	1,001	1,000-1,002
Bilirubin	,090	,201	,654	1,094	,738-1,622
INR	-1,243	4,081	,761	,288	,000-859,250
Konstante	-2,471	5,802	,670	,085	

(IDF= initial dysfunction; 0. POD= Operationstag; Sig.= Signifikanz; CI= Konfidenzintervall; AST= Aspartat-Aminotransferase; INR= International Normalized Ratio)

### 1. postoperativer Tag (1. POD)

Auch am 1. POD zeigen die untersuchten Parameter keine prognostische Aussagekraft für das Ereignis „IDF“. Am ehesten spielt AST eine Rolle (p=0,053). Die Regressionskoeffizienten und Odds Ratios zeigen ähnliche Tendenzen wie die Werte der Parameter vom Operationstag.

**Tabelle 9: Binäre logistische Regressionsanalyse für das Ereignis „IDF“ (1. POD)**

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Sig.	Odds Ratio	CI (95%)
LiMAx	,002	,012	,848	1,002	,979-1,026
AST	,001	,000	<b>,053</b>	1,001	1,000-1,002
Bilirubin	,143	,184	,435	1,154	,805-1,654
INR	-5,735	4,331	,185	,003	,000-15,694
Konstante	3,796	6,411	,554	44,540	

(IDF= initial dysfunction; POD= Postoperativer Tag; Sig.= Signifikanz; CI= Konfidenzintervall; AST= Aspartat-Aminotransferase; INR= International Normalized Ratio)

### **4.3.2. Prognose „Tod/Retransplantation“**

#### Operationstag (0. POD)

Am Tag der LTX eignet sich die Lactat Clearance am besten als Prognosekriterium bei der Untersuchung auf „Prognose Tod/Retransplantation“ (niedrigster p-Wert, signifikant). Bilirubin zeigt ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose, allerdings liegt der p-Wert über dem Signifikanzniveau. Da der Wert der Odds Ratio <1 (und das Vorzeichen vom Regressionskoeffizient entsprechend negativ ist), gilt: steigt die Lactat Clearance um eine Einheit an, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient retransplantiert wird oder stirbt, um 2,9% (0,971-1= -0,029).

**Tabelle 10: Binäre logistische Regressionsanalyse für das Ereignis „Tod/Retransplantation“ (0. POD)**

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Sig.	Odds Ratio	CI (95%)
LiMAx	,005	,008	,533	1,005	,990-1,020
Lactat Clearance	-,030	,013	<b>,026</b>	,971	,945-,997
AST	-,001	,001	,352	,999	,998-1,001
Bilirubin	,260	,138	<b>,060</b>	1,296	,989-1,699
INR	-,916	3,478	,792	,400	,000-365,020
Konstante	-1,390	5,163	,788	,249	

(0. POD= Operationstag; Sig.= Signifikanz; CI= Konfidenzintervall; AST= Aspartat-Aminotransferase; INR= International Normalized Ratio)

#### 1. postoperativer Tag (1. POD)

Am 1. POD eignet sich Bilirubin am besten für die Prognose des Ereignisses Tod/Retransplantation, liegt jedoch über dem Signifikanzniveau ( $p=0,054$ ). Die Regressionskoeffizienten und Odds Ratios zeigen ähnliche Tendenzen wie die Werte der Parameter vom Operationstag.

**Tabelle 11: Binäre logistische Regressionsanalyse für das Ereignis „Tod/Retransplantation“ (1. POD)**

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Sig.	Odds Ratio	CI (95%)
LiMAx	,003	,007	,684	1,003	,989-1,018
AST	,000	,000	,130	1,000	1,000-1,001
Bilirubin	,242	,126	<b>,054</b>	1,274	,995-1,630
INR	-1,938	2,159	,369	,144	,002-9,909
Konstante	-1,023	3,296	,756	,359	

POD= Postoperativer Tag; Sig.= Signifikanz; CI= Konfidenzintervall; AST= Aspartat-Aminotransferase; INR= International Normalized Ratio)

#### **4.3.3. Prognose „Retransplantation“**

Die ausgewählten Parameter zeigen sich am 0. und 1. POD nicht prognostisch relevant für das Ereignis „Retransplantation“. Am ehesten eignet sich Bilirubin am 1. POD

(Regressionskoeffizient 0,427;  $p= 0,082$ ; 95%-CI 0,947-2,483), gefolgt vom LiMAx (Regressionskoeffizient 0,023;  $p=0,095$ ; 95%-CI 0,996-1,052), allerdings ohne statistische Signifikanz.

#### 4.4. Organ- und Patientenüberleben nach Lebertransplantation in Abhängigkeit von der Initialfunktion

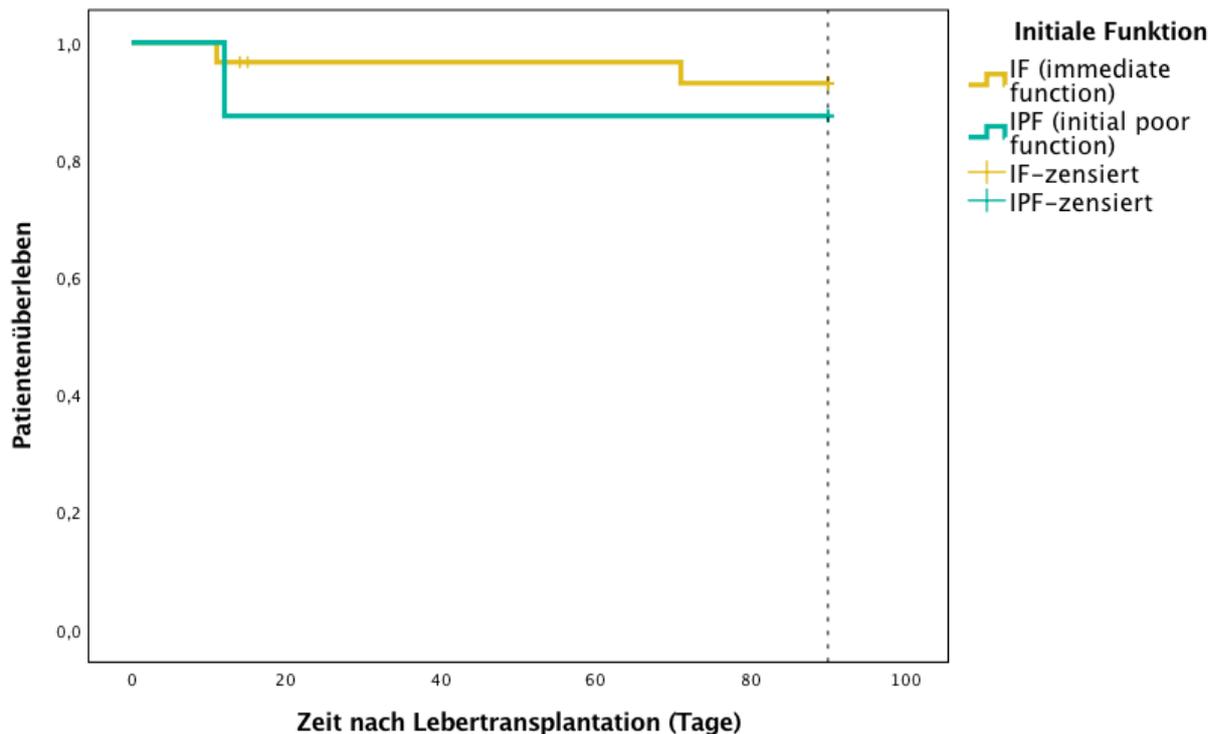
##### 4.4.1. Patientenüberleben bis 90 Tage nach Lebertransplantation

##### 4.4.1.1. Einteilung nach dem LiMAx-Algorithmus von Stockmann et al.

In der Tabelle 12 wird die Verteilung der Fälle nach dem LiMAx-Algorithmus von Stockmann et al. ersichtlich. Das Ereignis entspricht hier dem Tod, die zensierten Fälle sind dementsprechend die Überlebenden (gilt auch für Tabelle 13 und 14). Bei den 2 Patienten, die nach Retransplantation als neuer Fall eingeschlossen wurden, gilt diese als Verlaufsende und wird im Diagramm durch senkrechte Striche um den 15. POD dargestellt. Mithilfe vom Log Rank-Test werden in den Stichproben die Überlebensraten verglichen ( $p$ -Wert kleiner als 0,05). In diesem Fall unterscheidet sich das Überleben der Kohorten nicht signifikant ( $p=0,603$ ).

**Tabelle 12: Zusammenfassung Fallverarbeitung des Patientenüberlebens (nach dem LiMAx-Algorithmus)**

Initiale Funktion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
IF (immediate function)	30	2	28	93,3%
IPF (initial poor function)	8	1	7	87,5%
Gesamt	38	3	35	92,1%



**Abbildung 23: Patientenüberleben der Funktionsgruppen anhand des LiMAx-Algorithmus bis 90 Tage nach Transplantation**

#### 4.4.1.2. Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.

Die Tabelle 13 zeigt die Einteilung der Fälle nach der Definition von Ploeg et al. In der PNF-Gruppe sind keine Tode zu verzeichnen. Die höchste prozentuale Sterberate von 25% betrifft die IPF-Patienten. Das Überleben der drei Kohorten unterscheidet sich nicht signifikant ( $p=0,387$ ), ebenfalls liefern die Gruppenvergleiche keine Signifikanz: IF-PNF ( $p=0,707$ ), IF-IPF ( $p=0,202$ ) und IPF-PNF ( $p=0,480$ ).

**Tabelle 13: Zusammenfassung Fallverarbeitung des Patientenüberlebens (nach der Definition von Ploeg et al.)**

Initiale Funktion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
IF (immediate function)	32	2	30	93,8%
PNF (primary nonfunction)	2	0	2	100,0%
IPF (initial poor function)	4	1	3	75,0%
<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>3</b>	<b>35</b>	<b>92,1%</b>

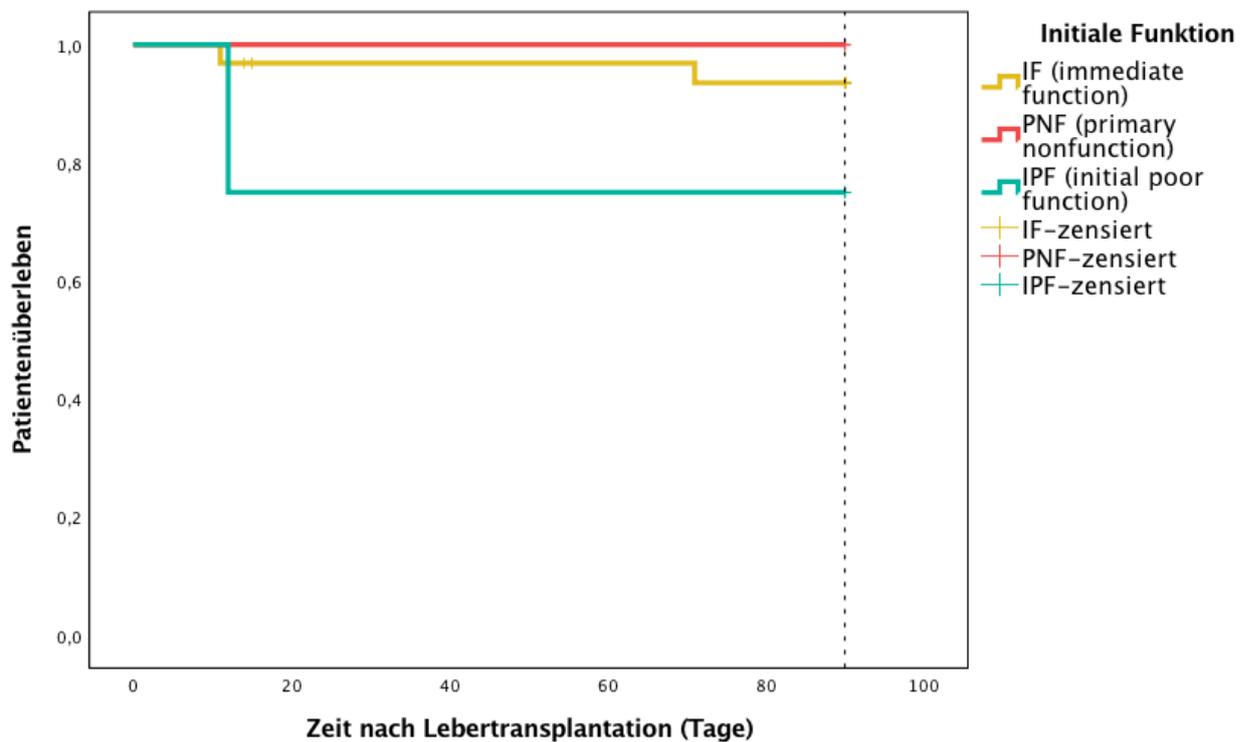


Abbildung 24: Patientenüberleben der Funktionsgruppen anhand der Definition nach Ploeg et al. bis 90 Tage nach Transplantation

#### 4.4.1.3. Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion

Aus Tabelle 14 ist zu entnehmen, dass 25% der IDF-Patienten sterben, wohingegen das Überleben der Gruppe ohne IDF mit 94,1% sehr hoch ist. Trotzdem ergibt sich mittels dem Log Rank-Test keine statistische Signifikanz ( $p=0,180$ ).

Tabelle 14: Zusammenfassung Fallverarbeitung des Patientenüberlebens (nach der klinischen Definition der Dysfunktion)

Initiale Funktion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
IDF (initial dysfunction)	4	1	3	75,0%
No IDF	34	2	32	94,1%
Gesamt	38	3	35	92,1%

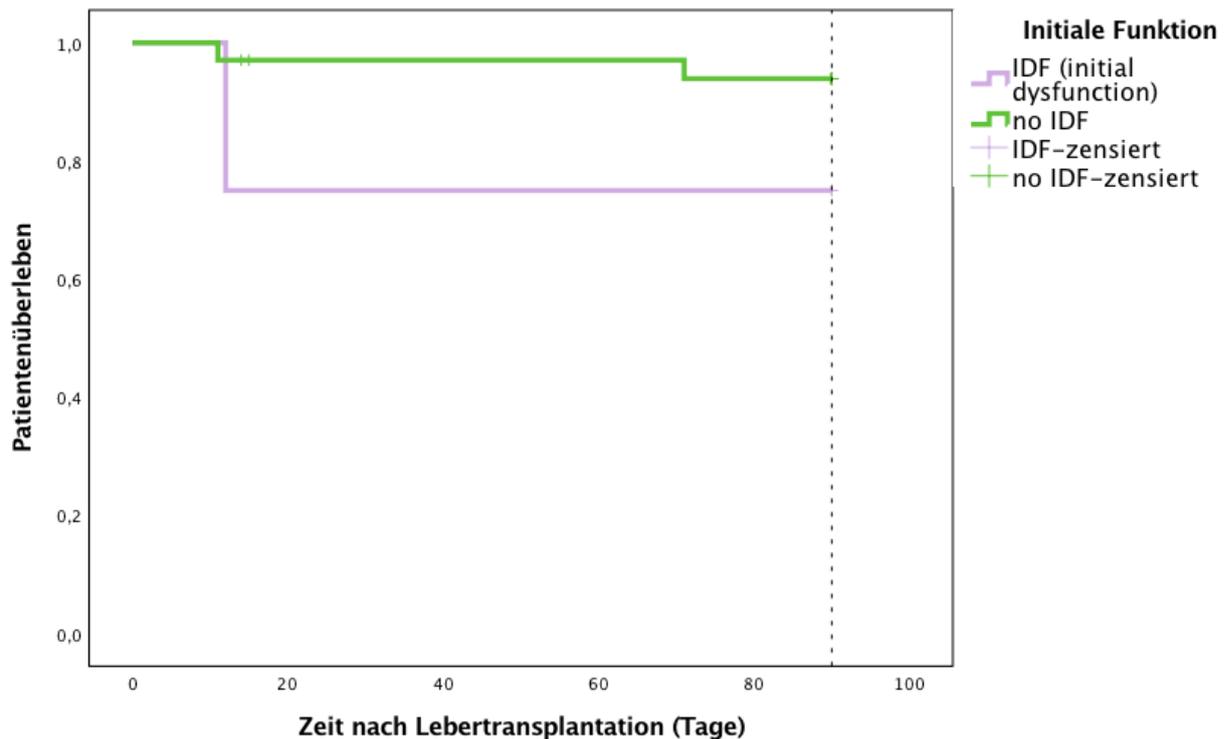


Abbildung 25: Patientenüberleben der Funktionsgruppen anhand der klinischen Definition der Dysfunktion bis 90 Tage nach Transplantation

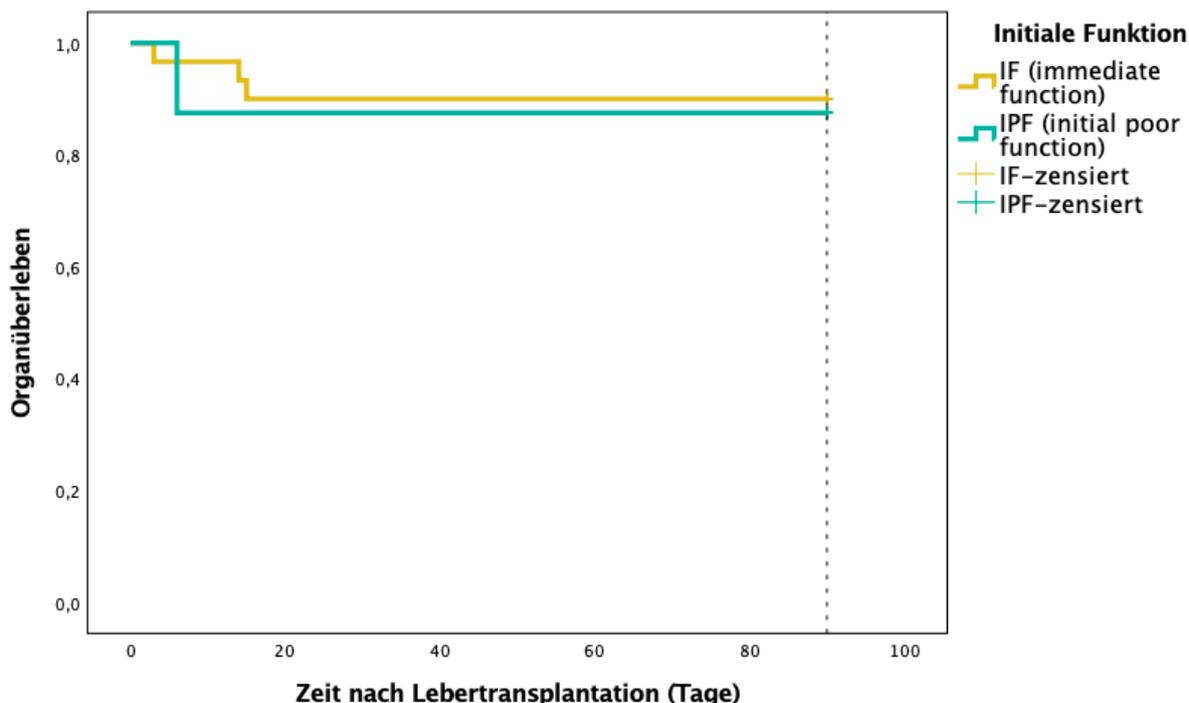
#### 4.4.2. Retransplantation bis 90 Tage nach Lebertransplantation

##### 4.4.2.1. Einteilung nach dem LiMAX-Algorithmus von Stockmann et al.

Die Tabelle 15 zeigt die Verteilung der Fälle nach dem LiMAX-Algorithmus von Stockmann et al. Das Ereignis entspricht hier der Retransplantation, die zensierten Fälle sind dementsprechend die Patienten, die nicht retransplantiert wurden (gilt auch für Tabelle 16 und 17). 10% der IF und 12,5% der IPF-Patienten werden retransplantiert, das Organüberleben unterscheidet sich demnach nicht signifikant ( $p=0,825$ ).

Tabelle 15: Zusammenfassung Fallverarbeitung der Retransplantationen (nach dem LiMAX-Algorithmus)

Initiale Funktion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
IF (immediate function)	30	3	27	90,0%
IPF (initial poor function)	8	1	7	87,5%
Gesamt	38	4	34	89,5%



**Abbildung 26: Organüberleben der Funktionsgruppen anhand des LiMAX-Algorithmus bis 90 Tage nach Transplantation**

#### 4.4.2.2. Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.

In der Tabelle 16 ist die Verteilung der Patienten nach der Definition von Ploeg et al. dargestellt. Abgesehen von der PNF-Gruppe, finden die Transplantationen unter den Patienten mit guter Initialfunktion statt.

Da die PNF-Definition nach Ploeg et al. Re-LTX innerhalb von 7 Tagen beinhaltet, wurde diese Gruppe von der Analyse ausgeschlossen. Für die verbleibenden Gruppen IF und IPF liefert der Log Rank-Test keine Signifikanz ( $p=0,614$ ).

**Tabelle 16: Zusammenfassung Fallverarbeitung der Retransplantationen (nach der Definition von Ploeg et al.)**

Initiale Funktion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
IF (immediate function)	32	2	30	93,8%
PNF (primary nonfunction)	2	2	0	0,0%
IPF (initial poor function)	4	0	4	100,0%
Gesamt	38	4	34	89,5%

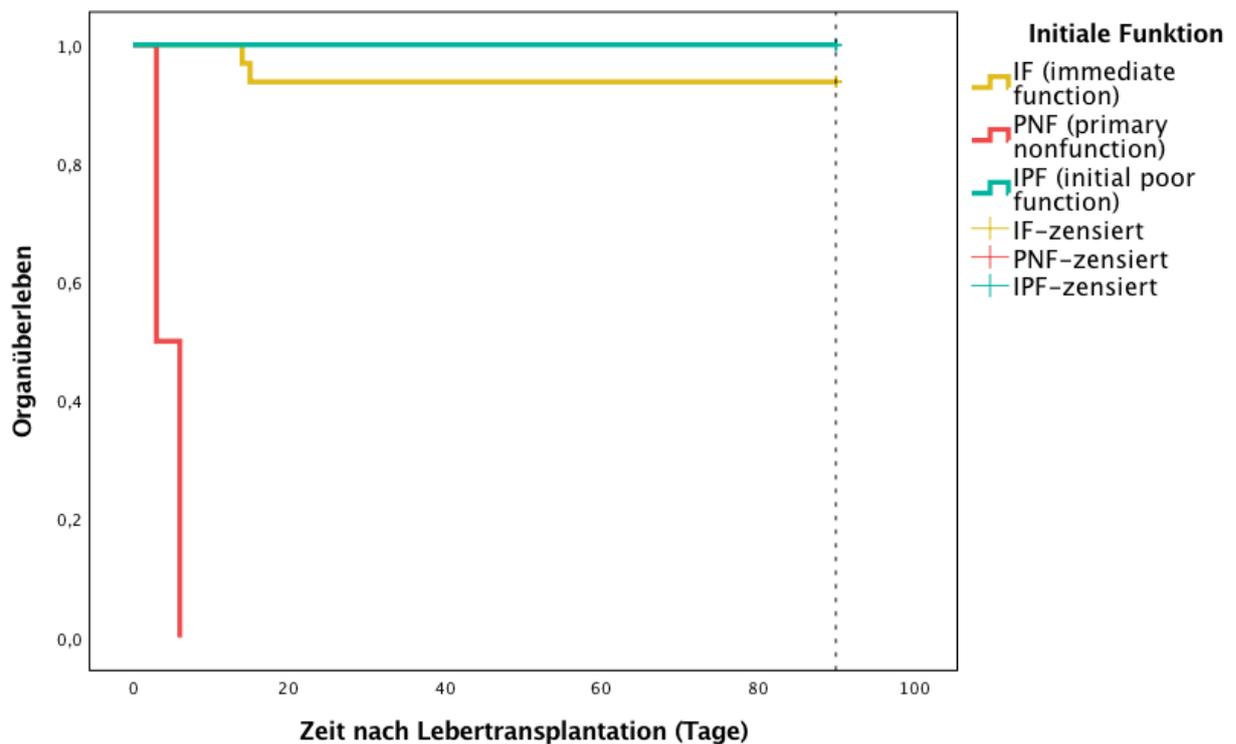


Abbildung 27: Organüberleben der Funktionsgruppen anhand der Definition nach Ploeg et al. bis 90 Tage nach Transplantation

#### 4.4.2.3. Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion

Die Tabelle 17 zeigt die Verteilung der Fälle nach der klinischen Definition der Dysfunktion. Wie auch für die Todesfälle (Tabelle 13) tritt das Ereignis „Transplantation“ in 25% der IDF-Patienten auf und verringert das Organüberleben auf 75%. Der Long-Rank-Test liefert keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Funktionsgruppen ( $p=0,257$ ).

Tabelle 17: Zusammenfassung Fallverarbeitung der Retransplantationen (nach der klinischen Definition der Dysfunktion)

Initiale Funktion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
IDF (initial dysfunction)	4	1	3	75,0%
No IDF	34	3	31	91,2%
Gesamt	38	4	34	89,5%

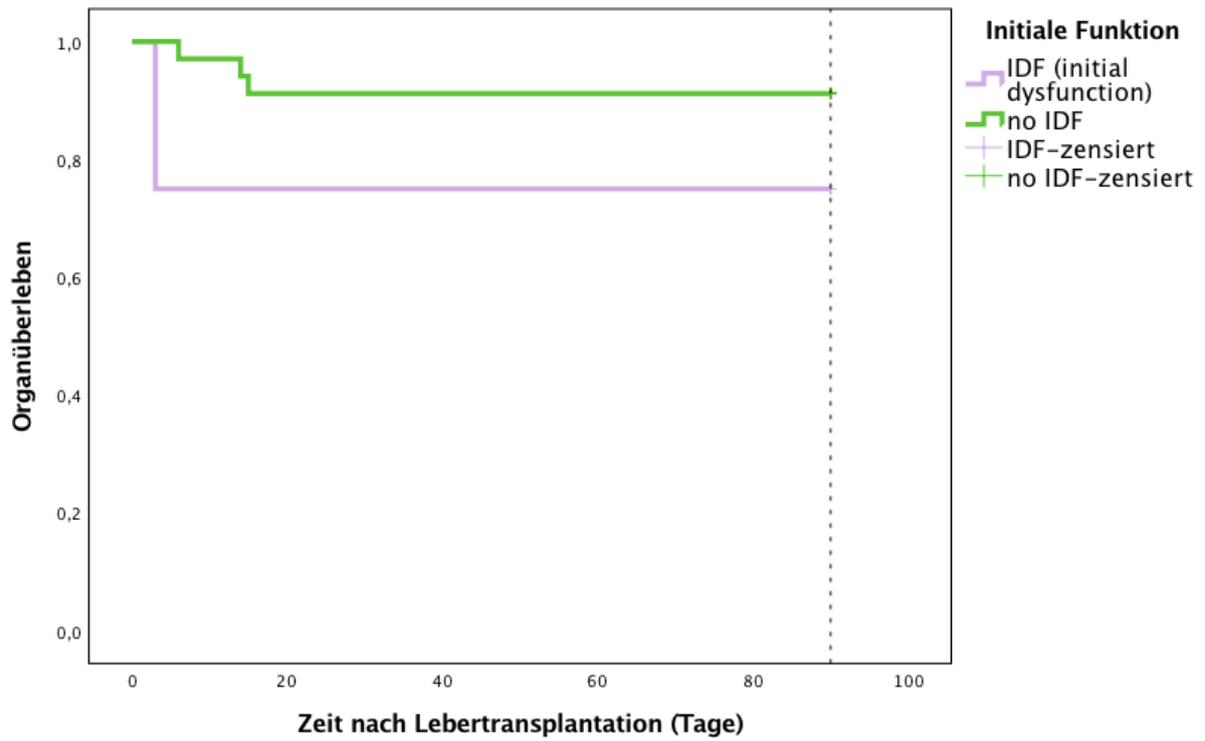


Abbildung 28: Organüberleben der Funktionsgruppen anhand der klinischen Definition der Dysfunktion bis 90 Tage nach Transplantation.

## **5. DISKUSSION**

### **5.1. Wozu benötigt man eine Transplantatfunktionsmessung nach Lebertransplantation?**

Die LTX gilt seit ca. 30-40 Jahren als die einzige kurative Therapiemethode bei terminaler Leberinsuffizienz durch ausgedehnte Tumore, angeborene Stoffwechselerkrankungen, virale Erkrankungen, Vergiftungen oder Fehlbildungen. Obwohl die 5-Jahres-Überlebensrate im europäischen Raum aktuell bei 74% liegt (82), ist vor allem in der frühen postoperativen Phase das Risiko von Komplikationen samt Abstoßung und vaskulären Problemen hoch. Eine der wichtigsten postoperativen Komplikationen stellt die PNF dar, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist (29-31). Die frühe Erkennung einer PNF ist wichtig, um früh die Entscheidung zur Retransplantation treffen zu können und die lebensgefährlichen Folgen eines akuten Leberversagens zu verhindern.

Seit vielen Jahren wird die Leberfunktion routinemäßig mittels statischer Laborparameter beurteilt, die sich im klinischen Alltag etabliert haben. Es wurde aber auch versucht, dynamische Tests zu entwickeln. Diese basieren auf die Fähigkeit der Leber, bestimmte Stoffe zu verstoffwechseln oder auszuscheiden. Diese Tests haben den Vorteil, die Leberfunktion beim Messzeitpunkt und in ziemlich geringer Zeit zu quantifizieren (7). Bisher hat sich allerdings keiner der entwickelten dynamischen Tests in der Klinikroutine durchsetzen können (Abbildung 1). Wichtige Kriterien für die Etablierung eines diagnostischen Tests im klinischen Alltag sind die Aussagekraft, die Beeinflussbarkeit durch verschiedene Faktoren und die Praktikabilität.

### **5.2. Diskussion der Methodik**

#### **5.2.1. Der LiMAX-Test**

Abbildung 1 im Kapitel 1.1.1 gibt einen Überblick der bisher entwickelten Methoden zur Bestimmung der Leberfunktion. Sakka und Kollegen stellten in einem Review die erprobten Techniken zur Messung der Leberfunktion dar und kamen zum Ergebnis, dass der ICG-Test einen Vorteil gegenüber der anderen Methoden aufgrund der nichtinvasiven und einfachen Anwendung sowie der schnell verfügbaren Ergebnisse besitzt. Der MEGK-Test erforderte mehrere Blutentnahmen und komplexe laborchemische Bestimmungen, der GEC-Test hätte bei Patienten mit einer Galaktose-Intoleranz gefährliche Folgen gehabt (7).

Später entwickelten Stockmann und Kollegen den Methacetin-Atemtest (LiMAX-Test), welcher in einigen Studien gegenüber anderen Leberfunktionstests (z.B. ICG-Test) eine Überlegenheit zeigte (1, 16-18, 53). Entscheidende Eigenschaft des LiMAX-Tests ist die einfache Durchführung mit einer einmaligen Methacetin-Injektion und ruhigem Liegen mit Atemmaske für die Dauer der Messung, und damit einer minimalen Belastung für Patient und Personal. Des Weiteren wird dieses Testverfahren kaum durch äußere Faktoren beeinflusst. Als möglicher Induktor dieses Enzyms wurde Tabak in Zusammenhang mit dem LiMAX-Test untersucht und zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse (83), so dass der Faktor für die Patienten dieser Studie nicht bewertet wurde. Die Unbeeinflussbarkeit der Testergebnisse durch die Vollnarkose ist von wichtiger Bedeutung im vorgestellten Patientenkollektiv (18), denn mehrere Patienten mussten innerhalb des Studienzeitraumes notfallmäßig wegen postoperativen Komplikationen reoperiert werden.

### **5.2.2. Konventionelle Leberfunktionsparameter**

Statische Tests (Laborparameter) sind in der Lage, indirekt Hinweis auf die Leberqualität zu geben durch die Abschätzung ihrer Ausscheidungsfähigkeit (z.B. Bilirubin), Synthesekapazität (z.B. INR) und Integrität der Hepatozyten (z.B. Transaminasen).

Die Bestimmung von Bilirubin in Serum kann je nach Labor unterschiedlich ausfallen (84). Es ist weiterhin noch zu erforschen, ob das direkte statt das totale Bilirubin besser in der Lage ist, die Mortalität in fortgeschrittenen Lebererkrankungen vorherzusagen, denn diese von extrahepatischen oder benignen Ursachen eines Ikterus weniger beeinflusst wird (85).

Die INR als standardisierter Quick-Wert wurde ursprünglich zur Vorhersage von Blutungen und Thromboserisiko unter oralen Antikoagulantien in Patienten ohne Leberzirrhose entwickelt. Der Quick-Wert hatte sich schon längst zur Beurteilung der Prognose bei Patienten mit Lebererkrankungen etabliert (86). Der Nachweis, dass die Verminderung des Quick-Wertes bei Leberzirrhose nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko zusammenhängt, da die Synthese sowohl von Gerinnungsfaktoren als auch von gerinnungshemmenden Stoffen herabgesetzt ist (87), hat seine prognostische Wichtigkeit nicht gemindert. Auch beim Quick-Wert stellt sich das Problem der Variabilität zwischen unterschiedlichen Laboren, welche durch die Einführung der INR nicht gelöst

wurde (88). Des Weiteren wird die INR zum einen durch die postoperative Zufuhr von Gerinnungsfaktoren bei kritischen Patienten und zum anderen durch eine potentiell auftretende, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) beeinflusst (53).

Die Transaminasen, besonders AST, steigen im Serum im Falle einer Schädigung oder Nekrose der Hepatozyten, beispielsweise durch eine Hepatitis, ein Trauma oder ein Leberversagen. Dennoch bedeutet dies nicht zwangsläufig eine schlechte Organqualität. Zudem besitzt die Leber die Fähigkeit zur Regeneration und kann sich bei gesunder Grundstruktur auch nach erheblichem Verlust an Hepatozyten regenerieren. Demnach ist es für Transplantationschirurgen eine schwierige Entscheidung, ein Organ von einem Spender mit hohen Serumtransaminasen zu akzeptieren oder abzulehnen (89, 90). In einer neuen Studie fanden Fahkar und Kollegen keine signifikanten Unterschiede in den postoperativen Komplikationen und dem 1-Jahres-Überleben zwischen Patienten, deren Spender AST- oder ALT-Spiegel >500 U/l hatten, und Patienten, deren Spender niedrigere Spiegel zeigten (91).

In der vorgestellten Studie fanden die Bestimmungen der Parameter nur durch das Labor Berlin in der Charité, Campus Virchow Klinikum statt, somit ist eine Variabilität in den Messmethoden weitgehend ausgeschlossen.

### **5.2.3. Moderne Parameter im Transplantationsbereich**

#### Procalcitonin

Abseits der etablierten Fähigkeit von PCT, im chirurgischen Setting gut mit der Schwere entzündlicher Komplikationen wie SIRS oder Sepsis zu korrelieren (55), wurde es bisher nicht routinemäßig diagnostisch in der postoperativen Behandlung transplantierte Patienten angewendet. In dieser Studie wurde PCT mit anderen Parametern der Leberfunktion verglichen. Limitierend sind die fehlenden Werte bei 9 Studienpatienten postoperativ, wodurch sich die bereits schmale Kohorte auf 29 Patienten verkleinert. Außerdem wurde der Wert vor der LTX und am 0., 1. und 10. POD nach dem Studienprotokoll abgenommen. Durch die fehlenden engmaschigen Kontrollen kann man kaum Rückschlüsse darauf ziehen, wie hoch der PCT-Spiegel beim Zeitpunkt des Auftretens der prognostisch entscheidenden postoperativen Komplikationen ausfiel und ob sich bei den schweren Verläufen ein zweiter Peak nach dem 3. POD eingestellt hatte (57, 92). Die Anwendung fortlaufender PCT-Messungen helfen dabei, einen zweiten

kritischen Anstieg im Blut früh zu erkennen und können deshalb zu verlässlicheren diagnostischen Maßnahmen in der Posttransplantationszeit führen (93).

Ferner wurde PCT in der vorgestellten Studie nicht mit anderen Entzündungsparametern wie Interleukin-6, Interleukin-8 oder CRP verglichen. PCT scheint bei transplantierten Patienten besser als CRP eine Abstoßung von einer nicht-viralen Infektion unterscheiden zu können (93). Die diagnostische Rolle der genannten Interleukine in dieser besonderen Patientenpopulation ist noch unklar.

### Lactat Clearance

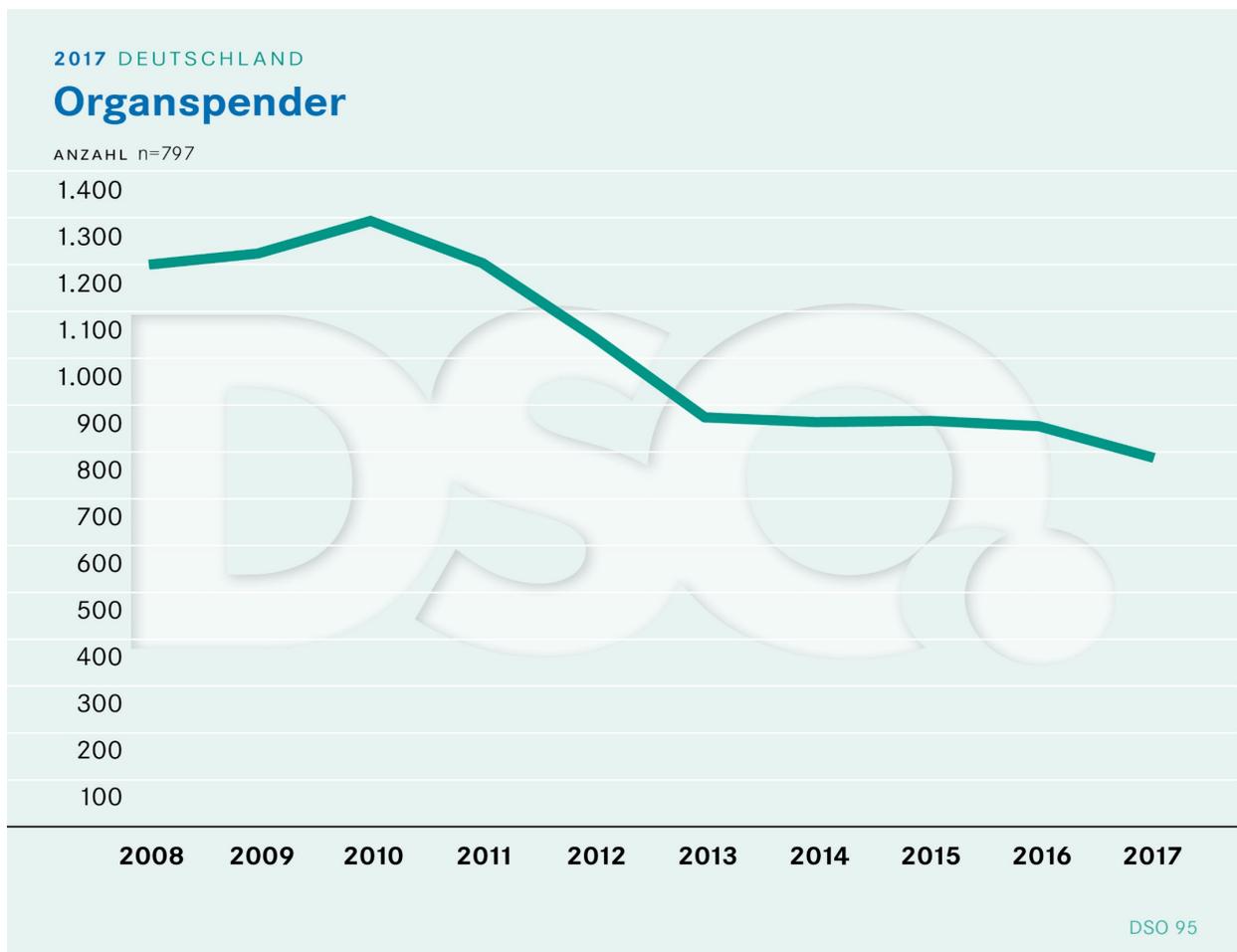
Während und nach einer LTX können einzelne erhöhte Lactatwerte im Blut auf eine reduzierte Transplantatfunktion hinweisen, auch wenn die Lactatkonzentration im Blut von vielen Faktoren wie Gewebehypoxie, Hypothermie und Bluttransfusion beeinflusst wird (94). Deshalb sollte zur genauen Einschätzung der initialen Transplantatfunktion und des Patientenansprechens auf den Eingriff die dynamische Überwachung mittels der frühen Lactat Clearance angewendet werden (62). Leider erfasst dieser Parameter nur eine begrenzte Zeitspanne nach LTX, sodass man sie weniger als einen Marker für die Langzeitergebnisse betrachten sollte. In der vorgestellten Studie wurde die Lactat Clearance trotzdem für die mittelfristige Prognose herangezogen. Vorteilhaft war die einfache laborunabhängige Bestimmung des Quotienten bei allen Patienten, da einzelne Lactat-Werte unabhängig von der Studienteilnahme engmaschig auf der ITS bestimmt wurden.

## **5.3. Diskussion der Ergebnisse**

### **5.3.1. Patientenkollektiv**

Trotz des Rekrutierungszeitraums von mehr als zweieinhalb Jahren konnten aus verschiedenen Gründen nur 38 Patienten das komplette Studienprotokoll durchlaufen. Einige Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da sie schon vor der LTX intensivmedizinisch betreut wurden und nicht bewusstseinsklar waren, bei anderen Patienten musste die LiMax-Messung aufgrund rascher Entwicklung von postoperativen Folgen (z.B. Nachblutung) abgebrochen werden. Dazu kamen die sich in Deutschland 2012 und 2013 ereigneten Transplantationsskandale in Göttingen, Regensburg, Leipzig und München (95), welche die bereits seit 2010 eingesetzte

Reduktion der Organspenderzahl weiter verstärkt haben. Im Jahr 2011 standen noch 1200 gespendete Organe zur Verfügung, 2017 waren es knapp 800 (Abbildung 29). Die sinkende Zahl an Transplantationen zeigte sich auch an der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Zudem liefen während des Rekrutierungszeitraums andere Studien (u.a. pharmakologisch) mit lebertransplantierten Patienten, wobei die Teilnahme an mehreren Studien gleichzeitig nicht gestattet war.



**Abbildung 29: Zahl der durchgeführten Organspenden in Deutschland seit dem Jahr 2008; entnommen aus (24)**

Verglichen mit anderen Studien schlossen wir deutlich mehr Frauen ein [44,7% zu 30% in (29, 30, 53, 96)]. Der Altersmedian von 54 Jahren lässt sich mit der Studie von Lock et al. vergleichen (53). Ältere Literaturquellen wiesen eine jüngere Patientenpopulation auf (29, 30).

Als häufigste Transplantationsursache zeigte sich die äthyltoxische Leberzirrhose, die geringe Anzahl an Patienten mit einer Hepatitis kann dadurch erklärt werden, dass viele davon schon aufgrund dessen einen bösartigen Lebertumor entwickelt hatten und somit in die Kategorie „HCC“ klassifiziert wurden. Die äthyltoxische Zirrhose wird in der Literatur oft als primäre Ursache für eine LTX beschrieben (29, 53, 97), daneben spielen viralen Erkrankungen ebenfalls eine große Rolle (56, 98, 99).

Interessant ist in dieser Studie der MELD-Score (Median: 16), wenn mit der in derselben Klinik durchgeführten Studie von Lock et. al aus dem Jahr 2010 verglichen wird (53). Lock und Kollegen verfügten über eine im Median gesündere Patientenkohorte (MELD 13), was sich auch in der Einteilung nach Child und Pugh widerspiegelt. Danach wurden mehr als ein Drittel der Patienten im Stadium A klassifiziert, während in der hier vorgestellten Studie über 40% der Patienten im Stadium B eingeteilt wurden. Im Eurotransplant-Raum lag der laboratory MELD im Jahr 2015 in Median bei 17 (11-28) (49). Ebenfalls berichten Studien der letzten sechs Jahre über einen ähnlichen MELD-Score in ihrem Patientenkollektiv (56, 96, 100, 101).

Wenn man den DRI (Median: 1,9) betrachtet, stellt man fest, dass die Organqualität suboptimal ist. Ab einem DRI von 1,7 steigt das Risiko eines Transplantatversagens in jeder MELD-Kategorie an (102). Trotz des hohen Risikos akzeptieren große Transplantationszentren (>78 Transplantationen im Jahr) häufiger Lebern mit hohem DRI und erreichen damit ein besseres Patientenüberleben (103). Allerdings herrscht keine Einigkeit darüber, ob ein statistisch berechneter Index die Abstimmung zwischen Spender und Empfänger sorgfältig beurteilen und vorhersagen könne (104). Die früher untersuchte Patientenkohorte an der Charité zeigte den gleichen DRI (1, 53), andere Quellen weisen niedrigere Zahlen auf (100, 105, 106).

#### **5.3.1.1. Interessante Verläufe**

Die Schilderung der drei Fälle unter 4.1.3.4 liefert ein Beispiel schwerer Verläufe in der MELD-Ära. Erwähnenswerte Aspekte lassen sich hieraus verdeutlichen.

Im ersten Fall erlitt die Patientin am 1. POD ein abdominelles Kompartiment-Syndrom (ACS). Das intraabdominelle Volumen kann durch Gewebsödem im Falle einer SIRS, massive Zufuhr von Flüssigkeit und Blutkonserven, Aszites oder eine Blutung zunehmen. Das ACS tritt typischerweise während der ersten 72 Stunden nach dem Eingriff auf und

äußert sich in eine arterielle Minderversorgung der Bauchorgane bis zum Nieren-, Herz- und Lungenversagen (107). Die Inzidenz des ACS nach LTX schwankt in der Literatur zwischen 0,5 und 50%. In einer Studie von Biancofiore et al. kam ein erhöhter intraabdomineller Druck (>25 mmHg intravesikal) nach LTX in 31% der Fälle vor (108). Dieser wurde mit einer verlängerten Beatmungsdauer sowie einer Zunahme von IDF und Mortalität assoziiert (107).

Interessanterweise spiegeln die LiMAx-Werte die reduzierte Transplantatfunktion als Folge von Minderperfusion und Gewebsnekrose wider, so lässt sich vom 0. zum 1. POD nahezu eine Halbierung des Wertes erkennen.

Der Patient von Fall 2 und 3, ausgehend von einem hohen MELD-Score und DRI, zeigte in beiden Verläufen LiMAx-Werte, anhand deren er in der IF-Gruppe eingeteilt wurde. Dies könnte zu Irritation führen, wenn mit dem katastrophalen Ergebnis der LTX verglichen. Die Funktionsverschlechterung des Transplantates trat jedoch nach dem 1. POD auf, sodass sie nicht durch den LiMAx-Test erfasst wurde. Histologisch wurden in beiden Organen segmentale, schwerste Mikrozirkulationsstörungen festgestellt, welche in Zusammenhang mit der hochgradigen Steatose (70% des Parenchyms) zu sehen sind. Teramoto und Kollegen sahen die Störung der hepatischen Mikrozirkulation durch schmale und umgeformte Sinusoide, Blutstauung und Adhäsion der Blutzellen an den Sinusoidwänden als eine der PNF-Ursachen in einer verfetteten Leber (109). Eine insbesondere makrovesikuläre Steatose >30% in der Spenderleber ist mit schlechter Prognose nach der LTX, höherer Wahrscheinlichkeit für eine PNF und IPF sowie niedrigerer 1-Jahres-Überlebensrate verbunden (110).

### **5.3.2. Einteilung des Patientenkollektivs**

#### **5.3.2.1. Einteilung nach dem LiMAx-Algorithmus von Stockmann et al.**

Vorherige Untersuchungen haben versucht, die Transplantatfunktion anhand verschiedener Kriterien zu klassifizieren (26, 29, 30, 54), allerdings konnte in diesen Studien die IDF erst ab dem 3. POD festgestellt werden, was möglicherweise einen bereits zu späten Zeitpunkt für eine erfolgreiche Therapie darstellt (111).

In der univariaten Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim LiMAx am 0. und 1. POD, nicht aber am 10. POD, möglicherweise durch die geringere Anzahl

an gemessenen Patienten (einige bereits retransplantiert oder verstorben). Die vermutlich nicht erfasste Körpergewichtszunahme bei den immobilen Patienten auf der ITS könnte auch dazu beigetragen haben, dass am 10. POD falsch-hohe Werte gemessen wurden.

Ebenfalls am 10. POD war INR signifikant unterschiedlich in den Gruppen. Olthoff und Kollegen berücksichtigten für ihre Einteilung die INR vom 7. POD, um den Einfluss der perioperativen Koagulopathie zu vermeiden aber gleichzeitig die initiale Transplantatfunktion zu erfassen (112). Somit könnte auch im hier dargestellten Patientenkollektiv die mittels INR repräsentierte Leberfunktion erst zum späteren Zeitpunkt zum Tragen gekommen sein.

PCT zeigte einen Peak einen Tag nach LTX, die Werte vom 0. und 10. POD sind nahezu vergleichbar. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Studien. PCT steigt innerhalb der ersten 72 Stunden nach LTX und erholt sich danach langsam (56, 57, 92), der erste Peak stellt aber keinen unabhängigen Risikofaktor für den weiteren postoperativen Verlauf in Empfängern dar. Vielmehr zeigt das Auftreten eines 2. Anstiegs einen Zusammenhang mit protrahiertem septischen Verlauf, infektiösen und nicht-infektiösen postoperativen Komplikationen und Post-Transplant-Mortalität (57, 92). In dieser Hinsicht stellt der kurze Beobachtungszeitraum der Studie bis 10 Tagen nach LTX eine Limitation dar.

Trotz der Unabhängigkeit des LiMax-Testes von Laborparametern und seine Fähigkeit, die metabolische Transplantatfunktion zum Messzeitpunkt widerzuspiegeln, wird diese Klassifikation in der vorgestellten Studie durch die Abwesenheit der PNF-Gruppe limitiert. Die Frage nach der Zuverlässigkeit der Erkennung von PNF im Vergleich mit den anderen Einteilungen bleibt somit unbeantwortet.

#### **5.3.2.2. Einteilung nach der Definition von Ploeg et al.**

AST unterschied sich im Median am 0. und 1. POD sowohl unter allen Gruppen als auch zwischen der IF und IPF-Gruppe statistisch signifikant, wie von der Definition der IDF nach Ploeg et al. zu erwarten ist. In einer älteren Studie korrelierte erst ein AST-Maximalwert von über 5000 U/l signifikant mit dem Überleben und führte in nur 40% der Fälle zu einer PNF (113). Nanashima und Kollegen definierten die IDF nur nach der Höhe

der Transaminasen innerhalb der ersten 72 Stunden nach LTX (30). In der dargestellten Studie wurde versucht diese Klassifikation anzuwenden, danach wurden 15/38 Patienten in der IPF-Gruppe klassifiziert. Diese hohe Zahl im Vergleich zu den 2 anderen angewendeten Einteilungen erschien unplausibel, weswegen die Nanashima-Klassifikation verworfen wurde.

Interessanterweise ergab sich am 1. POD ein signifikanter Unterschied unter den Gruppen und paarweise zwischen IF-PNF sowie IF-IPF im LiMAX-Test, was die Unabhängigkeit dieses Parameters von der benutzten Klassifikation für die Beurteilung der frühen Transplantatfunktion zeigt.

Ein Kritikpunkt dieser Einteilung ist die fehlende Berücksichtigung der Perfusion des Transplantates und des Auftretens vaskulärer oder technischer Komplikationen für die Definition von PNF oder IPF. Im Falle der Retransplantation oder des Todes bis zum 7. POD handelt es sich nach Ploeg et al. um eine PNF, nach dem 7. POD handelt es sich um eine IPF (29). In den meisten Klassifikationen schließt die PNF-Definition andere Ursachen, die zur frühen Retransplantation oder Tod führen, wie beispielsweise eine HAT oder Portalvenenthrombose, aus (27, 31, 114, 115).

Die Einteilung nach der Definition von Ploeg et al. weist eine gute Übereinstimmung mit der Einteilung nach dem LiMAX-Algorithmus auf: 29/38 Patienten wurden gleich klassifiziert, davon 27 mit IF und 2 mit IPF. Der eine Patient mit PNF nach Ploeg wurde nach dem LiMAX-Algorithmus als sekundäre IPF gewertet, der zweite zeigte bis zum 1. POD LiMAX-Werte und Perfusionsbefunde entsprechend einer IF.

### **5.3.2.3. Einteilung nach der klinischen Definition der Dysfunktion**

In der univariaten Analyse ließ sich die gemeinsame Tendenz der Gruppen in der Entwicklung des LiMAX-Testes, des INRs und des PCTs erkennen. Bilirubin blieb in Median in allen Gruppen wie auch in den anderen zwei Einteilungen bis zum 10. POD um das Fünffache erhöht. Das entspricht den kürzlich publizierten Ergebnissen einer japanischen Arbeitsgruppe (116). Es ist aber bekannt, dass das Serum-Bilirubin stark von den präoperativen Werten beeinflusst wird und erst einige Tage nach LTX ein Transplantatversagen sorgfältig erkennen kann (53, 54, 112).

Die Lactat Clearance der IDF-Patienten unterschied sich im Median von derjenigen ohne IDF um 103,3%. Wu und Kollegen fanden zwischen diesen Gruppen (definiert nach Nanashima et al.) einen geringeren Unterschied von knapp 30% (62), der durch die unterschiedliche Klassifikation bedingt sein könnte. In der Patientenkohorte von Kim et al. hingegen stieg der Unterschied der Lactat Clearance 6 Stunden nach LTX bis auf fast 52%, um dann bis 24 Stunden nach LTX kontinuierlich bis auf ca. 17% abzufallen. Der erste Lactatwert in dieser Studie wurde direkt nach Transplantatreperfusion und nicht bei Aufnahme auf der ITS gemessen, um die individuellen zeitlichen Unterschiede in der Lücke zwischen Reperfusion und Ende des Eingriffes zu vermeiden (117).

27/38 Patienten wurden nach dieser Einteilung entsprechend der Einteilung nach dem LiMAX-Algorithmus klassifiziert, davon ein Patient mit IDF (sekundärer IPF) und 26 mit IF. Diese Klassifikation wurde aufgrund des gleichen Zeitpunkts (1. POD) für die Bestimmung der Gruppen hinzugezogen, anhand dessen zwar frühzeitig eine Therapie eingeleitet werden kann, eine spätere Funktionsverschlechterung des Transplantates allerdings nicht erfasst wird.

Abschließend lässt sich feststellen, dass der LiMAX-Test der einzige untersuchte Parameter ist, der nach 2 verschiedenen Einteilungen unter den Funktionsgruppen signifikant ausfiel. Er scheint demnach in dieser Studie die frühe Transplantaftdysfunktion besser als die restlichen Parameter zu erkennen.

### **5.3.3. Prognostische Wertigkeit der angewendeten Methoden bezüglich IDF, Tod/Retransplantation oder Retransplantation**

Die Analysen zur Suche nach einem geeigneten Prognoseinstrument wurden mittels binärer logistischer Regressionsanalyse durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Angaben (n=9) wurde PCT nicht in die Regressionsanalyse miteinbezogen. Dies macht die prognostische Einschätzung dieses Parameters wenig aussagekräftig und stellt somit eine Limitation in Bezug auf die Fragestellung der Studie dar.

Hinsichtlich der Prognose „Tod/Retransplantation“ zeigten die Ergebnisse, dass die Lactat Clearance das Ereignis am besten vorhersagen kann ( $p=0,026$ ), und zwar bereits wenige Stunden nach der LTX. Damit ist sie dem übrigen Messverfahren und auch dem untersuchten LiMAX-Test ( $p=0,389$ ) überlegen. Am 1. POD zeigte sich auch das Bilirubin

als prognostisch relevant und erreichte fast das Signifikanzniveau ( $p=0,054$ ). Dieses Ergebnis sollte man kritisch betrachten, da das Serumbilirubin stark von den präoperativen Werten beeinflusst wird (54). Damit ist die Lactat Clearance am Operationstag das einzige, aussagekräftige und zeitnahe Messverfahren bezüglich der Prognose eines Versterbens oder einer Retransplantation.

In der Literatur der letzten Jahre findet man vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Assoziation der Lactat Clearance mit der Transplantatfunktion. Kim und Kollegen berechneten in ihrem Patientenkollektiv die Lactat Clearance an verschiedenen Zeitpunkten nach der Reperfusion des Transplantats und fanden, dass die Clearance nach 6 Stunden die beste prognostische Kraft für eine IDF (AUROC 0,828) mit einem Cutoff von 25,8% besitzt (117). Auch eine italienische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Clearance 6 Stunden nach der Reperfusion ein früher Prädiktor für IPF (AUROC 0,83) mit einem Cutoff von 59,7% darstellt (94). Trotzdem fehlt bisher ein klarer Cutoff zur Einschätzung der Transplantatfunktion sowie ein Konsens bezüglich des optimalen Zeitpunkts zur Clearance-Bestimmung. Ferner wurde der Zusammenhang mit PNF nicht klar untersucht (118). Der Messungszeitpunkt bei der Aufnahme auf der ITS, der in dieser Studie angewendet wurde, könnte eine Verzögerung darstellen, da der maximale Lactatanstieg normalerweise direkt nach der venösen Reperfusion geschieht (60). Außerdem könnten intraoperative Bluttransfusionen zu einem exogenen Lactatüberschuss geführt haben mit folgender Verzerrung der Clearance (94). Welte et al. maßen in der Tat eine Lactatkonzentration  $>30$  mmol/l in den Erythrozytenkonzentraten vor der Transfusion (119).

Die Tatsache, dass der LiMax-Test im Hinblick auf die 90-Tage-Prognose keine Relevanz zeigte, ist nicht verwunderlich, wenn man die klinischen Verläufe der Patienten bis zur Retransplantation oder zum Tod miteinbezieht. Die dahinführenden Komplikationen traten einerseits meistens nach der 2. LiMax-Messung am 1. POD auf, andererseits betrafen nicht nur die Leber, sondern auch andere Organe, deren Funktionsmessung durch einen leberspezifischen Test nicht abgebildet worden wäre. Die Todesfälle ereigneten sich durch ein Multiorganversagen oder Herz-Kreislaufversagen mit vorausgegangener Pneumonie und Pilzperitonitis. Auch die Retransplantationen stellten in 2 Fällen den Endpunkt eines komplikationsreichen Verlaufs samt Nieren-, Lungen- und Kreislaufversagen dar. Die in derselben Klinik durchgeführte Studie von Lock und

Kollegen schilderte leberspezifische Ursachen besonders im Falle der Retransplantation. Dies ließ damals den Organeffekt deutlich erkennen (53).

#### **5.3.4. Prognose des Organ- und Patientenüberlebens in den Gruppen der initialen Transplantatfunktion**

Das Kapitel 4.4.1 stellt das Patientenüberleben bis 90 Tage nach LTX in Abhängigkeit von der initialen Gruppenverteilung dar. Insgesamt überlebten 92,1% der 38 eingeschlossenen Patienten. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem Resultat von Burroughs et al. Diese Arbeitsgruppe untersuchte 34664 Patienten, die in Europa vor der Anwendung des MELD-Scores für die Allokation vom 1988 bis 2003 einer ersten LTX unterzogen wurden, und stellte eine 3-Monate-Mortalität von 12% fest (120). Nach der Einführung des MELD-Scores ist die 90-Tage-Überlebensrate auf ca. 80% gesunken (45, 121). Das Patientenüberleben stellt sich in den Funktionsgruppen der benutzten Klassifikationen als nicht signifikant unterschiedlich dar.

Die Untersuchung der Gruppen auf die Retransplantationsrate hin veranschaulicht Kapitel 4.4.2. Das Transplantat-Gesamtüberleben betrug 89,5%, was niedriger als in der Studienkohorte von Pareja und Kollegen vor und nach Einführung des MELD-Scores (95,8%) (96) aber höher als bei Weismüller et al. in der MELD-Ära (74,8%) (45) ausfiel. Auch hier zeigte der paarweise Vergleich unter den Funktionsgruppen keine signifikanten Unterschiede im 90-Tagen-Verlauf. Nach der Einteilung nach Ploeg et al. wurden nur die IF- und IPF-Gruppe betrachtet, da die PNF-Patienten definitionsbedingt retransplantiert werden oder versterben.

Obgleich keine der angewendeten Einteilung von großer Bedeutung für die initiale Transplantatfunktion in Hinsicht auf das weitere Überleben ist, lässt sich für den 90-Tage-Verlauf besonders die IPF/IDF-Gruppe herausstreichen: 14% der durch den LiMax-Test klassifizierten Patienten verstarben oder wurden retransplantiert, 25% verstarben nach der Definition von Ploeg et al. und nach der klinischen Definition der Dysfunktion sowie 25% wurden zusätzlich nach der letzteren Einteilung retransplantiert. Die IPF ist nicht nur mit einer hohen Mortalität und Retransplantationsrate verbunden (29), sondern sie wird auch mit einer höheren Inzidenz von ANV, Hämodialyse und Katecholamintherapie

(1) sowie mit längeren intensivmedizinische Behandlung und Klinikaufenthalt (54, 112) in Zusammenhang gebracht.

Es ist zu diskutieren, ob die Gruppeneinteilung, trotz der differenzierten Darstellung der unterschiedlichen Transplantatfunktionen und der Betrachtung im 90-Tage-Verlauf, in einem kleinen Patientenkollektiv mit wenig Ereignissen sinnvoll ist.

Zusammenfassend zeigte sich in der vorgestellten Untersuchung ein insgesamt besseres Patienten- und Transplantatüberleben als in anderen Studien, die ausschließlich in der MELD-Ära durchgeführt wurden. Trotzdem bestätigte sich der in der Literatur vorbeschriebene ungünstige Verlauf der IPF/IDF-Gruppe.

#### **5.4. Fazit und Ausblick**

Ziel dieser Studie war, die diagnostische und prognostische Bedeutung des LiMAx-Testes in der Erkennung der initialen Transplantatfunktion prospektiv nach Einführung des MELD-Scores zu untersuchen. Zudem sollte er mit etablierten Leberfunktionsparametern sowie neuen Markern verglichen werden.

Angesichts des schmalen untersuchten Patientenkollektivs mit nur wenigen Endpunkten (Tod oder Retransplantation) sind die statistischen Ergebnisse mit kritischem Auge zu betrachten. Interessante Aspekte und Informationen lassen sich aus der Beschreibung einzelner Fälle entnehmen.

Der LiMAx-Test zeigte sich als einziger Parameter unabhängig von der benutzten Klassifikation signifikant in der univariaten Analyse zwischen den Funktionsgruppen. Für die restlichen Parameter zeichneten sich Tendenzen ab, die sich mit anderen Studienergebnissen decken. Die Einteilung nach dem LiMAx-Algorithmus von Stockmann et al. scheint die IDF gut zu erkennen. Empfehlenswert ist die engmaschige Messung der Transplantatfunktion auch nach dem 1. POD, um spätere Funktionseinschränkungen der Leber frühzeitig zu erkennen. Die Bewertung der Transplantatfunktion bis zum 1. POD erwies sich in der Tat in dieser Studie als unzureichend für die Prognose.

In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier war für alle Einteilungen der Unterschied im Patienten- und Organüberleben bis 90 Tage nach LTX zwischen den Gruppen nicht signifikant. Trotzdem werden in dieser Arbeit die insgesamt guten Überlebensraten, aber auch der ungünstige Verlauf der IPF-Gruppe im Patientenüberleben ersichtlich. Die Einteilung in Funktionsgruppen, die die Beurteilung der langfristigen Prognose ermöglichen könnte, sollte in Zukunft mit einem größeren Patientenkollektiv und im längeren Verlauf untersucht werden.

In der Analyse der Voraussagekraft der einzelnen Parameter sticht in dieser Studie die Lactat Clearance heraus. Sie kann das Ereignis „Tod/Retransplantation“ prognostizieren, und zwar binnen weniger Stunden nach der LTX. Ihre Bestimmung lässt sich sehr einfach im klinischen Alltag durchführen. Dennoch erfasst dieser Marker eine begrenzte Zeitspanne und ist weniger leberspezifisch, deshalb sollte er immer mit anderen Parametern der Leberfunktion verglichen werden. Ferner ist noch nicht untersucht worden, ob und wie Patienten mit reduzierter Clearance von therapeutischen Maßnahmen nach LTX profitieren können.

Die in früheren Studien beschriebene diagnostische und prognostische Zuverlässigkeit des LiMAx-Tests ließ sich schlussendlich auch in dieser Studie in der MELD-Ära trotz des insgesamt kränkeren Patientenkollektivs nachvollziehen, selbst wenn hier keine hohe prognostische Güte erreicht wurde. In Bezug auf die Lactat Clearance, die als globaler Marker des Stoffwechsels die verschiedenen pathophysiologischen Prozesse bei multimorbiden Patienten gut abzubilden scheint, besteht Bedarf an weiteren Untersuchungen samt Miteinbeziehung therapeutischer Maßnahmen.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, Neuhaus P. How to define initial poor graft function after liver transplantation? A new functional definition by the LiMAx test. *Transplant International*. 2010;23(10):1023-32.
2. Hoda Sa, Hoda RS. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2005. p. 103-.
3. Zakim D, Boyer T. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 4th ed 2002.
4. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(2 Suppl 1):S45-S53.
5. Michalopoulos GK. Liver Regeneration. *Journal of Cell Physiology*. 2007;213(2):286-300.
6. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, Fisher RA, Emond JC, Koffron AJ, Pruett TL, Olthoff KM. Donor Morbidity After Living Donation for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2008;135(2):468-76.
7. Sakka SG. Assessing liver function. *Current opinion in critical care*. 2007;13(2):207-14.
8. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery. 1964;1:1-85.
9. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9.
10. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;31(4):864-71.
11. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease*. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;33(2):473-5.
12. Heri M, Bircher J. [Galactose elimination capacity, a reliable test for quantitative comprehension of the liver function]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1971;101(20):735-6.
13. M O, V.W A. The megx test: A tool for the real-time assessment of hepatic function. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2001;23(2):81-92.
14. Faybik P, Hetz H. Plasma Disappearance Rate of Indocyanine Green in Liver Dysfunction. *Transplantation Proceedings*. 2006;38(3):801-2.
15. Ge P-L, Du S-D, Mao Y-L. Advances in preoperative assessment of liver function. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2014;13(4):361-70.

16. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(2):139-46.
17. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke A-J, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery*. 2009;250(1):119-25.
18. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M. Reliable assessment of liver function using LiMAx. *The Journal of surgical research*. 2015;193(1):184-9.
19. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1963;117:659-76.
20. Neuberger J. An update on liver transplantation: A critical review. *Journal of autoimmunity*. 2015;66:51-9.
21. Dutkowski P, De Rougemont O, Müllhaupt B, Clavien P-A. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology*. 2010;138(3):802-9.e1-4.
22. ELTR ELTR-. Primary Disease Leading to Liver Transplantation in Europe (Accessed September 30, 2017 at [http://www.eltr.org/IMG/png\\_Diapositive26.png](http://www.eltr.org/IMG/png_Diapositive26.png)).
23. Schrem H, Till N, Becker T, Bektas H, Manns MP, Strassburg CP, Klempnauer J. [Long-term results after liver transplantation]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2008;79(2):121-9.
24. Organtransplantation DS. Organspender Deutsche Stiftung Organtransplantation (Accessed July 3, 2017 at <https://www.dso.de/servicecenter/krankenhaeuser/zahlen-zur-organspende-und-transplantation.html>).
25. Varotti G, Grazi GL, Vetrone G, Ercolani G, Cescon M, Del Gaudio M, Ravaioli M, Cavallari A, Pinna A. Causes of early acute graft failure after liver transplantation: analysis of a 17-year single-centre experience. *Clinical transplantation*. 2005;19(4):492-500.
26. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Längle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2000;13 Suppl 1:S154-7.
27. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, Chinnakotla S, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2007;13(2):227-33.

28. Novelli G, Morabito V, Lai Q, Levi Sandri GB, Melandro F, Pugliese F, Novelli S, Rossi M, Berloco PB. Glasgow coma score and tumor necrosis factor  $\alpha$  as predictive criteria for initial poor graft function. *Transplantation proceedings*. 2012;44(7):1820-5.
29. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55(4):807-13.
30. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, Shi L, Ross AG. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: Experience of an Australian Single Liver Transplantation Center. *Transplantation Proceedings*. 2002;34(4):1231-5.
31. Burton JR, Rosen HR. Diagnosis and management of allograft failure. *Clinics in liver disease*. 2006;10(2):407-35, x.
32. Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW. Primary nonfunction (PNF) in the MELD Era: An SRTR database analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(4):1003-9.
33. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. 2014. p. 125-37.
34. Máthé Z, Paul A, Molmenti EP, Vernadakis S, Klein CG, Beckebaum S, Treckmann JW, Cicinnati VR, Kóbori L, Sotiropoulos GC. Liver transplantation with donors over the expected lifespan in the model for end-staged liver disease era: is Mother Nature punishing us? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31(7):1054-61.
35. Corradini SG, Elisei W, De Marco R, Siciliano M, Iappelli M, Pugliese F, Ruberto F, Nudo F, Pretagostini R, Bussotti A, Mennini G, Eramo A, Liguori F, Merli M, Attili AF, Muda AO, Natalizi S, Berloco P, Rossi M. Preharvest donor hyperoxia predicts good early graft function and longer graft survival after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2005;11(2):140-51.
36. Briceño J, Ciria R, de la Mata M, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation*. 2010;90(5):530-9.
37. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, Zimmerman M, Hong J, Collins TE, Gornbein J, Amersi F, Weaver M, Cao C, Chen T, Hiatt JR, Busuttil RW. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Annals of surgery*. 2006;243(6):748-53; discussion 53-5.
38. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Asavakarn S, Tovikkai C. Recipient and perioperative risk factors associated with liver transplant graft outcomes. *Transplantation proceedings*. 2012;44(2):505-8.

39. Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. *Transplantation proceedings*. 1999;31(5):2087-90.
40. Ijtsma AJC, van der Hilst CS, de Boer MT, de Jong KP, Peeters PMJG, Porte RJ, Slooff MJH. The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009;15(9):1050-5.
41. Strassburg CP, Becker T, Klempnauer J, Manns MP. [Liver transplantation: deciding between need and donor allocation]. *Der Internist*. 2004;45(11):1233-45.
42. Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. [Model for end-stage liver disease. New basis of allocation for liver transplantations]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2008;79(2):157-63.
43. Gottlieb J, Gwinner W, Strassburg CP. [Allocation systems in transplantation medicine : Advantages and disadvantages]. *Der Internist*. 2016;57(1):15-24.
44. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006(103):A 3282-90.
45. Weismüller TJ, Negm A, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. *Transplant International*. 2009;22(10):970-8.
46. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C. [Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011;49(1):30-8.
47. Bahra M, Neuhaus P. Liver transplantation in the high MELD era: a fair chance for everyone? *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2011;396(4):461-5.
48. Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(1):91-9.
49. Jochmans I, van Rosmalen M, Pirenne J, Samuel U. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation*. 2017;101(7):1542-50.
50. Benckert C, Quante M, Thelen A, Bartels M, Laudi S, Berg T, Kaisers U, Jonas S. Impact of the MELD allocation after its implementation in liver transplantation. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(7-8):941-8.

51. Freeman RB. Mathematical models and behavior: assessing delta MELD for liver allocation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(11):1735-6.
52. Foster R, Zimmerman M, Trotter JF. Expanding Donor Options: Marginal, Living, and Split Donors. 2007. p. 417-29.
53. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2010;16(2):172-80.
54. Deschênes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database*. *Transplantation*. 1998;66(3):302-10.
55. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care*. 1999;3(1):45-50.
56. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Mori a, Hatano E, Okajima H, Uemoto S. Perioperative changes of procalcitonin levels in patients undergoing liver transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2014;16(5):790-6.
57. Perrakis A, Yedibela S, Schellerer V, Hohenberger W, Müller V. Procalcitonin in the setting of complicated postoperative course after liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2010;42(10):4187-90.
58. Eyraud D, Ben Ayed S, Tanguy ML, Vézinet C, Siksik JM, Bernard M, Fratéa S, Movschin M, Vaillant J-C, Coriat P, Hannoun L. Procalcitonin in liver transplantation: are high levels due to donors or recipients? *Critical care (London, England)*. 2008;12(4):R85-R.
59. Svensson KL, Persson H, Henriksson BA, Karlberg I, Sonander H, Lundholm K, Stenqvist O, Scherstén T. Whole body gas exchange: amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation. *Surgery*. 1989;105(4):472-80.
60. De Gasperi A, Mazza E, Corti A, Zoppi F, Prosperi M, Fantini G, Scaiola A, Colella G, Amici O, Notaro P, Rocchini A, Ceresa F, Roselli E, Grugni MC. Lactate blood levels in the perioperative period of orthotopic liver transplantation. *International journal of clinical & laboratory research*. 1997;27(2):123-8.
61. Murphy ND, Kodakat SK, Wendon JA, Jooste CA, Muiesan P, Rela M, Heaton ND. Liver and intestinal lactate metabolism in patients with acute hepatic failure undergoing liver transplantation. *Critical care medicine*. 2001;29(11):2111-8.
62. Wu JF, Wu RY, Chen J, Ou-Yang B, Chen MY, Guan XD. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2011;10(6):587-9.

63. Guengerich FP, Martin MV, Beaune PH, Kremers P, Wolff T, Waxman DJ. Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 1986;261(11):5051-60.
64. Gonzalez FJ. The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacological Reviews*. 1988;40(4):243-88.
65. Nebert DW, Adesnik M, Coon MJ, Estabrook RW, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Gunsalus IC, Johnson EF, Kemper B, Levin W. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA (Mary Ann Liebert, Inc)*. 1987;6(1):1-11.
66. Jiang Z, Dragin N, Jorge-Nebert LF, Martin MV, Guengerich FP, Aklillu E, Ingelman-Sundberg M, Hammons GJ, Lyn-Cook BD, Kadlubar FF, Saldana SN, Sorter M, Vinks Aa, Nassr N, von Richter O, Jin L, Nebert DW. Search for an association between the human CYP1A2 genotype and CYP1A2 metabolic phenotype. *Pharmacogenetics and genomics*. 2006;16(5):359-67.
67. Palmer CN, Coates PJ, Davies SE, Shephard EA, Phillips IR. Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1992;16(3):682-7.
68. Sesardic D, Pasanen M, Pelkonen O, Boobis AR. Differential expression and regulation of members of the cytochrome P450IA gene subfamily in human tissues. *Carcinogenesis*. 1990;11(7):1183-8.
69. Murray M, Farrell C. Differential Alterations of Cytochrome P450 Proteins in Livers From Patients With Severe Chronic Liver Disease. 120-8.
70. Starmer GA, McLean S, Thomas J. Analgesic potency and acute toxicity of substituted anilides and benzamides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1971;19(1):20-8.
71. Humedics GmbH G. LiMAx liver function test 2012 (Accessed January 15, 2016 at <http://www.humedics.de/>).
72. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
73. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(4):1512-25.
74. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of clinical biochemistry*. 2001;38(Pt 5):483-93.
75. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *European journal of clinical*

chemistry and clinical biochemistry : journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies. 1997;35(8):597-601.

76. Brooks GA. Lactate shuttles in nature. *Biochemical Society transactions*. 2002;30(2):258-64.

77. Philp A, Macdonald AL, Watt PW. Lactate--a signal coordinating cell and systemic function. *The Journal of experimental biology*. 2005;208(Pt 24):4561-75.

78. Vernon C, LeTourneau JL. Lactic Acidosis: Recognition, Kinetics, and Associated Prognosis. *Critical Care Clinics*. 2010;26(2):255-83.

79. Revelly J-P, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux M-C, Berger MM, Chioléro RL. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Critical care medicine*. 2005;33(10):2235-40.

80. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler Ja, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1637-42.

81. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, Greenstein SM, Merion RM. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(4):783-90.

82. Adam R, Karam V, Cailliez V, JG OG, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, Salizzoni M, Pratschke J, Jamieson N, Hidalgo E, Paul A, Andujar RL, Lerut J, Fisher L, Boudjema K, Fondevila C, Soubrane O, Bachellier P, Pinna AD, Berlakovich G, Bennet W, Pinzani M, Schemmer P, Zieniewicz K, Romero CJ, Simone P, Ericzon BG, Schneeberger S, Wigmore SJ, Prous JF, Colledan M, Porte RJ, Yilmaz S, Azoulay D, Pirenne J, Line PD, Trunecka P, Navarro F, Lopez AV, De Carlis L, Pena SR, Kochs E, Duvoux C. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018.

83. Stockmann M. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test), Habilitation. In: Berlin CUt, editor. 2009.

84. Xiol X, Gines P, Castells L, Twose J, Ribalta A, Fuentes-Arderiu X, Rodriguez S, Castellote J, Navasa M, Deulofeu R. Clinically relevant differences in the model for end-stage liver disease and model for end-stage liver disease-sodium scores determined at three University-based laboratories of the same area. *Liver Transplantation*. 2009;15(3):300-5.

85. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: Strengths and weaknesses. *Journal of Hepatology*. 2011;54(6):1297-306.

86. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006;44(1):217-31.

87. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *Journal of Hepatology*. 2007;46(4):727-33.

88. Van Den Besselaar AMPH PL, Tripodi A. . World Health Organization (WHO) guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. 1999(889):64–93.
89. Safiyya WA-h, Bassem A, Hussien H. Revising the Upper Limit of Normal for Levels of Serum Alanine Aminotransferase in a Middle Eastern Population with Normal Liver Histology. 2013:2369-75.
90. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7446):983-.
91. Fakhar N NS, Kazemi K, Shamsayeefar AR, Gholami S, Kasraianfard A, Malek-Hosseini SA. Transplantation of Deceased Donor Livers With Elevated Levels of Serum Transaminases at Shiraz Transplant Center. *Hepat Mon*. 2016(16(10)).
92. Perrakis A, Stirkat F, Croner RS, Vassos N, Raptis D, Yedibela S, Hohenberger W, Muller V. Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation. *Archives of medical science : AMS*. 2016;12(2):372-9.
93. Sandkovsky U, Kalil AC, Florescu DF. The use and value of procalcitonin in solid organ transplantation. *Clin Transplant*. 2015;29(8):689-96.
94. Perilli V, Aceto P, Sacco T, Ciocchetti P, Papanice D, Lai C, Sollazzi L. Usefulness of postreperfusion lactate clearance for predicting early graft recovery in liver transplant patients: a single center study. *Minerva anesthesiologica*. 2018;84(10):1142-9.
95. Berndt C. Prüfer bestätigen Mängel am LMU-Klinikum: Süddeutsche Zeitung; 2013 (Accessed Juli 7, 2017 at <http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/organspende-skandal-in-muenchen-pruefer-bestaetigen-maengel-am-lmu-klinikum-1.1647067>).
96. Pareja E, Cortes M, Hervas D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, Lahoz A. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl*. 2015;21(1):38-46.
97. Barbier L, Cesaretti M, Dondero F, Cauchy F, Khoy-Ear L, Aoyagi T, Weiss E, Roux O, Dokmak S, Francoz C, Paugam-Burtz C, Sepulveda A, Belghiti J, Durand F, Soubrane O. Liver Transplantation With Older Donors. *Transplantation*. 2016;100(11):2410-5.
98. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Asavakarn S, Tovikkai C, Sanphasitvong V. Analysis of donor risk factors associated with graft outcomes in orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(2):320-3.
99. Kim JS, Kwon JH, Kim KW, Kim J, Kim SY, Jeong WK, Park SH, Yu E, Lee J, Lee SJ, Lee JS, Kim HJ, Song GW, Lee SG. CT Features of Primary Graft Nonfunction after Liver Transplantation. *Radiology*. 2016;281(2):465-73.
100. Al-Freah MAB, McPhail MJW, Dionigi E, Foxtan MR, Auzinger G, Rela M, Wendon JA, O'Grady JG, Heneghan MA, Heaton ND, Bernal W. Improving the Diagnostic Criteria for Primary Liver Graft Nonfunction in Adults Utilizing Standard and Transportable

Laboratory Parameters: An Outcome-Based Analysis. *American Journal of Transplantation*. 2017(2):1255-66.

101. Jochmans I, Fieeuws S, Monbaliu D, Pirenne J. "Model for Early Allograft Function" Outperforms "Early Allograft Dysfunction" as a Predictor of Transplant Survival. *Transplantation*. 2017;101(8):e258-e64.

102. Flores A, Asrani SK. The Donor Risk Index: A Decade of Experience. *Liver Transplantation*. 2017.

103. Ozhathil DK, Li YF, Smith JK, Tseng JF, Saidi RF, Bozorgzadeh A, Shah SA. Impact of center volume on outcomes of increased-risk liver transplants. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011;17(10):1191-9.

104. Rajoriya N, Leithead JA, Elsharkawy AM, Gunson BK, Perera TM, Mutimer D. Changes in liver acceptance patterns after implementation of share 35. *Liver Transplantation*. 2016;22(3):375-6.

105. Blok JJ, Braat AE, Adam R, Burroughs AK, Putter H, Kooreman NG, Rahmel AO, Porte RJ, Rogiers X, Ringers J. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transplantation*. 2012;18(1):112-9.

106. Rosenberger LH, Gillen JR, Hranjec T, Stokes JB, Brayman KL, Kumer SC, Schmitt TM, Sawyer RG. Donor risk index predicts graft failure reliably but not post-transplant infections. *Surgical infections*. 2014;15(2):94-8.

107. Bressan AK, Ball CG. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis, hepato-pancreato-biliary operations and liver transplantation. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2017;49(2):159-66.

108. Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, Boldrini A, Consani G, Bisa M, Filipponi F, Vagelli A, Mosca F. Intra-abdominal pressure monitoring in liver transplant recipients: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2003;29(1):30-6.

109. Teramoto K, Bowers JL, Kruskal JB, Clouse ME. Hepatic microcirculatory changes after reperfusion in fatty and normal liver transplantation in the rat. *Transplantation*. 1993;56(5):1076-82.

110. Chu MJ, Dare AJ, Phillips AR, Bartlett AS. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(9):1713-24.

111. Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH, Kranenburg K, Ten Vergert EM, Slooff MJ. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clinical transplantation*. 1997;11(5 Pt 1):373-9.

112. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, Shaked A, Christie JD. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16(8):943-9.

113. Rosen HR, Martin P, Goss J, Donovan J, Melinek J, Rudich S, Imagawa DK, Kinkhabwala M, Seu P, Busuttil RW, Shackleton CR. Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. *Transplantation*. 1998;65(1):68-72.
114. Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, Yokoi H, Ligush J, Esquivel CO, Satake M, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 3):2378-82.
115. Takaya S, Doyle H, Todo S, Irish W, Fung JJ, Starzl TE. Reduction of primary nonfunction with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation. *Transplant Proc*. 1995;27(2):1862-7.
116. Okamura Y, Yagi S, Sato T, Hata K, Ogawa E, Yoshizawa A, Kamo N, Yamashiki N, Okajima H, Kaido T, Uemoto S. Coexistence of Bilirubin  $\geq 10$  mg/dL and Prothrombin Time-International Normalized Ratio  $\geq 1.6$  on Day 7: A Strong Predictor of Early Graft Loss After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(3):440-7.
117. Kim DG, Lee JY, Jung YB, Song SH, Lee JG, Han DH, Joo DJ, Ju MK, Choi GH, Choi JS, Kim MS, Kim SI. Clinical significance of lactate clearance for the development of early allograft dysfunction and short-term prognosis in deceased donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(12).
118. Golse N, Guglielmo N, El Metni A, Frosio F, Cosse C, Naili S, Ichai P, Ciaccio O, Pittau G, Allard MA, Castaing D, A SAC, Cherqui D, Adam R, Vibert E. Arterial Lactate Concentration at the End of Liver Transplantation is an Early Predictor of Primary Graft Dysfunction. *Ann Surg*. 2018.
119. Welte M, Pichler B, Groh J, Anthuber M, Jauch KW, Pratschke E, Lenhart FP, Haller M, Frey L, Peter K. Perioperative mucosal pH and splanchnic endotoxin concentration in orthotopic liver transplantation. *British journal of anaesthesia*. 1996;76(1):90-8.
120. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer J, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, de Ville de Goyet J, Pollard S, Salizzoni M, Rogiers X, Muhlbacher F, Garcia Valdecasas JC, Broelsch C, Jaeck D, Berenguer J, Gonzalez EM, Adam R, European Liver Transplant A. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9506):225-32.
121. Aranzana EM, Coppini AZ, Ribeiro MA, Massarollo PC, Szutan LA, Ferreira FG. Model for End-Stage Liver Disease, Model for Liver Transplantation Survival and Donor Risk Index as predictive models of survival after liver transplantation in 1,006 patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2015;70(6):413-8.

## 7. ERKLÄRUNG

Ich, Erika Valle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Bewertung der initialen Transplantatfunktion nach Lebertransplantation in der MELD-Ära“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autorin bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Direkt aus der Dissertation hervorgegangene Publikationen liegen nicht vor.

## **8. LEBENSLAUF**

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



## 9. PUBLIKATIONSLISTE

### Publikation 1:

Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M, „*Reliable assessment of liver function using LiMAx*“, in J Surg Res. 2015 Jan;193(1):184-9.

### Publikation 2:

Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, Pratschke J, Stockmann M., „*Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments*“, in HPB (Oxford). 2015 Jul;17(7):651-8.

## 10. DANKSAGUNG

Ich möchte mich zunächst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Stockmann herzlich bedanken, weil er mich in seine Forschungsgruppe „Workgroup for the liver“ aufnahm und mir die Dissertation im speziellen Bereich der Transplantationsmedizin ermöglicht hat. Er hat sich Zeit genommen, teilweise nach langen Arbeitstagen, um meine Fragen zu beantworten und mir hilfreiche Ratschläge gegeben. Was ich während der Durchführung der Studie und der Verfassung der Monografie durch Dich gelernt habe, schätze ich sehr.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. med. Maximilian Jara, mit dem ich die Gelegenheit hatte, an anderen zwei Projekten in der Arbeitsgruppe arbeiten zu dürfen und von dem ich auch viel lernen konnte. Ich danke Dir auch, dass Du meine Monografie gelesen und mir gut durchdachte Kommentare geschrieben hast.

Ferner bin ich auch allen Patienten dankbar, die an der Studie trotz ihrer schweren Erkrankung vor dem bevorstehenden Eingriff teilgenommen haben, und den Ärztinnen und Ärzten der St. 21i der Charité am Campus Virchow Klinikum, die an der Patientenaufklärung mitgewirkt haben.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Freund Leo aussprechen für die immense Geduld mit mir während der Verfassung der Arbeit. Danke, dass Du mich bei technischen Fragen und sprachlichen Unklarheiten beraten hast und dazu (fast) immer bereit warst. Du hast mir viel Kraft gegeben.

Schließlich danke ich meinen Eltern, die meinen bisherigen Lebensweg unterstützt haben und mir in dunkleren Tagen Mut zugesprochen haben. Wenn ich zu der Frau geworden bin, die ich heute bin, danke ich es Euch!