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

DISSERTATION

Leberfunktion im Früh- und Langzeitverlauf bis 1 Jahr nach Lebertransplantation und Lebensqualität vor und 1 Jahr nach Lebertransplantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Constantin Maximilian Weber
aus Rottweil am Neckar

Datum der Promotion: 30.05.2015

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 8

1.1. Lebertransplantation 8

1.1.1. Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation 8

1.1.2. Indikationen 11

1.1.3. Kontraindikationen 12

1.1.4. Evaluation zur Lebertransplantation 12

1.1.5. Nachbehandlung und Komplikationen 13

1.2. Funktionen der Leber 13

1.2.1. Screening und Bestimmung der Leberfunktion 14

1.2.2. Statische Leberfunktiontests 15

1.2.3. Dynamische Leberfunktionstests 16

1.3. Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation 17

2. FRAGESTELLUNG 19

3. METHODEN 20

3.1. Patientenkollektiv und Studiendesign 20

3.1.1. Ethikkommission 20

3.1.2. Einschlusskriterien 20

3.1.3. Ausschlusskriterien 20

3.1.4. Zeitlicher Ablauf 21

3.2. Bestimmung der Leberfunktion mittels ^{13}C-Methacetin Atemtest 22

3.2.1. Allgemein 22

3.2.2. Nomenklatur und Bedeutung des Cytochrom P-450-Systems 23

3.2.3. Allgemeines Prinzip des ^{13}C-Methacetin-Atemtests 24

3.2.4. Durchführung des LiMAx-Tests in der Studie 26

3.2.5. Nichtdispersive Isotopenselektive Infrarot-Spektrometrie 28

3.2.6. Berechnung des LiMAx-Wertes und graphische Darstellung der Leberfunktion. 29

3.3. ICG-Test 30

3.3.1. Anwendung von Indocyaningrün 30

3.3.2. Chemische und pharmakologische Eigenschaften 30

3.3.3. Testutensilien und ICG-Zubereitung in der Studie 31

3.3.4. Durchführung des ICG-Tests in der Studie 32
3.3.5. Berechnung und Darstellung der ICG-Plasmaverschwinderate 33
3.4. Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation 34
3.5. Statistische Auswertung 35
4. ERGEBNISSE 36
4.1. Patientencharakteristika und postoperativer Verlauf 36
4.1.1. Patienten 36
4.1.2. Klinischer Verlauf während des stationären Aufenthalts 38
4.1.3. Klinischer Verlauf im ersten Jahr nach Lebertransplantation 39
4.2. Leberfunktion im Langzeitverlauf bis 1 Jahr nach Transplantation 40
4.2.1. Dynamische Funktionstestung mittels LiMAx-Test 41
4.2.2. Dynamische Funktionstestung mittels ICG-Test 42
4.2.3. Statische Funktionstestung mittels Laborwerten 43
4.3. Leberfunktion im Langzeitverlauf nach Initialfunktion der Patienten 50
4.3.1. Allgemein 50
4.3.2. Die Initialfunktion im Langzeitverlauf - Dynamische Funktionsmessungen 52
4.3.3. Die Initialfunktion im Langzeitverlauf - Statische Funktionsmessungen 54
4.4. Organ- und Patientenüberleben nach Lebertransplantation in Abhängigkeit von der Initialfunktion 61
4.4.1. Patientenüberleben bis 1 Jahr nach Lebertransplantation 61
4.4.2. Retransplantationen bis 1 Jahr nach Lebertransplantation 62
4.5. Dynamische und statische Leberfunktionstests als Prognosekriterium einer Retransplantation oder Tod/Retransplantation 64
4.5.1. Statistisch relevante Faktoren der logistischen Regressionsanalyse 64
4.5.2. Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse 66
4.5.3. ROC-Analyse zur Prognose einer Retransplantation 67
4.5.4. ROC-Analyse zur Prognose von Tod oder Retransplantation 68
4.6. Lebensqualität vor und 1 Jahr nach Lebertransplantation 69
4.6.1. Allgemein 69
4.6.2. Soziale und berufliche Situation 70
4.6.3. Faktoren der Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation 72
4.6.4. Postoperative Behandlungsbelastung und Gesundheitszuversicht 74

5. DISKUSSION 77

5.1. Leberfunktion im Früh- und Langzeitverlauf nach Transplantation unter Betrachtung dynamischer und statischer Testmethoden 77

5.1.1. Allgemeine Übersicht über Leberfunktionstests und Bedeutung des LiMAx- Tests 77

5.1.2. Entwicklung der Leberfunktion im postoperativen Verlauf anhand dynamischer Testmethoden 78

5.1.3. Entwicklung der Leberfunktion im postoperativen Verlauf anhand statischer Testmethoden 79

5.2. Initiale postoperativ gemessene Leberfunktion und Bedeutung für das weitere Organ- und Patientenüberleben und den klinischen Verlauf 81

5.2.1. Einteilung nach Funktionsgruppen anhand des früh postoperativ gemessenen LiMAx-Wertes 81

5.2.2. Retransplantationsraten sowie die Prognose des Organ- und Patientenüberlebens in den Funktionsgruppen (Initialfunktion) 82

5.3. Dynamische und statische Funktionstests als Prognosekriterien für den Früh- und Langzeitverlauf 84

5.3.1. Welcher Test eignet sich zur frühen aussagekräftigen Funktionsmessung? 85

5.4. Einfluss der Transplantation auf die Lebensqualität und deren Einzelfaktoren 86

5.5. Fazit und Ausblick 89

6. LITERATURVERZEICHNIS 90

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS 98

8. TABELLENVERZEICHNIS 100

9. LEBENSLAUF 101

10. ERKLÄRUNG 102

11. DANKSAGUNG 103

Abstrakt

Hintergrund: Die Lebetransplantation stellt die finale Therapieform bei Leberversagen dar. Die Erkrankungen, die zu einer Leberinsuffizienz führen sind zahlreich und bedürfen unterschiedlich schneller, adäquater Therapie. Bis dato gelten Scoring-Systeme wie der CHILD-PUGH oder MELD als Messinstrument der Leberfunktion und sind das Indikationskriterium für eine Lebertransplantation. In dieser Studie wurde ein neuartiger, dynamischer Leberfunktionstest (LiMAx) mit herkömmlichen Funktionstests (ICG-Test und Laborparameter) verglichen und hinsichtlich Aussagekraft analysiert. Zudem wurde die Lebensqualität vor und 1 Jahr nach Lebertransplantation analysiert. **Methoden:** In einer prospektiven Studie wurde an 99 Patienten postoperativ bis 1 Jahr nach Transplantation die Leberfunktion mittels LiMAx, ICG-Test sowie Laborparametern gemessen und analysiert. Des Weiteren wurden anhand eines Fragebogens zur Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation verschiedene, definierte Aspekte des täglichen Lebens von 51 Patienten erfragt und ausgewertet. **Ergebnisse:** Der Vergleich dynamischer und statischer Funktionstests zeigte bezüglich des Jahresverlaufs keine gravierenden Unterschiede. Auffällig war jedoch die rasche Normalisierung der Leberfunktion im LiMAx-Test. Die Gruppeneinteilung in PNF (Primary-Non-Function), IPF (Initial-Poor-Function), IGF (Initial-Good-Function) und IRF (Initial-Regular-Function), basierend auf dem initial gemessenen LiMAx-Wert und einem neu entwickelten Algorithmus, zeigte bei signifikanten Gruppenunterschieden eine hohe Prognosekraft hinsichlich des weiteren Organüberlebens. Der LiMAx-Test stellte sich als dynamischer Test besonders am 1. postoperativen Tag (POD) bei der Frage nach möglicher Retransplantation als geeignetestes Testverfahren dar (p=0,035). Die INR dominierte als Prognostikinstrument am 3. POD (p=0,001). Die Analyse der unterschiedlichen Aspekte der Lebensqualität ergab besonders im Bereich des psychischen Befindens (p=0,012) und der allgmeinen Zuversicht auf Gesundheit (p=0,000) signifikante Ergebnisse. Signifikante Korrelationen konnten zwischen der allgemeinen Lebensqualität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes (p=0,015), der Gesundheitszuversicht (p=0,000) und der empfundenen Belastung durch die postoperative Behandlung (p=0,000) gezeigt werden. **Diskussion:** Der LiMAx-Test zeigte sich als dynamischer Leberfunktiontest und bedside-Test besonders in der Frühphase nach Lebertransplantation als besonders geeignet. Regelmäßige Verlaufskontrollen mittels LiMAx können ein mögliches Ereignis z.B. Organsversagen zeitnah (1.POD) vorhersagen, so dass eine rasche Therapie erfolgen kann. Bei der Einteilung in Funktionsgruppen sind bis auf die Retransplantationszahlen (unter Einschluss von PNF) keine signifikanten Gruppenunterschiede darstellbar. Somit kommt der PNF eine Sonderstellung zu, deren klinische

Relevanz in weiteren Studien mittels LiMAx-Test untersucht werden sollte. Hinsichtlich der Beurteilung der Lebensqualität lebertransplantierter Patienten zeigt sich, dass die Lebensqualität ein entscheidender Faktor ist, der nicht nur den postoperativen Verlauf sondern auch die Zusammenarbeit von Patient und Arzt/Pflege beeinflussen kann. Die in dieser Arbeit erworbenen Ergebnisse zur subjektiven Beurteilung der Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation stellen vielleicht nicht nur ein Feedback über die initiale Therapie (Lebertransplantation) und der perioperativen Behandlung dar, sondern sollen auch einen Anstoss zu möglichen Verbesserungen geben.

Abstract

Introduction: Liver transplantation is the final therapy in liver failure. The diseases that lead to liver failure are numerous and require different speeds of adequate therapy. Today scoring systems such as the CHILD-PUGH- or MELD-Score are used to determine the liver function and the indication for liver transplantation. In this study, a novel dynamic liver function test (LiMAx) was compared with conventional functional tests (ICG test and laboratory values) concerning the potency of prediction. In addition, the quality of life was analyzed before and one year after liver transplantation. **Methods:** In a prospective study the liverfunction was measured and analyzed by using the LiMAx, ICG test and laboratory values in 99 patients postoperative to 1 year after transplantation. Furthermore, were surveyed and evaluated various defined aspects of daily life of 51 patients using a questionnaire before and after liver transplantation. **Results:** The comparison of dynamic and static function tests showed no serious differences on the annual course. However, the rapid normalization of liver function in the LiMAx test was demonstrative. The grouping in PNF (Primary-Non-Function), IPF (Initial-Poor-Function), IGF (Initial-Good-Function) and IRF (Initial-Regular-Function), based on the initial measured LiMAx and a new developed algorithm, showed significant group differences and a high predictive power concerning the prospective organ survival. The LiMAx test, as a dynamic function test, turned out to be the most eligible test method on the first postoperative day (1. POD) respecting a possible retransplantation ($p = 0.035$). The INR, as a prognostic tool, dominated on the 3. POD ($p = 0.001$). The analysis of the different aspects of quality of life particularly showed significant results in mental well-being ($p = 0.012$) and health confidence ($p = 0.000$). Significant correlations were demonstrated between the quality of life overall and the length of hospital stay ($p = 0.015$), health confidence ($p = 0.000$) and the perceived strain of postoperative treatment (p

= 0.000). **Conclusion:** Particularly in the early course after liver transplantation, the LiMAx test, as a dynamic liver function test and bedside test, appeared as the most eligible test method. Follow-up measurements by the LiMAx-test can predict a possible event eg organ failure in a timely manner (1. POD), so that rapid treatment can take place. The classification into functional groups showed no significant group differences, but for the number of retransplantations (including PNF). Thus, the PNF has a special position and its clinical relevance should be investigated in further studies using the LiMAx test. With regard, the assessment of quality of life of transplanted patients showed that quality of life is a crucial factor that not only can influence the postoperative course but also the cooperation between the patient and the physician/care. The acquired results for the subjective assessment of quality of life before and after liver transplantation in this study may not only represent a feedback on the initial treatment (liver transplantation) and perioperative treatment, but should also give an impetus to possible improvements.

1. EINLEITUNG

1.1. Lebertransplantation

Die Indikation zur Lebertransplantation ist gegeben, wenn körperwichtige Leistungen und Funktionen der Leber eingeschränkt oder nicht mehr erbracht werden können. Die Gründe für eine Leberschädigung bis hin zu einem totalen Funktionsverlust sind vielfältig und bedürfen einer schnellen Therapie. Die Altersgipfel dieser Therapieform sind zwischen dem 1.-2. Lebensjahr und dem 50.-60. Lebensjahr.

Die folgenden Abschnitte sollen einen Überblick über die Einführung und Entwicklung der Lebertransplantation geben sowie Indikationen und Kontraindikationen zu diesem Eingriff aufzeigen.

1.1.1. Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation

Im März 1963 erfolgte die erste orthotope Lebertransplantation (OLTx) beim Menschen durch Thomas Earl Starzl in Denver (USA) (1). Starzl führte die Transplantation bei einem Kind mit angeborener Gallengangsatresie durch, welches jedoch nur wenige Stunden nach Reperfusion an intraoperativen, nicht stillbaren Blutungen verstarb. Es folgten vier weitere Transplantationen an Patienten, die jedoch nicht mehr als 23 Tage überlebten. Nach diesen ernüchternden Ergebnissen wurden die Transplantationen durch Starzl und seine Arbeitsgruppe vorerst eingestellt.

Die Arbeitsgruppe von Roy Calne initiierte 1968 das zweite weltweite Transplantationsprogramm in Cambridge (England). Calne forschte vor allem im Bereich der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation und war bei der Entwicklung und erstmaligen klinischen Anwendung von Cyclosporin A 1978 beteiligt (2).

1969 wurde in Deutschland die erste Lebertransplantation (LTx) von Alfred Gütgemann bei einem 30-jährigen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom durchgeführt. Trotz gravierender postoperativer Komplikationen konnte der Patient nach Hause entlassen werden, verstarb jedoch sieben Monate später an einer progredienten Rejektion (3) .

Eine besondere Stellung international und deutschlandweit hatte das von Rudolf Pichlmayr 1972 gegründete Transplantationsprogramm an der Medizinischen Hochschule Hannover. Auch hier wurden anfangs nur vereinzelt orthotope Lebertransplantationen durchgeführt, deren Anzahl sich

jedoch in den darauf folgenden Jahren auf ca. 100 Eingriffe pro Jahr erhöhte. Damit stellte Hannover bis Anfang der 90er Jahre Deutschlands größtes Transplantationszentrum dar.

Da bis 1977 noch keine adäquate postoperative Therapie zum längerfristigen Organüberleben klinisch verfügbar war, waren alle Ergebnisse seit Beginn der Lebertransplantationen eher unbefriedigend. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden 300 Patienten lebertransplantiert. Die 1-Jahresüberlebensraten von rund 30% zeigten, dass die Transplantation noch kein Therapiestandard bei terminaler Leberinsuffizienz war. Durch die Entwicklung und spätere klinische Einführung des Cyclosporin A durch R. Calne, konnten die 1-Jahresüberlebensraten bis 1984 auf 60-70% gesteigert werden (4, 5). Diese Ergebnisse führten dazu, dass die Lebertransplantation 1984 bei der Consensus Conference als Standardverfahren bei Leberinsuffizienz anerkannt wurde und sich bis in die achtziger Jahre an den weltweiten Transplantationszentren etablierte (6).

Die Anwendung der Immunsuppressiva Azathioprin und Kortikosteroide galt vor Einführung von Cyclosporin A als Therapeutikum der Wahl nach LTx und konnte in Kombination mit Cyclosporin A das Transplantatüberleben bei akuter und chronischer Rejektion deutlich erhöhen.

Weitere Erfolge in der Geschichte der Transplantation brachte die Entwicklung des in China entdeckten Calcineurininhibitors Tacrolimus, welches von Starzl 1989 klinisch angewandt wurde. Multicenter-Studien ergaben, dass Tacrolimus (FK506) besonders das Auftreten steroidresistenter und akuter Transplantat-Abstoßungen senkte und milde Rejektionen durch Veränderungen im Wirkspiegel behandelt werden konnten (7). Bis heute wird in vielen Transplantationszentren z.B. der Charité in Berlin Tacrolimus als Standardimmunsuppressivum nach orthotoper Lebertransplantation verwendet.

Besonders in der Frühphase nach Lebertransplantation konnte durch Einführung der immunsuppressiven Medikamente Basiliximab und Daclizumab das Risiko einer frühen Rejektion erheblich gesenkt werden.

Neben den Innovationen in der immunsuppressiven Therapie wurden auch die operativen Methoden verbessert. Ein entscheidendes Problem stellte damals die oft unzureichende Gallendrainage nach OLTx dar. Ein Standardverfahren war die Gallengangsrekonstruktion, die aber wegen Komplikationsraten von bis zu 30% durch eine neue Methode ersetzt werden musste. Peter Neuhaus führte 1984 bei Lebertransplantationen erstmals Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledochostomien durch, die einen deutlichen Fortschritt bezüglich der Gallendrainage und des Komplikationsrisikos darstellten. (8).

Weitere operativ-therapeutische Erfolge brachten die am Ende der achtziger Jahre von Henri Bismuth entwickelte Splitliver-Transplantation sowie die Leberlebendspende der Lebersegemente II und III, die erstmals von Broelsch et al. 1990 als Therapieoption der Leberinsuffizienz bei Kindern beschrieben wurde (9, 10). Sarasin et al. beschrieb 2001 die Indikation zur Leberlebenspende auch bei älteren Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und längerer Wartezeit auf ein Transplantat (11).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Lebertransplantation zu einem Standardverfahren bei terminalen Lebererkrankungen geworden ist. Die klinische und experimentelle Forschung hat einen großen Beitrag dazu geleistet. Neue operative Techniken, moderne Immunsuppressiva und eine verbesserte Organkonservierung bewirken heutzutage eine 1-Jahresüberlebensrate von ca. 90% und eine 15-Jahresüberlebensrate von 60% (12, 13).

In Deutschland werden pro Jahr durchschnittlich 1000 Lebertransplantationen durchgeführt. Der Bedarf an Leberspenden für notwendige Transplantationen liegt jedoch deutlich höher. Im Jahr 2011 sind nach Informationen der DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation) bundesweit 1116 Patienten transplantiert worden.

Nach Statistiken von EUROTRANSPLANT gehört die Leber nach der Niere zu den am häufigsten transplantierten Organen.

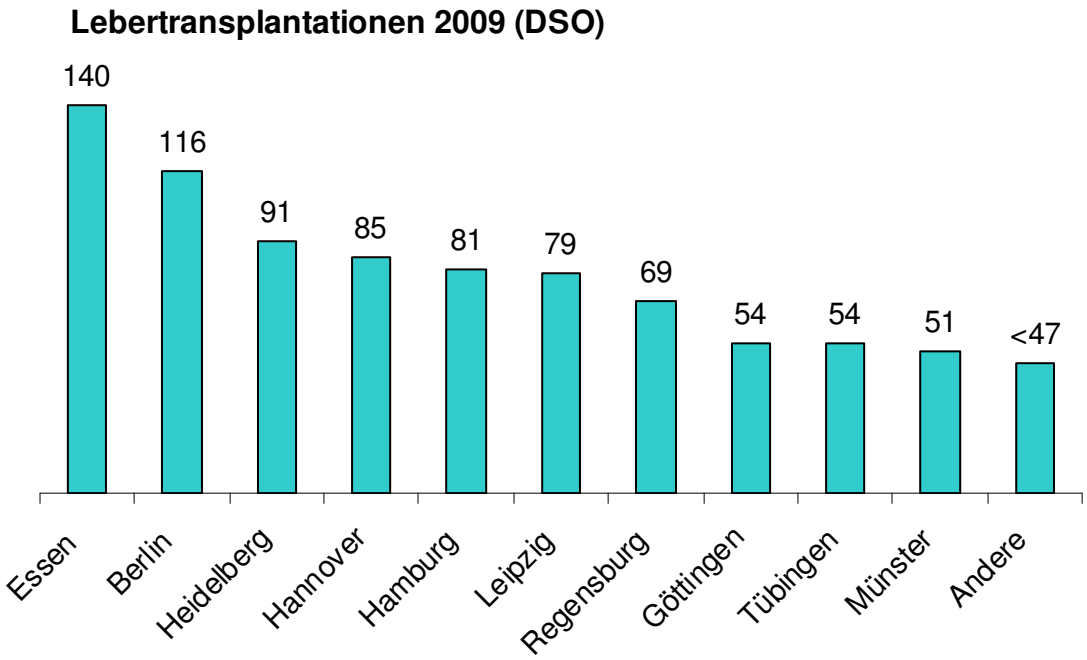


Abbildung 1 : Lebertransplantationen in Deutschland 2009

1.1.2. Indikationen

Als häufigste Ursache des Funkionsverlustes und damit indizierter Lebertransplantation gilt die Leberzirrhose, gefolgt von der Leber-Retransplantation, Leberzellkarzinomen, akutem Leberversagen und metabolischen Lebererkrankungen (14).

Zu den Pathologien einer Leberzirrhose zählt primär die chronische Virushepatitis, ausgelöst durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV), und die nutritiv-toxisch induzierte Zirrhose anhand von gesichertem Alkoholabusus. Sekundäre Gründe sind die primäre oder sekundäre biliäre Zirrhose sowie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Komplikationen einer Leberzirrhose sind die Leberzellinsuffizienz, portale Hypertension, Aszites, spontan-bakterielle Peritonitis, das hepatorenale Syndrom (HRS), die hepatische Enzephalopathie sowie die Entstehung hepatozellulärer Karzinome (HCC) (15). In einer Studie von Weismüller et al. gilt die PSC für das Patientenüberleben auch nach Lebertransplantation als prognostisch ungünstig und zeigte eine hohe Letalität innerhalb der ersten 12 Monate postoperativ (16).

Eine weitere wichtige Indikation ist der Funktionsverlust einer bereits transplantierten Leber, aus dem sich die Notwendigkeit einer Retransplantation (ReTx) ergibt. Gründe hierfür sind chronische Abstoßungsreaktionen (vanishing bile duct syndrome) und organisch oder operativ bedingte Perfusionsstörungen. Speziell gehören hierzu die PNF (Primary-Non-Function), die ITBL (Ischemic Type Biliary Lesions), Thrombosen der Portalvenen oder der Arteria hepatica (17). Nach einer Studie von Torres-Quevedo et al. an 1260 Patienten war eine Retransplantation mit 32% wegen des Verschlusses der A. hepatica notwendig (18).

Lebertumoren wie das hepatozelluläre Karzinom, meist im Rahmen einer Zirrhose, sind häufig HBV- oder HCV-assoziiert und unterliegen bei der Patientenevaluierung zur Lebertransplantation den sogenannten „Mailänder Kriterien“, die nach Tumorgröße und Ausdehnung unterteilen (19). Transplantiert wird nur dann, wenn weder Fernmetastasen noch Gefäßinvasionen diagnostiziert wurden, da es unter der späteren Immunsuppression oft zu Tumorrezidiven kommt (6). Lebertumoren wie das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) werden wegen hoher Rezidivraten und schlechter Prognosen nur in Ausnahmefällen transplantiert.

Zum akuten Leberversagen führen neben Intoxikationen z.B. durch Paracetamol und dem Knollenblätterpilz, fulminante Verläufe bei viralen Hepatididen, das Budd-Chiari Syndrom, Morbus Wilson und nicht eindeutig diagnostizierte Ursachen (6).

Zu den letzteren Ursachen gehören Stoffwechsel-bedingte Lebererkrankungen. Morbus Wilson, Hämochromatose sowie α_1-Antitrypsin-Mangel verlaufen meist progredient. Die Therapie durch Lebertransplantation ist oft unerlässlich (14, 20).

Die oben aufgeführten Indikationen zur Transplantation sind also sehr vielfältig und immer abhängig davon, wie stark sich diese Erkrankung auf die Leberfunktion auswirkt. Den Zeitpunkt zur LTx entscheiden heutzutage klinisch etablierte Klassifikationen wie der Child-Pugh- sowie der MELD-Score (Model for Endstage Liver Disease) (21, 22). Diese orientieren sich an definierten Laborparametern, Aszitesmenge und dem Ausprägungsgrad einer Enzephalopathie.

1.1.3. Kontraindikationen

Trotz mannigfaltiger Indikationen und intensiver postoperativer Nachsorge können Nebenerkrankungen des Patienten zum Ausschluss von einer Lebertransplantation führen.

Hierzu zählen besonders große hepatozelluläre Karzinome, bestehende systemische Infektionen wie Sepsis und Pneumonie, HIV und AIDS, äthyltoxisch-bedingte Leberinsuffizienz sowie kardiopulmonale, neurologische oder psychische Erkrankungen. Die fehlende Compliance des Patienten gilt ebenfalls als Ausschlusskriterium, da sowohl die präoperative Diagnostik als auch postoperative Therapie und Nachsorge für das Organ- und Patientenüberleben entscheidend sind.

1.1.4. Evaluation zur Lebertransplantation

Die Evaluierung zur Lebertransplantation in Form eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes dient sowohl der differenzierten Indikationssuche als auch der Aufdeckung von Nebenerkrankungen, die einen Ausschluss von einer Transplantation bedingen können.

Zu den diagnostischen obligaten Untersuchungen einer Evaluation im Virchow-Klinikum Berlin zählen neben bildgebenden-Verfahren wie CT-Abdomen, MRT, Osteodensitometrie, Angiographie, gegebenenfalls auch Koloskopien, auch die ausführliche internistische Untersuchung durch EKG, Echokardiographie sowie in seltenen Fällen Herzkatheter.

Laboruntersuchungen mit Tumormarkerbestimmung gehören genauso zu der evaluativen Diagnostik wie auch ein psychosomatisches Konsil zum Ausschluss einer Alkohol-bedingten Leberzirrhose und bei Leberlebendspenden.

1.1.5. Nachbehandlung und Komplikationen

Die postoperative Nachsorge erfolgt an vielen Transplantationszentren in gleicher Weise. Dabei werden die transplantierten Patienten zu festgelegten Check-Up Terminen geladen, die sowohl die regelmäßige Blutentnahme sowie bildgebende Diagnostik vorsehen. Laborwerte werden bis zum 6. Monat zweimal pro Woche, ab dem 12. Monat nur noch einmal pro Woche bestimmt. Standardlaborparameter sind neben dem Immunsuppressiva-Spiegel, den Leberenzymen (AST, ALT, γ-GT, AP) auch Gerinnungswerte, CRP und Blutbild. Zusätzlich werden oft auch noch Leberfunktionsparameter wie Albumin, Protein, GLDH und PChE analysiert.

Die medikamentöse Nachbehandlung nach Transplantation besteht zunächst aus einer gut dosierten Immunsuppression und speziellen Additiva. Minimale Funktionsstörungen und Veränderungen leberspezifischer Laborwerte nach LTx können bereits einen Hinweis auf unzureichende medikamentöse Behandlung oder verminderte Qualität des Transplantats geben.

Zugelassene und häufig angewandte Immunsuppressiva sind Cyclosporin A (Sandimmun), Tacrolimus (FK506), meist in Kombination mit Methylprednisolon. Abstoßungsreaktionen werden mit einer Methylprednisolonstoßtherapie sowie ggf. OKT3 (Muromonab-CD3) und Antilymphozytenkonzentraten behandelt.

Um schwerwiegende bakterielle, virale und mykotische Infektionen zu vermeiden, werden prophylaktisch Antibiotika z.B. perioperativ Cephalosporine, Virustatika wie Aciclovir und Antimykotika als Mundspülungen (Amphomoronal) angewendet.

Allerdings besteht die Anschlussbehandlung nicht nur aus einer immunsuppressiven Therapie und Infektionskontrolle, sondern auch aus der Mitbehandlung der oft Immunsuppressiva-assoziierten Nebenwirkungen. Hierzu zählen primär gastrointestinale Symptome, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Leukopenie und Anämie, Osteoporose und sekundär diabetogene Effekte (6).

1.2. Funktionen der Leber

Die Leber gilt als das wichtigste Organ im menschlichen Organismus in Bezug auf den Aufbau körperwichtiger und Abbau stoffwechseleigener und stoffwechselfremder Substanzen.

Zu den Syntheseleistungen der Leber gehören vier große Stoffwechselvorgänge. Hierzu zählen die Gluconeogenese, die Bildung von Cholesterin, die Bereitstellung von Ketonkörpern und der

Aufbau wichtger Bluteiweiße wie Albumin, einiger Gerinnungsfaktoren und Akute-Phase-Proteine.

Außerdem ist die Leber ein lebenswichtiger Speicher der Syntheseprodukte aus den oben genannten Stoffwechselvorgängen. Glucose in Form von Glykogen, Lipoproteine sowie Vitamine und Blutprodukte werden „zwischengelagert“ und bei Bedarf dem Organismus zur Verfügung gestellt.

Die Abbaufunktion der Leber dient im menschlichen Organismus der Entgiftung von überschüssigen, nicht mehr verwertbaren Stoffen. Alte Erythrozyten, Bilirubin, Ammoniak und Steroide werden, wie ein Großteil der Medikamente, durch die Leber eliminiert.

Des Weiteren gilt die Leber durch die Kupffer-Zellen und die Speicherung von Ig A als ein wichtiges immunologisches Organ.

1.2.1. Screening und Bestimmung der Leberfunktion

Bei der Diagnostik, dem Verlauf von Lebererkrankungen und nach Lebertransplantationen sind gerade wegen der vielfältigen Partialfunktionen und Komplexität kombinierte laborchemische und bildgebende Untersuchungen elementar.

Eine wichtige Position nehmen in der Leberdiagnostik die Laboruntersuchungen ein. Als Screening-Methode wird aufgrund ihrer leichten und schnellen Durchführbarkeit die Serumaktivität der Enzyme AST und ALT oder GLDH bestimmt. Dies lässt Rückschlüsse über Ausmaß und Schwere einer Lebererkrankung zu. Eine erhöhte γ-GT und alkalische Phosphatase wiederum sind wichtige Frühzeichen einer beginnenden Cholestase oder eines toxischen Geschehens. Die Bestimmung des direkten Bilirubins lässt auf eine biliäre Ausscheidungsstörung schließen.

Als diagnostische Marker der Lebersynthesefunktion dienen

- INR
- die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X
- Protein C, S
- PChE
- Serumalbumin

Routinemäßig werden allerdings nur die Laborparamter INR, PChE und das Serumalbumin zur Beurteilung der Syntheseleistung herangezogen. Da das Serumalbumin mit der Leberfunktion korreliert, signalisiert eine Verminderung eine chronische Lebererkrankung. Die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren wie z.B. Faktor II bleiben bei schweren Leberschäden trotz Vitamin-K-Gabe erniedrigt (15).

1.2.2. Statische Leberfunktiontests

Von besonderem Interesse, besonders bei chronischen Lebererkrankungen, sind klinische Leberfunktionstests. Diese haben für die Prognose und größtenteils auch Indikationsstellung zur Lebertransplantation an Bedeutung gewonnen.

Im Rahmen der Routinelabordiagnostik stehen „statische“ Tests wie die Bestimmung von Serumalbumin, Bilirubin und der Prothrombinzeit zur Verfügung, die mit klinischen Befunden wie Aszitesmenge und Grad der Enzephalopathie kombiniert werden. Als Goldstandard der Funktionsdiagnostik gilt hier der Child-Pugh-Score, der sich aus den genannten Komponenten errechnet.

Tabelle 1: Child-Pugh-Score und Klassifikation

Faktor	Einheit	1	2	3
Bilirubin	*µmol/L*	<34	34-51	>51
(Serum)	*mg/dL*	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Albumin	*g/L*	>35	30-35	<30
(Serum)	*g/dL*	>3,5	3,0-3,5	<3,0
INR	*(keine)*	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Aszites	*(keine)*	Kein	Leicht	Mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	*(keine)*	Kein	Stadium I-II (Leicht)	Stadium III-IV(Fortgeschritten)

Klassifikation	**Punkte** (Summe)
Child A	*5-6*
Child B	*7-9*
Child C	*10-15*

1.2.3. Dynamische Leberfunktionstests

Aufgrund der teilweise klinisch subjektiven Beurteilung von z.B. Aszites, Enzephalopathie und Ernährungszustand wurde schon vielfach nach leberspezifischen und quantitativen Tests geforscht. Häufig testeten publizierte Studien die Leberfunktion der Patienten anhand von dynamischen Tests mit Bestimmung eines exogen zugeführten Stoffes, der in der Leber verstoffwechselt wird und einen messbaren Metaboliten erzeugt. Zu den heute wichtigen quantitativen Tests gehören der Indocyaningrün-(ICG-)Test, die Substratmetabolisierung bzw. Biotransformation über Cytochrom-P(CYP)$_{450}$-Monooxygenasen und die Galaktose-Eliminationskapazität (GEK).

Der ICG-Test gibt die hepatische Extraktion von Indocyaningrün wieder und gilt als ein Maß für die Durchblutung der Leber. Anhand einer Bolusinjektion von 0,5mg/kg wird damit die Ausscheidung entweder über mehrere Blutproben oder die Pulsdensitometrie gemessen (23).

Der Leberfunktionsbestimmung anhand der Biotransformation über das Monooxygenasen-System stehen mehrere Testsubstanzen zur Verfügung. Bei dem ^{13}C-Methacetin-Atemtest beispielsweise werden 2mg/kg des markierten Methacetins oral oder intravenös verabreicht (24, 25). Durch die hepatische Metabolisierung über das CYP $_{1A2}$ wird dabei CO_2 frei, welches durch die Markierung mit ^{13}C in der Ausatemluft messbar wird. Damit stellt das Isotopenverhältnis von $^{13}CO_2$ und $^{12}CO_2$ ein Maß für die Dealkylierung von Methacetin dar. Eine detailiertere Darstellung erfolgt in Kapitel 3.2.

Lidocain und Coffein gelten als weitere Markersubstanzen der Leberfunktion, die die Funktionalität der Cytochrom P450-Sytseme veranschaulichen. Lidocain wird über das CYP $_{3A4}$ zum Hauptmetaboliten deethyliert, während Coffein über das CYP $_{1A2}$ abgebaut wird. Coffein ist bekanntlicherweise in vielen Genussmitteln enthalten und deshalb weit verbreitet. Selbst der

Nüchtern-Coffein-Wert kann bereits Aussagen über eine eventuell gestörte Leberfunktion machen.

Die GEK ist ein Maß für die zytosolische Leberfunktion und charakterisiert die Phosphorylierung von Galaktose durch Galaktokinase.

Dynamische Leberfunktionstestungen beruhen immer auf der exogenen Bestimmung der Konzentration der Substanz oder des entstandenen Metaboliten. Mehrfachmessungen im Minuten- und/oder Stundentakt werden zur Verlaufsbestimmung herangezogen und geben Informationen über die biologische Halbwertszeit und Clearance. Funktionsmessungen dieser Art haben den Nachteil, dass Enzyminduktoren und –inhibitoren die Quantität erheblich verändern können. Zahlreiche Pharmaka aber auch natürliche Substanzen spielen dabei eine Rolle und sind für die meisten Cytochrome spezifisch.

Ein erheblicher Nachteil der Funktionstestungen anhand von leberspezifischen Syntheseprodukten wie Albumin und Gerinnungsfaktoren ist die rein qualitative Abschätzung der Leberfunktion. Einflussfaktoren sind dabei die recht unterschiedlichen Verteilungsvolumina, Syntheseraten und der Abbau von Albumin über die Nieren, den Intestinaltrakt und die Leber.

Grundsätzlich sind die Clearance- und Metabolisierungsmessungen nicht zum Screening von Lebererkrankungen gedacht, sondern erfassen meist lediglich Partialfunktionen der Leber. Allerdings geben sie beispielsweise nach Lebertransplantationen wichtige Hinweise auf Veränderungen im Metabolismus sowie auf die Leberregeneration. Inwieweit diese Tests aber, neben der Child-Pugh-Klassifikation, einen prognostischen Wert haben, ist bisher nur unzureichend erforscht.

1.3. Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation

Die Ermittlung der Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation ist mittlerweile von großer Bedeutung, da die Lebertransplantation zwar als Therapieoption bei schweren Lebererkrankungen weltweit etabliert ist, jedoch eine wirkliche subjektive Verbessung in der Lebensqualität der Patienten nicht garantiert ist. Die Lebertransplantation ist mit einem großen operativen Eingriff und strenger postoperativer Kontrolle verbunden. Daher verbessern geringe postoperative Komplikationen, sowohl im Früh- als auch Langzeitverlauf, sowie gut eingestellte Medikamente, eine hohe Patientencompliance und ein vertrauensvolles Arzt-Patient-Verhältnis die Lebensqualität.

Für die Messung der „Quality of Life“ (QoL) wird eine Fragensammlung entworfen, die bestimmte Teilbereiche des Lebens nacheinander abfragen soll. Um die subjektiven Fragen nachher auswerten zu können, muss ein Scoring-System angewandt werden, welches für jeden Bereich individuell gestaltet werden kann. Fragebögen wie der „Short-Form“(z.B. SF-36, SF-12) mit variierender Fragenanzahl haben sich in der Vergangenheit bewährt. Diese beeinhalten 8 Dimensionen wie körperliche Verfassung, Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung, psychisches Befinden, Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung, soziale Beziehungen, Vitalität, Schmerzen und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung,

2. FRAGESTELLUNG

Um das frühe oder späte Transplantatversagen in möglichst kurzer Zeit erkennen zu können, wurden bisher leberspezifische Laborwerte analysiert. Aufgrund der Beeinflussbarkeit einiger wichtiger Laborparameter, die nur eine bedingte Aussagekraft in der Akutsituation haben, ist der Wunsch nach direkt quantitativen Tests gestiegen. Diese Tests sollten nicht nur gut verträglich und möglichst am Patientenbett durchführbar sein, sondern auch in möglichst kurzer Zeit die aktuelle Leberfunktion bestimmen können und prognostische Aussagekraft besitzen.

In dieser Arbeit werden zwei dynamische Leberfunktionstests, der ICG-Test und LiMAx-Test (modifizierter ^{13}C-Methacetin-Atemtest (26)), sowie statische Tests, durch Bestimmung leberspezifischer Laborparameter miteinander verglichen.

Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

I. **Wie verhält sich die Leberfunktion im Früh- und Langzeitverlauf nach Transplantation unter Betrachtung der dynamischen und statischen Testmethoden?**

II. **Ist die initiale, direkt postoperativ gemessene Leberfunktion für das weitere Organ- und Patientenüberleben sowie für den klinischen Verlauf von Bedeutung?**

III. **Können dynamische oder statische Funktionstests oder die präoperative Diagnose den Früh- als auch Langzeitverlauf (z.B. Retransplantation oder Tod) prognostizieren? Welche Testmethode eignet sich am besten?**

IV. **Welchen Einfluss hat die Lebertransplantation auf die Lebensqualität? Wie hoch ist die Belastung durch die postoperative Behandlung, wie die Zuversicht der Patienten?**

3. METHODEN

3.1. Patientenkollektiv und Studiendesign

In dem Zeitraum von 2005-2007 wurden insgesamt 99 Patienten in die prospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich einer Lebertransplantation in der Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie im Virchow-Klinikum Berlin und wurden präoperativ bis einschließlich 1 Jahr postoperativ von uns betreut.

3.1.1. Ethikkommission

Die durchgeführte Studie an lebertransplantierten Patienten wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Jeder Patient wurde über den Sinn und Zweck der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Zudem erhielten die Patienten Informationsmaterial über den Ablauf der Studie und bekamen ausreichend Bedenkzeit, ob sie an dieser Studie teilnehmen wollten. Es bestand jederzeit die Möglichkeit, die Teilnahme an der Studie zu beenden. Alle in dieser Studie vertretenen Patienten gaben präoperativ ihr schriftliches Einverständnis.

3.1.2. Einschlusskriterien

- Männliche oder weibliche Patienten, die im Virchow-Klinikum Berlin zur Lebertransplantation evaluiert und aufgenommen wurden
- Patientenalter 18-75 Jahre
- Patienten, die ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben

3.1.3. Ausschlusskriterien

- Patienten mit schweren Infektionskrankheiten
- Eingeschränkte Fähigkeiten des Patienten, die die Compliance während der Studie gefährden könnten (z.B. neurologische und psychische Begleiterkrankungen)
- Patienten mit Evaluierung zur Retransplantation

3.1.4. Zeitlicher Ablauf

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurden an den 99 lebertransplantierten Patienten Untersuchungen nach einem festgelegten Schema durchgeführt (Tab. 2). Neben den Untersuchungen im stationären, postoperativen Verlauf wurden die Patienten zu den routinemäßigen Check-Up-Untersuchungen 6 Monate und 1 Jahr nach Transplantation in die LTx-Ambulanz des Virchow-Klinikums geladen. Dort erfolgten neben den Standarduntersuchungen auch die von uns ausgewählten Studienuntersuchungen (Tab. 2).

Tabelle 2: Studienablauf

Zeitpunkt	6 h	1. POD	3. POD	5. POD	10. POD	14. POD	28. POD	6. Monat	12. Monat
Klinische Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x	x
LiMAx-Test	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ICG-Test	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Blutentnahme	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sonographie	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Rö-Thorax*								x	x
EKG*								x	x
Leberbiopsie*									x
QoL-Fragebogen									x

(QoL= Quality-of-Life; POD= postoperativer Tag; *Klinische Routineuntersuchungen)

Zu den genannten Follow-Up-Checks kamen die Patienten morgens nüchtern, wurden sofort nach Ankunft in Empfang genommen und auf die Studienuntersuchungen vorbereitet.

Zunächst wurde ein venöser Verweilkatheter (18 GA, 20 GA) gelegt, aus dem Nüchternblut entnommen wurde. Dafür standen zwei Serum-, drei EDTA-, ein Heparin- und ein Citratröhrchen zur Verfügung, die zur Bestimmung folgender Laborparameter bei beiden Check-Up-Untersuchungen verwendet wurden:

- Serum 1: C-Peptid, Insulin

- Serum 2: IGF-1 und Growth-Hormon
- Heparin: Allgemeine Chemie (Elektrolyte, Leberenzyme, Lipide, etc.)
- Citrat: aPTT, INR, Faktor II + VII
- EDTA 1: kleines Blutbild
- EDTA 2: Ammoniak (gekühlt)
- EDTA 3: Hb_{A1c}

Danach folgten die 70-minütige Evaluierung der Leberfunktion mittels des ^{13}C-Methacetin-Atemtests (LiMAx-Test) und die knapp 15-minütige Analyse durch den ICG-Test.

Daran schlossen sich dann die üblichen Standarduntersuchungen wie EKG und eine ausführliche Sonographie des Abdomens an. Die Patienten konnten meist gegen Nachmittag nach einem abschließenden Gespräch und Analyse der Befunde durch einen betreuenden Arzt die Klinik wieder verlassen. Bedingt durch die standardmäßige Kontrollbiopsie ein Jahr nach Lebertransplantation konnten die Patienten oft erst nach einem 1-tägigen stationären Aufenthalt nach Hause entlassen werden.

3.2. Bestimmung der Leberfunktion mittels ^{13}C-Methacetin Atemtest

3.2.1. Allgemein

Das Prinzip der quantitativen Bestimmung der Leberfunktion liegt darin, dass eine bestimmte Substanz, deren Stoffwechselweg bekannt ist, in einer bestimmten Dosis und Konzentration oral oder parenteral durch Injektion verabreicht wird. Vorher werden die Substanzen laborchemisch mit ausgewählten und exogen bestimmbaren Markern versetzt, wie z.B. einem schweren Kohlenstoffatom der funktionellen Gruppe (Isotop ^{13}C). Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass ^{13}C natürlicherweise zu einem Anteil von 1,08% in allen kohlenstoffhaltigen Nahrungsmitteln enthalten ist.

Nach der Applikation gelangen die Metaboliten durch verschiedene Stoffwechselvorgänge in der Leber wieder in den Blutkreislauf, wobei das markierte Isotop ^{13}C, nach Oxidation an O_2 gebunden, als $^{13}CO_2$ in die Atemluft gelangt. Die Methodik basiert also auf der enzymatischen Umwandlung eines ^{13}C-markierten Stoffes zu einem Metaboliten und $^{13}CO_2$.

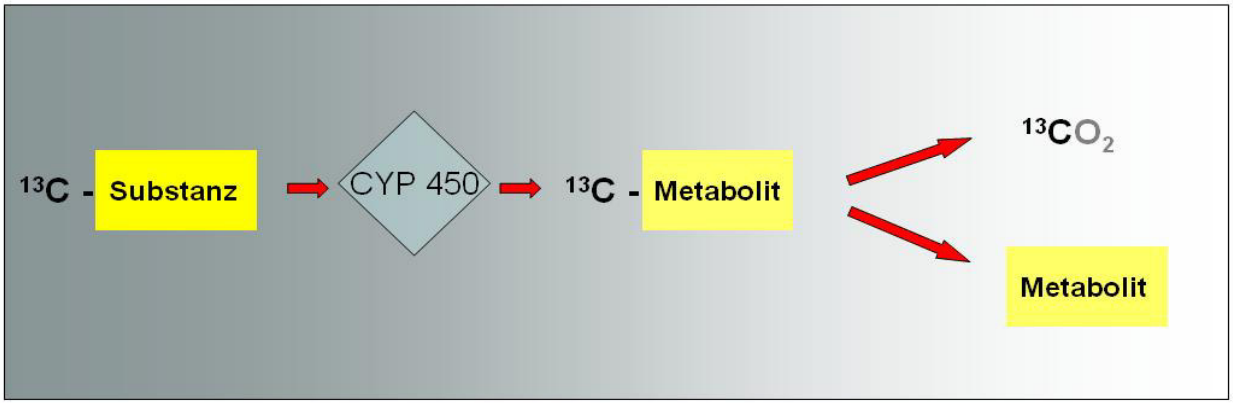


Abbildung 2 : Atemtestprinzip

3.2.2. Nomenklatur und Bedeutung des Cytochrom P-450-Systems

Diese ubiquitär vorkommende Superfamilie von Häm-Thiolat-Proteinen besitzt enzymatische Aktivität und hat einen großen Einfluss auf die Metabolisierung der Atemtestsubstanzen (27).

Das Cytochrom P kann als „Zellfarbstoff P“ übersetzt werden und besteht sowohl aus membrangebundenen als auch intrazellulär existierenden Hämproteinen und wurde erstmals von Garfinkel und Klingenberg unabhängig voneinander beschrieben (28, 29). Die Bezeichnung Cytochrom P-450 folgt aus der Tatsache, dass der Enzymkomplex CYP ein Absorptionsspektrum von 450 nm aufweist. Das charakteristische Absorptionsmaximum wird bei der Bindung von Kohlenmonoxid an die Hämmoleküle erreicht (30).

Nach Entdeckung des CYP-Systems hat sich im Laufe der Zeit eine systematische Einteilung der Cytochrome in Familien, Unterfamilien und Isoenzymen etabliert. Der Bezeichnung CYP (für Cytochrom P-450) folgt eine Zahl, die in Familien unterteilt (CYP $_{1}$, CYP $_{2}$ etc.). Die Subfamilie wird anhand der Kennzeichnung durch einen lateinischen Buchstaben veranschaulicht (CYP $_{1A}$, CYP $_{2B}$ etc.). Die letzte folgende Zahl steht für individuelle Isoenzyme in den CYP-Systemen (CYP $_{1A2}$, CYP $_{3A4}$ etc.). Eine Sequenzhomologie besteht bei der ersten Zahl (Familie) von 40%, bei dem zweiten Buchstaben (Subfamilie) von mehr als 55% und bei der dritten Zahl (Isoenzyme) von circa 3%.

Die CYP-Systeme befinden sich in vielen Geweben im menschlichen Organismus, wobei der Großteil in der Leber lokalisiert ist (31, 32). Dort kann eine bestimmte zytoplasmatische Ausrichtung der Enzyme nachgewiesen werden. Sie sind intramembranös am endoplasmatischen

Retikulum und in den Mitochondrien lokalisiert (33). Des Weiteren findet man die Cytochrome im Gastrointestinaltrakt, im ZNS und in der Lunge (34-36).

Monooxygenasen der Cytochrome können Sauerstoff in ihrem aktiven Zentrum binden und aktivieren, wobei das molekulare Sauerstoffatom auf das jeweilige Substrat übertragen wird. Das andere Sauerstoffatom dagegen wird unter dem Einfluss von NADPH zu Wasser reduziert. Häm b ist ein wichtiger Bestandteil des Substanzmetabolismus und wird als „katalytisches Zentrum“ bezeichnet.

Die Cytochrome haben die Aufgabe, körperwichtige Substanzen zu verstoffwechseln. Sie sind beteiligt an der Biosynthese von Steroidhormonen, Fettsäuren, Prostaglandinen, Retinoiden und Vitamin D_3. Ebenfalls verstoffwechseln diese Enzyme körperfremde Substanzen wie Pharmaka oder Umweltschadstoffe. Diese Vorgänge können jedoch durch bestimmte Medikamente, chemische Substanzen, Xenobiotika und Lebensmittel beeinflusst werden (30).

Aufgrund der zahlreichen Inhibitoren und Induktoren ist es bei der Untersuchung einzelner Cytochrom-Systeme und den darüber verstoffwechselten Substanzen wichtig, diese als Einflussfaktoren auf die Metabolisierung und Messgrößen zu nennen.

Zu den Einflussgrößen zählen auch Erkrankungen der Leber wie beispielsweise die Leberzirrhose, die die Aktivität der CYP 450 herabsetzen kann (37). George et al. konnten zusätzlich beweisen, dass besonders die Subfamilie CYP $_{1A2}$ durch Leberschäden beeinflusst wird (38). Weiterhin wird CYP $_{1A2}$ kaum durch Medikamente oder genetische Varianten beeinflusst und kommt homogen in der Leber verteilt vor (39).

3.2.3. Allgemeines Prinzip des ^{13}C-Methacetin-Atemtests

Dieser Atemtest beruht wie erwähnt auf dem enzymatischen Abbau und der Umwandlung der verabreichten Substanz über das CYP-System. Bei diesem Test wird das markierte Methacetin über das CYP $_{1A2}$ zu Acetaminophen (Paracetamol) und $^{13}CO_2$ verstoffwechslt (40). Dabei findet eine oxidative Demethylierung statt. Das entstandene $^{13}CO_2$ kann dann über die Ausatemluft aufgefangen und die Konzentration mit Hilfe eines Messgerätes analysiert werden.

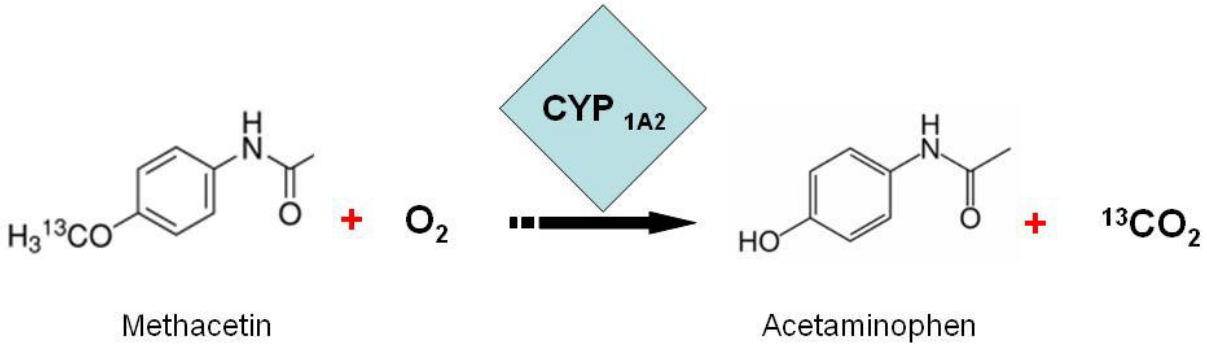


Abbildung 3 : Oxidative Demethylierung von ^{13}C-Methacetin

Bei der Durchführung des Tests durch orale Verabreichung des Methacetins spielen die Resorption im Magen oder Dünndarm und der Weitertransport zur Leber eine wichtige Rolle. Voraussetzung für die exogene Messung des $^{13}CO_2$ ist ein geschwindigkeitsbestimmender Schritt in der Kaskade des Absorptions- und Metabolisierungsprozesses, der bei diesem Test dargestellt wird (41).

Das hierbei exogen gemessene $^{13}CO_2$ ist also abhängig von dem Maß der Absorptions- und Digestionsgeschwindigkeit oder auch Maß für die Funktion einer bestimmten Organelle, wie z.B. der Lebermikrosomen, wenn der geschwindigkeitsbestimmende Prozess dort abläuft (42, 43).

Die Messung der ^{13}C-Konzentration in der Ausatemluft konnte erstmals durch Pfaffenbach et al. mittels nichtdispertiver isotopenselektiver Infrarot-Spektroskopie (NDRIS) durchgeführt werden (25, 44). Damit konnten viel aufwendigere und teurere massenspektrometrische Analysen abgelöst werden. Hinzu kam später, dass Adamek et al, mit den durch die NDRIS gemessenen Werten, eine starke Korrelation zu den Werten zeigen konnte, die mit Hilfe des Isotopenmassenspektrometer (IRMS) gemessen wurden (45).

Die Messung mittels NDRIS basiert in dieser Arbeit darauf, dass ein dafür modifiziertes Gerät zu festgelegten Zeitpunkten Patientenluft aspiriert, um dann die ^{13}C-Konzentration des abgeatmeten CO_2 in einem zeitlichen Intervall durch Spektroskopie zu bestimmen und graphisch darzustellen. Nach Bestimmung des Basalwertes von $^{13}CO_2$ in der Atemluft, wird die Zunahme des ^{13}C-Werts im Vergleich dazu bei jedem Messzeitpunkt gemessen (Veränderung im Verhältnis $^{13}C/^{12}C$) und als DOB bezeichnet (Delta Over Baseline). Am Ende der Messung wurde als Maß der aktuellen

Leberfunktion der LiMAx-Wert (maximale Leberfunktionskapazität, ^{13}C-Methacetin-Kinetik) berechnet (siehe Kapitel 3.2.6.).

3.2.4. Durchführung des LiMAx-Tests in der Studie

Wie in vorangegangenen Abschnitten und Tabelle 2 erwähnt, wurde der LiMAx-Atemtest auch in dieser Arbeit zu festgelegten Zeitpunkten durchgeführt. Bedingung hierfür war eine 6-stündige Nahrungs-, Flüssigkeits- und Nikotinkarenz. Diese konnte von den Patienten problemlos eingehalten werden, da die Studientestungen morgens um 8 Uhr stattfanden. Die Flüssigkeitskarenz bezog sich vorwiegend auf den Verzicht von glucose- und kohlensäurehaltigen Getränken. Leitungswasser durfte, besonders für die morgendliche Gabe von Medikamenten, eingenommen werden.

Um eine stabile und ruhige Kreislaufsituation zu gewährleisten, wurden die Patienten in Rückenlage untersucht und gemessen. Auch wurden die Patienten gebeten, sich während der Messungen möglichst ruhig zu verhalten, da größere körperliche Anstrengungen wie hektische Atembewegungen die Messergebnisse verfälschen könnten (46). Zu allererst wurde ein venöser Zugang (meist 18GA, 20GA) in die Cubitalvenen gelegt, um das Nüchternblut zu entnehmen und den später gegebenen Substanzen einen schnellen systemischen Zugang zu gewährleisten.

Für den Atemtest wurden folgende Testutensilien benötigt:

- **1x ^{13}C-Methacetinampulle*** (siehe Abb.4)
- **1x 20ml NaCl (0,9%)**
- **1x Perfusorspritze mit Spritzenfilter**
- **1x 20ml Spritze**
- **1x Kodan-Spike**
- **1x Heidelberger-Verlängerung**

***(**Hersteller: Euriso-top, Saint-Aubin, Cedex, Frankreich)

Vorbereitend wurde mit der Perfusorspritze eine körpergewichtabhängige Menge von 2 mg/kg an Methacetinlösung aus der Methactinampulle entnommen und der Spritzenfilter (mit hydrophiler Membran zur Abscheidung kristalliner Partikel) vorn aufgeschraubt. Ebenso wurden eine 20 ml-NaCl-Spritze aufgezogen, um daraufhin beide Spritzen an die Heidelberger-

Verlängerung anbringen zu können. Die Heidelberger-Verlängerung konnte danach an den i.v.-Zugang konnektiert werden.

Zu Testbeginn wurden dann die Studiennummer, das aktuelle Gewicht, die Größe, das Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten in ein, an das Messgerät gekoppeltes, Programm eingegeben. Dann wurde dem Patienten eine speziell vorgefertigte CPAP-Maske auf dem Gesicht möglichst eng anliegend angebracht, damit Luft bei Exspiration seitlich der Maske nicht entweichen konnte. An der Maske befand sich hinter dem Exspirationsventil ein Kunststoffrohr, welches als kurzfristiger Ausatemluftspeicher diente. Diese Verlängerung wiederum war an einen ca. 5 mm dünnen Kunststoffschlauch mit Feuchtigkeitstauscher angeschlossen, der damit eine direkte Verbindung zwischen Maske und dem Messgerät herstellte (Abb. 5: Atemtestmaske).

.

Abbildung 4 : Methacetin mit Filter

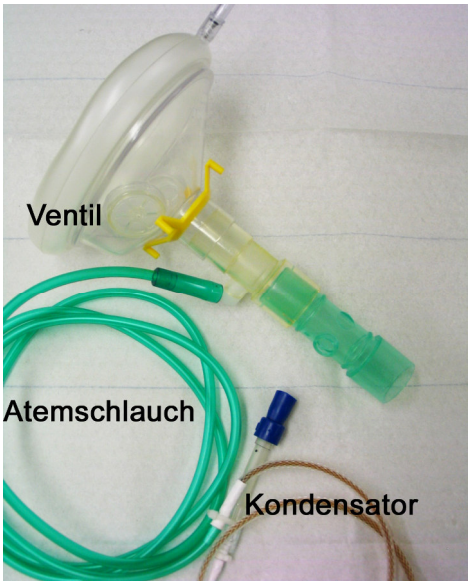


Abbildung 5 : Atemtestmaske

Nachdem diese Vorbereitungen getroffen waren, konnte der LiMAx-Test gestartet werden. In den ersten 10 Minuten nach Beginn wurden fünfmal Basalwerte gemessen, wobei jeweils der Anteil des natürlichen ^{13}C im abgeatmeten Gesamtkohlendioxid des Patienten bestimmt wurde.

Darauf folgend wurde dem Patienten während eines ca. 2-minütigen Countdowns eine Methacetindosis von 2 mg/kg Körpergewicht über die Kanüle injiziert, da hier das Testprinzip auf einer intravenös applizierten Gabe des ^{13}C-Methacetins basierte (24, 25). Das entspräche beispielsweise bei einem 80 kg schweren Patienten einer Dosis von 160 mg Methacetin.

Nach Applikation der Testsubstanz wurde sofort mit 20 ml NaCl nachgespült, damit Reste der Substanz weder in der Kanüle noch im Arm verbleiben konnten.

Nach Ablauf des Countdowns begannen dann die weiteren Messungen. Innerhalb der nun folgenden 60 Minuten wurden in bestimmten Abständen Atemgasproben durch das Messgerät, aus der Verlängerung der Maske, entnommen, analysiert und graphisch dargestellt.

Nach der Durchführung des Atemtests wurden die CPAP-Masken für eine Wiederverwendung in einer Wanne mit hausüblichem Desinfektionsmittel über eine Stunde eingelegt und danach mit sterilem Wasser (Ampuwa) abgewaschen. Danach wurden die Masken zwischen zwei sterilen Decken an Raumluft getrocknet.

3.2.5. Nichtdispersive Isotopenselektive Infrarot-Spektrometrie

Aufgrund der einfacheren Messung des ^{13}C-Methacetins im Vergleich zu Isotopenmassenspektrometern (IRMS) wurde in dieser Studie die ebenso präzise nichtdispersive isotopenselektive Infrarot-Spektrometrie (NDRIS) verwendet. Die Messeinheit bestand aus einem Notebook und einem Messgerät, welches auf Basis der nicht-dispersiven isotopen-selektiven Spektroskopie arbeitete (FANci 2 db-16, Fischer Analyseinstrumente Leipzig, Deutschland).

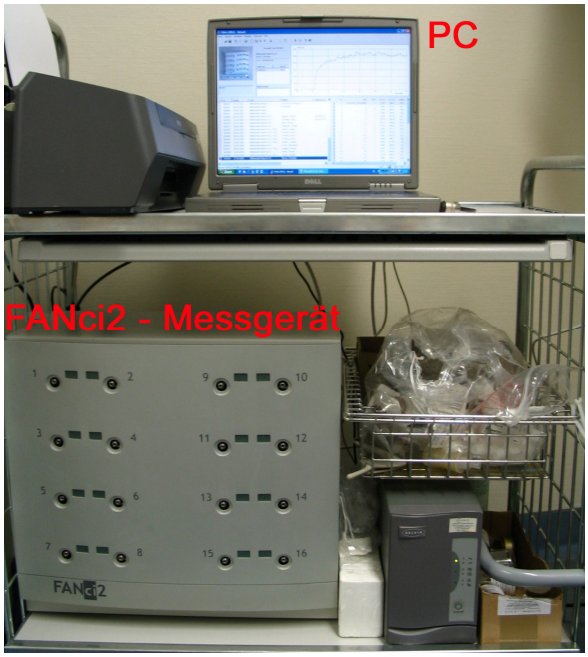


Abbildung 6 : Fanci2 und PC-Einheit

3.2.6. Berechnung des LiMAx-Wertes und graphische Darstellung der Leberfunktion

In dieser Studie wurde das Ergebnis des Tests als sogenannter LiMAx-Wert (in µg/kg/h) (26, 47) angegeben. Es war somit ein definierter Wert für die Leberfunktion. Dieser wurde wie folgt berechnet:

$$\mathbf{LiMAx = \frac{DOB_{max} \bullet R_{PDB} \bullet P \bullet M}{BW}}$$

Variablendefinition (26) :

DOB_{max} : Höchster Delta Over Baseline (innerhalb von 60 Minuten)

R_{PDB} : Pee Dee Belemnite Standard des $^{13}CO_2/^{12}CO_2$ Verhältnisses (R_{PDB}= 0,011237)

P: Abgeschätzte CO_2-Produktionsrate (300 [mmol/h] • Körperoberfläche)

M: Molare Masse von ^{13}C-Methacetin

BW: Körpergewicht in kg

Der LiMAx-Wert stellt also die aktuelle maximal erreichbare Umsatzrate am CYP $_{1A2}$ dar, was damit repräsentativ für die maximale Leberfunktionskapazität ist.

Die einzelnen Messpunkte, die aus der Analyse der zeitlich festgelegten Atemgasproben resultierten, konnten zusätzlich als Graph in einer speziell programmierten Software dargestellt werden. Dabei wurde jeder Messpunkt als DOB in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt (siehe Abb. 7).

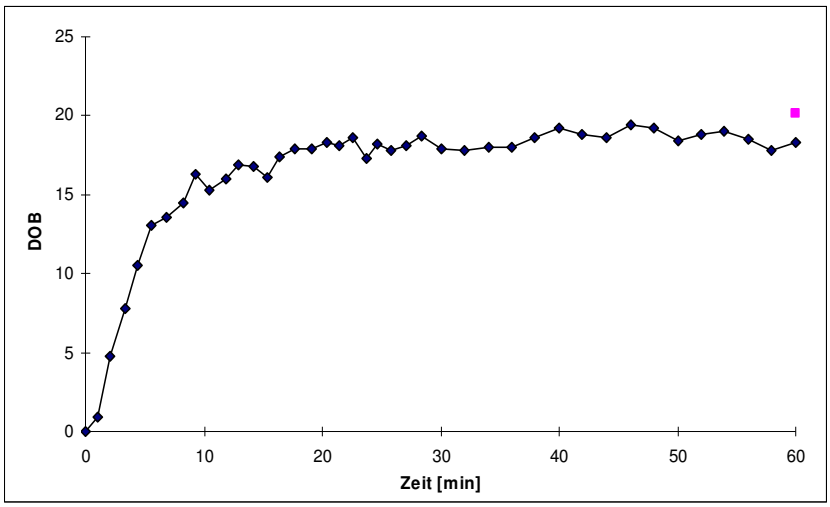


Abbildung 7 : Beispieldarstellung eines Testverlaufs

3.3. ICG-Test

3.3.1. Anwendung von Indocyaningrün

Der Fluoreszenzfarbstoff ICG, auch Indocyaningrün, wurde von den Kodak Research Laboratories erstmals 1956 vorgestellt. Diese wasserlösliche Substanz wird fast ausschließlich über die Galle und kaum extrahepatisch eliminiert. Außerdem existiert für dieses Substrat praktisch kein hepatointestinaler Kreislauf.

Damals diente das ICG kardialer Diagnostik zur Bestimmung hämodynamischer Funktionen und partieller Blutvolumina (48). In der Inneren Medizin wird der Farbstoff diagnostisch angewandt, um z.B. diabetische Angiopathien aufzudecken. In der Leberfunktionsdiagnostik setzte man es erstmalig ein, nachdem bekannt wurde, dass die Substanz nur über die Leber ausgeschieden wird (49, 50).

Seit einiger Zeit wird der ICG-Test als ein Maß für die exkretorische Leistung der Leber angesehen.

3.3.2. Chemische und pharmakologische Eigenschaften

Der hydrophile, anionische Tricarbocyaninfarbstoff ICG ist eine geringfügig toxische Substanz und hat ein Molekulargewicht von 774 Dalton (51). Die leichte Toxizität ist dadurch gegeben, dass in der Zubereitung des Präparates 5% Natriumjodid vorhanden ist. Daher sollte auf Iodunverträglichkeit getestet werden. Außerdem wurde bekannt, dass der Farbstoff unter UV-Einstrahlung in toxische Abfallstoffe zerfallen kann. Er wurde daher für die klinische Anwendung in UV-schützende, dunkle Ampullen verpackt. Allergische Reaktionen kommen zwar in einem Verhältnis von 1:40.000 äußerst selten vor, jedoch sind chronisch niereninsuffiziente Patienten mehrheitlich betroffen (52).

Die Substanz hat die Eigenschaft sich in kürzester Zeit nach intravenöser Applikation zu 98% an Plasmaproteine, vorwiegend Albumin und α_1 – Lipoproteine, zu binden. Sie verteilt sich daher auch nur intravasal (53, 54).

ICG wird nur hepatointestinal eliminiert und kann daher weder im Urin noch im Liquor nachgewiesen werden. In der Leber wird es durch aktiven Transport aus dem Blut eliminiert und unverändert mit der Galle ausgeschieden, daher auch nicht metabolisiert (49, 50, 55). Dabei unterliegt es, wie erwähnt, keinem Kreislauf. Die hepatische Exkretionsrate liegt bei ca. 70-80%

(23). Einflussfaktoren wie der Grad der Leberperfusion, die hepatozelluläre Aufnahme, die biliäre Exkretion und das total-zirkulierende Blutvolumen limitieren die Testergebnisse.

Nach Injektion eines ICG-Bolus kann nach 10 Minuten im Blut kaum noch ICG gemessen werden, da die Plasma-HWZ nach Licha et al. bei ca. 3 Minuten und die Gewebe-HWZ bei ca. 10 Minuten liegt (56).

Das Maximum des Fluoreszenzspektrums von Indocyaningrün liegt im Blut, Serum und Plasma bei einer Wellenlänge von 830 nm, wobei das Absorptionsmaximum zwischen 795 nm und 805 nm zu finden ist (57, 58). Damit liegt der Farbstoff im nahinfraroten Bereich und kann sowohl invasiv als auch nicht-invasiv mittels Infrarot-Spektroskop durch die Haut detektiert werden.

3.3.3. Testutensilien und ICG-Zubereitung in der Studie

Benötigte Testutensilien:

- **1x ICG-Pulsion-Ampulle**
- **1x 20 ml Ampuwa (Steriles Wasser)**
- **1x 10 ml Spritze mit einer Kanüle**
- **1x Kodan-Spike**

In dieser Studie wurde die Substanz ICG-Pulsion (PULSION, Medical Systems AG, München) verwendet. Die Firma verwendet dunkle Durchstechampullen, in denen sich der Farbstoff und Mononatriumsalz als 50 mg Trockensubstanz befindet, die in 10 ml sterilem H_20 gelöst werden muss.

Abbildung 8 : ICG-Pulsion, Steriles Wasser

Laut Gebrauchsanweisung des Herstellers liegt die anzuwendende Dosis für die Leberfunktionsdiagnostik bei 0,25-0,5 mg/kg Körpergewicht.. Nach Studienergebnissen von Paumgartner et al. ist die Geschwindigkeit der ICG-Elimination aus dem Blut in die Leber dosisabhängig und bedarf daher einer Farbstoffkonzentration von 0,5 mg/kg Körpergewicht (23). In unserer Studie wurde den Patienten 0,5 mg ICG/kg Körpergewicht appliziert

3.3.4. Durchführung des ICG-Tests in der Studie

Der Indocyaningrün-Test wurde meist am Ende oder nach dem Atemtest durchgeführt. Zu dem Zeitpunkt waren die Patienten immer noch nüchtern.

Die Messung der ICG-Plasmaverschwinderate wurde mit einer nichtinvasiven Methode mittels ICG-Densitometer (DGG-2001, Dye Densitogram Analyzer, Nihon Kohden Japan) durchgeführt und ausgewertet. Daran angeschlossen war eine Messsonde (DGG Analyzer Finger Probe for adult TL-301P, Nihon Kohden Japan), vergleichbar mit einem Pulsoximeter, die an der Zeigefingerkuppe des Patienten befestigt wurde. Die Sonde wurde immer an dem Arm angebracht, an dem keine Kanüle gelegt war.

Danach wurde das ICG körpergewichtorientiert in der 10 ml Spritze aufgezogen und die seperate 20 ml Spritze nur mit Ampuwa befüllt und an die bereits liegende Heidelberger-Verlängerung angeschlossen.

Um den Test starten zu können, wurden in das Messgerät noch Körpergewicht, Körpergröße, der aktuelle Hämogoblin-Wert und die zu injizierende ICG-Menge (in mg) eingegeben und der Countdown von ca. 5 Sekunden gestartet.

Die Patienten wurden gebeten, die Hand mit dem angebrachten Fingersensor für 15 Minuten möglichst ruhig zu halten. Größere Bewegungen hätten aufgrund der Sensibilität der Fingermesssonder zu einer Verfälschung oder sogar zum Abbruch der Messung geführt.

Dann konnte mit der Injektion begonnen werden, wobei kurz mit 2-3 ml Ampuwa gespült, dann die ICG-Dosis im Bolus gespritzt und danach sofort mit Ampuwa nachgespült wurde. Danach wurde nochmal mit 20 ml NaCl gespült, damit die Substanz dem Blutkreislauf möglichst schnell zur Verfügung stand.

Die Elimination des ICG aus dem Blutkreislauf durch die Leberaktivität wird über die Fingersonde nichtinvasiv spektrophotometrisch gemessen. Nach den 15 Minuten wird dann das Ergebnis als Plasmaverschwinderate (PDR) in Form einer graphischen Darstellung angezeigt.

Abbildung 9 : Dye Densitogram Analyzer (Nihon Kohden)

Abschließend wurde das Ergebnis dann in einem angeschlossenen PC unter der jeweiligen Studiennummer des Patienten abgespeichert, die Messsonde desinfiziert und der Zugang entfernt.

3.3.5. Berechnung und Darstellung der ICG-Plasmaverschwinderate

Die ICG-Plasmaverschwinderate (PDR) beschreibt den Anteil des Farbstoffs, der auf dem Weg durch die Leber aus dem Blutkreislauf eliminiert wird und über die Galle in den Intestinaltrakt ausgeschieden wird. Da dieser Test leberspezifisch ist, ist die PDR (Plasma Dissappearance Rate) des Indocyaningrüns ein sensitiver Parameter für die Leberfunktion. Dabei erfolgt die Ausscheidung nach dem Gesetz der Kinetik 1. Ordnung.

$$c(t) = \alpha * e^{-kt}$$

Da die Konzentration des Farbstoffs im Blut logarithmisch abnimmt, beschreibt der Kurvenverlauf der Geraden ein negatives Ansteigen und wird als k bezeichnet. Die Elimination der Substanz wird auch als prozentuale Änderung der Konzentration zu einem bestimmen Zeitpunkt t_0 (=100%) dargestellt, auch ICG-PDR genannt. Für die ICG-PDR wird ein Normwert von 18-28%/min angegeben.

Bei der pulsdensitometrischen Messung des ICG-Tests kann mittels eines Infrarot-Sensors innerhalb von 6-10 Minuten die PDR (Plasmaverschwinderate) aufgezeichnet werden.

Dabei basiert die ICG-Konzentrationsbestimmung auf der Lichtstreuung und Lichtabsorption bei unterschiedlichen Wellenlängen im nahinfraroten und sichtbaren Lichtbereich. Beschrieben wird dies durch das Lambert-Beer-Gesetz:

$$\mathbf{A = \varepsilon \cdot c \cdot d}$$

Variablendefinition:

A= Absorption in nm

ε = molarer Extinktionskoeffizient in L/mol/cm

c= Konzentration der zu messenden Probe

d= Schichtdicke in cm

Die Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns wird durch die quantitative Bestimmung der Farbstoffmenge pro Flächeneinheit gemessen. Dabei durchdringt das Licht einer bestimmten Wellenlänge die Hautschichten, arterielle und venöse Gefäße und Bindegewebe und wird von diesen zu bestimmten Anteilen wieder absorbiert. Das Gerät vergleicht nachher den Anteil absorbierten Lichts mit dem Ausgangswert, der vor Injektion des ICGs vom Gerät automatisch gesetzt wird.

Die Absorption ändert sich dabei in Abhängigkeit des aktuellen Blutvolumens und der an Hämoglobin gebundenen ICG-Menge. Je höher die Konzentration des Farbstoffs im Blut ist, desto mehr Licht wird absorbiert.

3.4. Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation

Die retrospektive Umfrage nach Lebensqualität vor und nach Transplantation erfolgte im Zeitraum von 2008 bis 2009 telefonisch, durch Versand der Fragebögen oder direkt nach der letzten Follow-Up-Messung (1 Jahr nach LTx).

Der Fragebogen wurde mit Hilfe standardisierter Fragenkataloge (z.B. SF-36) selbstständig erstellt. Der bereits an Lebertransplantierten evaluierte Karnofsky-Performance-Index, der bisher primär bei Patienten mit malignen Erkrankungen bestimmt wurde, sowie der leberspezifische LSLQ von A. Paul (59) wurden inhaltlich ebenfalls berücksichtigt. Besondere Beachtung fand jedoch der LSLQ, der an lebertransplantierten Patienten validiert wurde.

Neben den Angaben zur sozialen und beruflichen Situation wurde anhand von 30 Fragen die Lebensqualität evaluiert. 28 Fragen bezogen sich auf die sozialen, emotionalen, psychischen und körperlichen Funktionen sowie somatischen Symptome. Je Frage sollte die Belastung auf einer Skala von 1-4 (1=gar nicht, 2=wenig, 3=mäßig, 4=sehr) vor und nach Transplantation angekreuzt werden. Zwei weitere Fragen befassten sich mit der Behandlungsbelastung nach Transplantation sowie der Zuversicht auf Gesundheit. Diese Fragen sollten anhand einer Skala von 1-7 (1=wenig, 7=sehr) beantwortet werden.

3.5. Statistische Auswertung

Die Erhebung der Daten erfolgte prospektiv und wurde durch eine elektronische Datenbank gesichert. Vor der statistischen Auswertung wurde eine Datenbankkontrolle und Validierung durchgeführt, um fehlende Werte nachzutragen oder Tippfehler zu korrigieren.

Die Werte der Tabellen und Grafiken sind als Mittelwert (± Standardabweichung) oder Median bzw. Range dargestellt. Die Mittelwerte wurden je nach Datenskalierung und -verteilung univariat mittels Chi-Quadrat-Test, T-Test, Mann-Whitney U-Test, Wilcoxon-Test oder einer Varianzanalyse verglichen. Die multivariate Analyse erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse. Die Korrelationsanalysen erfolgten je nach Datenverteilung nach Pearson oder Spearman.

Die diagnostische Wertigkeit der Testverfahren wurde mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurve dargestellt. Die Kaplan-Meier Kurven zeigen das Organ- und Patientenüberleben bzw. Gruppenunterschiede im Überleben.

Ergänzende Erläuterungen sind im jeweiligen Kapitel aufgeführt. Ein $p<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Die Auswertung der Daten erfolgte in Absprache mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité (Prof. Dr. ret. nat. Peter Martus). Verwendet wurden SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und Excel (Office XP, Microsoft Cooperation, Washington, USA).

4. ERGEBNISSE

4.1. Patientencharakteristika und postoperativer Verlauf

4.1.1. Patienten

Insgesamt wurden 99 Patienten in die Leberfunktionsstudie aufgenommen. Bei den Patienten wurden während des stationären Aufenthalts prä- und postoperativ bis zum 28. Tag nach Transplantation sowie bei den Follow-Up-Messungen nach 6 und 12 Monaten die Studienmessungen durchgeführt. Ausgewertet wurden die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studienpatienten.

Tabelle 3: Charakteristika der Organempfänger

Organempfänger	**Anzahl / Mittelwert / (Range)**
Patienten	99
Geschlecht (Frauen/Männer)	33 / 66
Alter (in Jahren)	54 (27-69)
Körpergewicht (in kg)	81 (49-188)
BMI	25,8
Diagnosen und Hauptindikationen	
Hepatitis C - Zirrhose	16
Äthyltoxische Zirrhose	29
Primäre / Sekundär Biliäre Zirrhose	4 / 2
Primär sklerosierende Cholangitis	6
Hepatozelluläres Karzinom / Cholangiozelluläres Karzinom	21 / 3
Andere Ursachen *(Akutes Leberversagen, Budd-Chiari-Syndrom. Autoimmunhepatitis, Kryptogene Zirrhose)*	18

Tabelle 4: Gesundheitszustand und Leberfunktion vor Transplantation

Präoperative Tests	Mittelwert (mit Standardabweichung)
MELD-Score [1]	13,5 (8,5)
Child-Turcotte-Pugh-Score	7,9 (2,5)
Bilirubin (mg/dl)	2,6 (3,9)
Albumin (mg/dl)	3,5 (0,7)
Kreatinin (mg/dl)	1,0 (0,56)
LiMAx (µg/kg/h)	120 (85)

[1] *Model for End-stage Liver Disease*

Tabelle 5: Transplantationsverfahren und -daten

Operation	Prozent / Anzahl / (Range)
Operationsverfahren	
Piggyback-Technik	85 %
Veno-Venöser Bypass	15%
OP-Zeit (in min.)	327 (225-497)
Ischämiezeit (in min.)	
kalte Ischämie	590 (123-1110)
warme Ischämie	43 (15-74)

Tabelle 6: Initiale immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation

Initiale Immunsuppression (Kombinationstherapie)	Anzahl (Patienten)
I. Tacrolimus + Prednisolon	93
II. Daclizumab + Mycophenolat Mofetil + Prednisolon	6

4.1.2. Klinischer Verlauf während des stationären Aufenthalts

In der Frühphase nach Transplantation wurden drei Patienten wegen der Diagnose Primary Non Function (PNF) retransplantiert. Weitere drei Patienten wurden wegen einer Thrombose der A. hepatica (HAT) erfolgreich retransplantiert.

Insgesamt verstarben postoperativ 5 Patienten während des stationären Aufenthalts, von denen zwei Patienten wegen PNF oder HAT zuvor retransplantiert wurden. Der Patient mit initialer Nicht-Funktion (PNF) entwickelte 3 Monate nach ReTx einen septischen Schock mit Pseudomonas-Septikämie. Der wegen HAT retransplantierte Patient verstarb in der dritten Woche nach LTx an einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II mit anschließendem cerebro-vaskulärem Infarkt. Ein an Amyloidose präoperativ erkrankter Patient erlitt nach der Transplantation eine irreversible respiratorische Insuffizienz bis hin zum Lungenversagen. Zum Tod führte in einem Fall auch eine septische Peritonitis, die sich zu einem fulminanten Multiorganversagen entwickelte. Dem fünften Todesfall lag ein septisches Herzkreislaufversagen mit vorangegangener Niereninsuffizienz und Pneumonie zu Grunde.

Die übrigen Patienten konnten früher oder später von der Intensivstation entlassen werden. Durchschnittlich verbrachten die Patienten 17 Tage (range 3-199) auf der Intensivstation und rund 36 Tage (range 15-199) im Krankenhaus.

4.1.3. Klinischer Verlauf im ersten Jahr nach Lebertransplantation

Insgesamt erschienen 56 Patienten zur 6-Monats-Untersuchung und 64 Patienten zur 1-Jahres-Untersuchung.

Sechs Monate nach Transplantation konnten an den insgesamt 56 Patienten der ursprünglich 99 rekrutierten Studienpatienten die Studienmessungen weitergeführt werden. Bei 29 Patienten aus dem Gesamtkollektiv konnte aus organisatorischen Gründen oder wegen Ablehnung durch den Patienten keine 6 Monatsuntersuchung durchgeführt werden. Weitere 14 der 99 Patienten fielen aufgrund von Tod oder der Indikation zur Retransplantation aus der Studie heraus. Von diesen Patienten mussten, wie erwähnt, 6 Patienten während des ersten stationären Aufenthalts und ein Patient innerhalb des ersten Monats nach LTx retransplantiert werden. Poststationär verstarben zwei Patienten an einer GvHD (Graft-versus-Host-Disease) mit Herzkreislauf- oder Multiorganversagen. Zwei weitere Patienten verstarben wegen unbekannter Todesursache.

Zur 1-Jahres-Untersuchung konnten für diese Studie insgesamt 64 Patienten untersucht werden. Dieses Kollektiv bestand aus den 56 Patienten der 6-Monats-Untersuchung und aus den damals 29 fehlenden Patienten. Auch hier konnten aus verschiedenen Gründen nicht alle Patienten im Rahmen der Studie untersucht werden. 17 Patienten mussten aus organisatorischen Gründen ausgelassen werden. Von den 99 ursprünglichen Patienten wurden in dem Zeitraum zwischen der 6-Monats-Messung und der 1-Jahres-Messung erneut 2 Patienten retransplantiert, von denen einer kurz darauf an einem Herzkreislaufstillstand bei vorausgegangenem cerebellärem Infarkt verstarb. Zwei weitere Patienten verstarben aufgrund unbekannter Ursachen.

Aus der Studie wurden nach Lebertransplantation wegen Retransplantation oder Tod insgesamt 18 Patienten ausgeschlossen (Abb. 10).

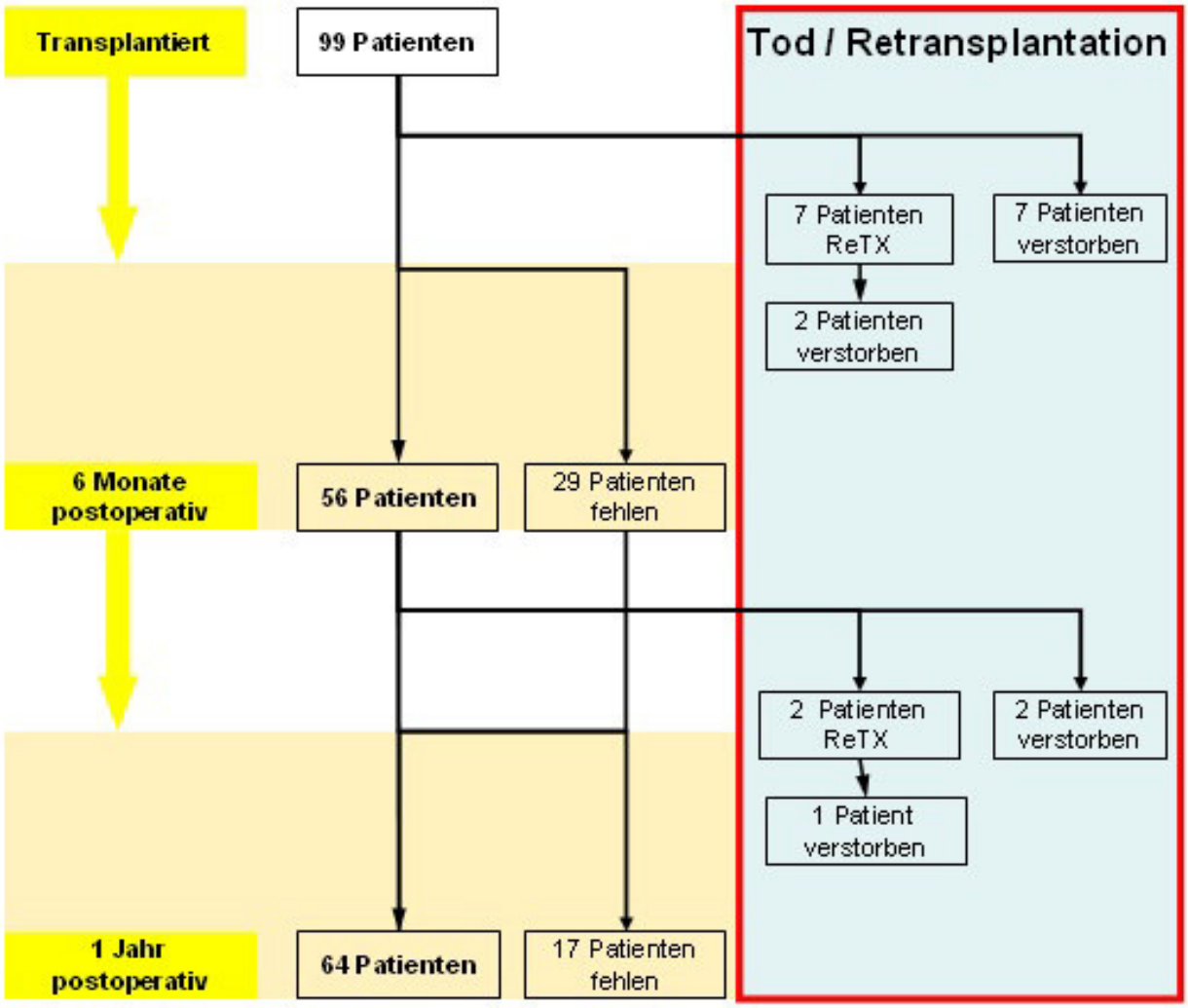


Abbildung 10 : Studienverlauf

4.2. Leberfunktion im Langzeitverlauf bis 1 Jahr nach Transplantation

In diesem Kapitel werden die Jahresverläufe der Leberfunktionsmessungen grafisch dargestellt. Die jeweiligen Messzeitpunkte zeigen jeweils ein Boxplot mit Median nach 6h, am 1., 3., 5., 10., 14., 28. POD (Postoperativer Tag), sowie nach 6 und 12 Monaten nach Lebertransplantation.

4.2.1. Dynamische Funktionstestung mittels LiMAx-Test

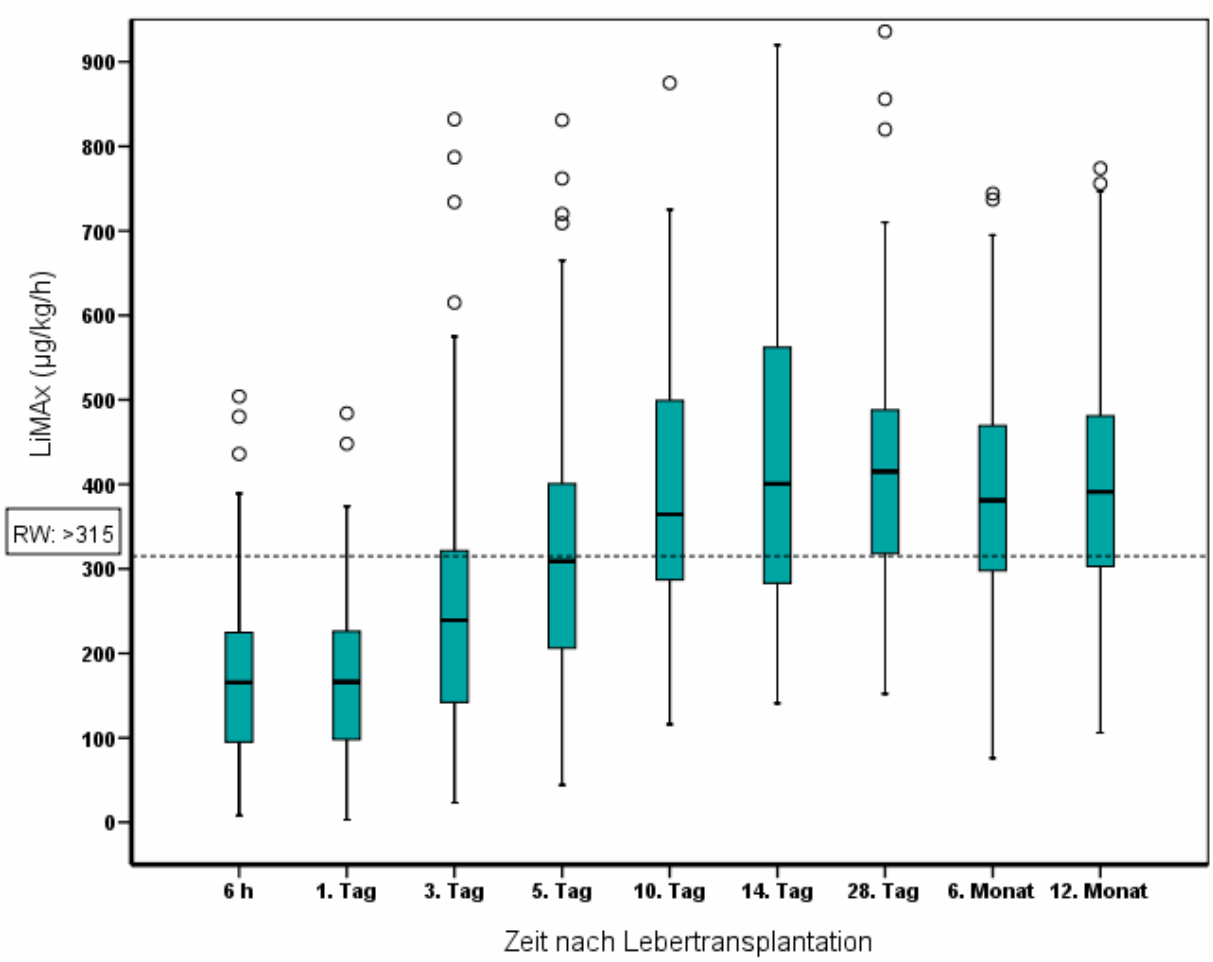


Abbildung 11 : LiMAx im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Boxplot mit Median); [RW=Referenzwert]

Dargestellt ist hier die Leberfunktion im postoperativen Verlauf, die mit Hilfe des LiMAx-Tests bestimmt wurde. Es fällt auf, dass im frühen postoperativen Verlauf nach 6 Stunden sowie am 1. und 3. POD der LiMAx nicht im Normbereich liegt. Erst ab dem 5. POD liegt der mittlere LiMAx bei 335 µg/kg/h (Median 309 µg/kg/h) und damit im Normbereich.

4.2.2. Dynamische Funktionstestung mittels ICG-Test

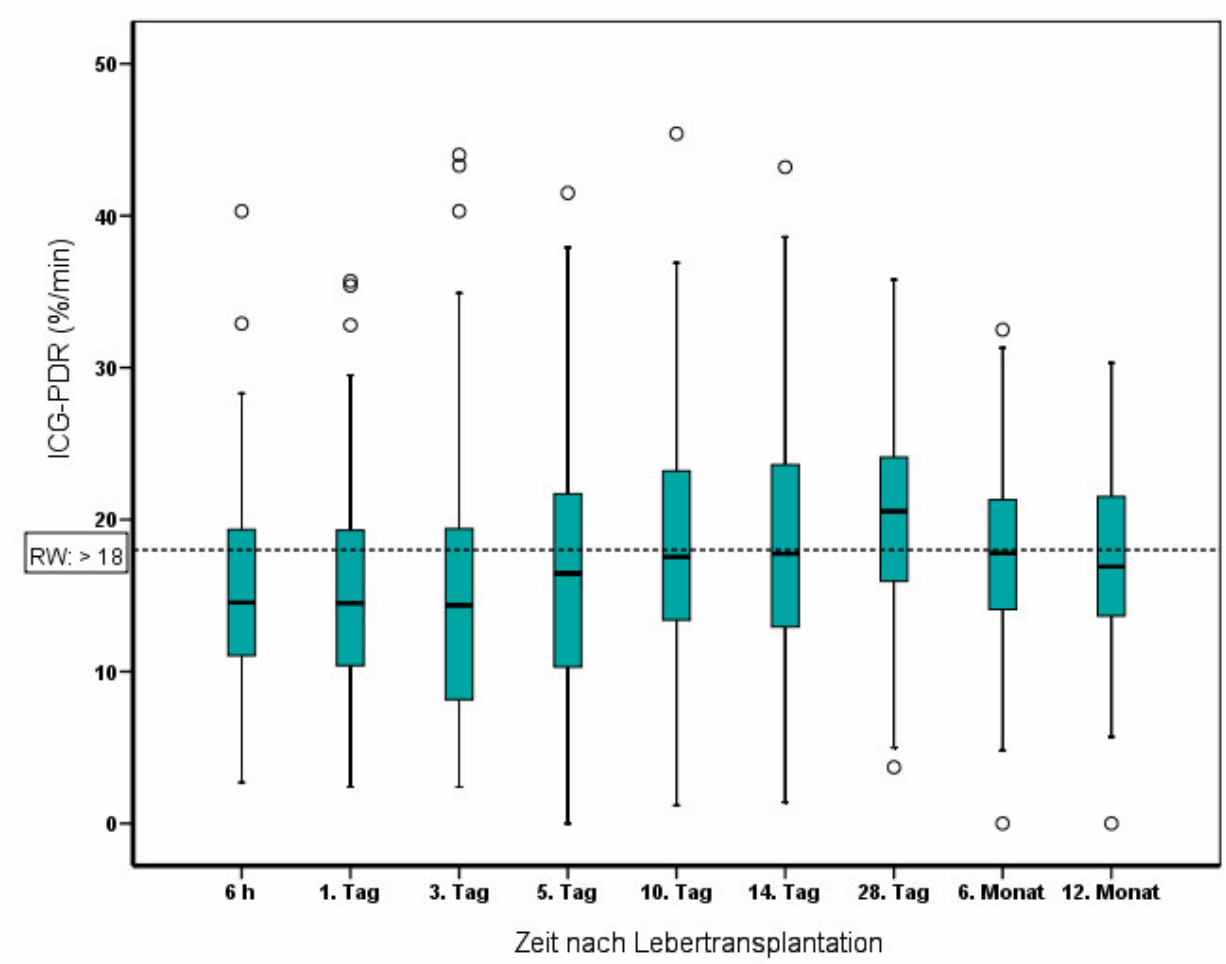


Abbildung 12 : ICG-PDR im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Boxplot mit Median); [RW=Referenzwert]

Wie auch beim LiMAx-Test fallen hier im postoperativen Frühverlauf Werte unterhalb des Normbereichs auf. 6 Stunden nach LTx wird ein medianer Messwert von 14,6 %/min sichtbar, der ab dem 3. POD stetig steigend einen Wert von 16,5 %/min am 5. POD erreicht. Am 14. POD liegt der Median der ICG-PDR bereits bei einem Normalwert von 17,8 und erreicht am 28. POD einen Höchstwert von 20,6 %/min. Im Spätverlauf kann eine Regredienz beobachtet werden, mit einem 6- Monatswert von 17,8 %/min und einem 12-Monatswert von 16,9 %/min. Damit liegt die ICG-PDR des letzten Messtages als Median und Mittelwert unterhalb des Normalbereichs.

4.2.3. Statische Funktionstestung mittels Laborwerten

4.2.3.1. Parameter der Lebersynthesefunktion

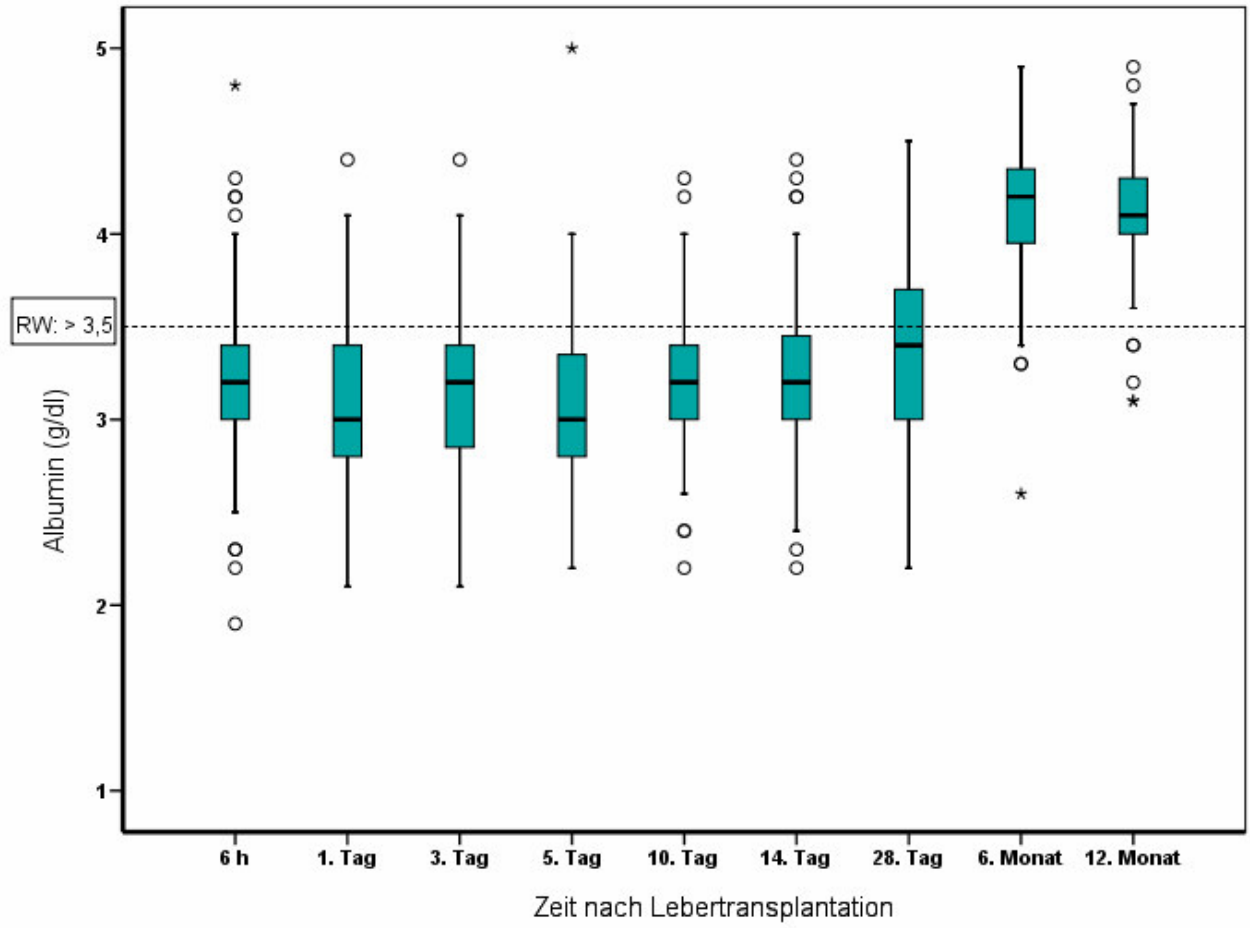


Abbildung 13 : Albumin im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzbereich]

Albumin ist ein Syntheseprodukt der Leber und ist erst bei starker Beeinträchtigung der Leberfunktion in verminderten Konzentrationen im Blut messbar.

Im frühen postoperativen Zeitraum, bis einschließlich dem 28. POD, schwanken die medianen Messwerte zwischen 3,0 und 3,4 (Mittelwerte zwischen 3,1 und 3,4 g/dl). Während der 6h-Wert von 3,2 g/dl am 1., 3. und 5.POD eine leichte Regredienz zeigt, wird im weiteren Verlauf jedoch ein progredienter Verlauf sichtbar. Der Normalbereich wird jedoch erst im Spätverlauf erreicht.

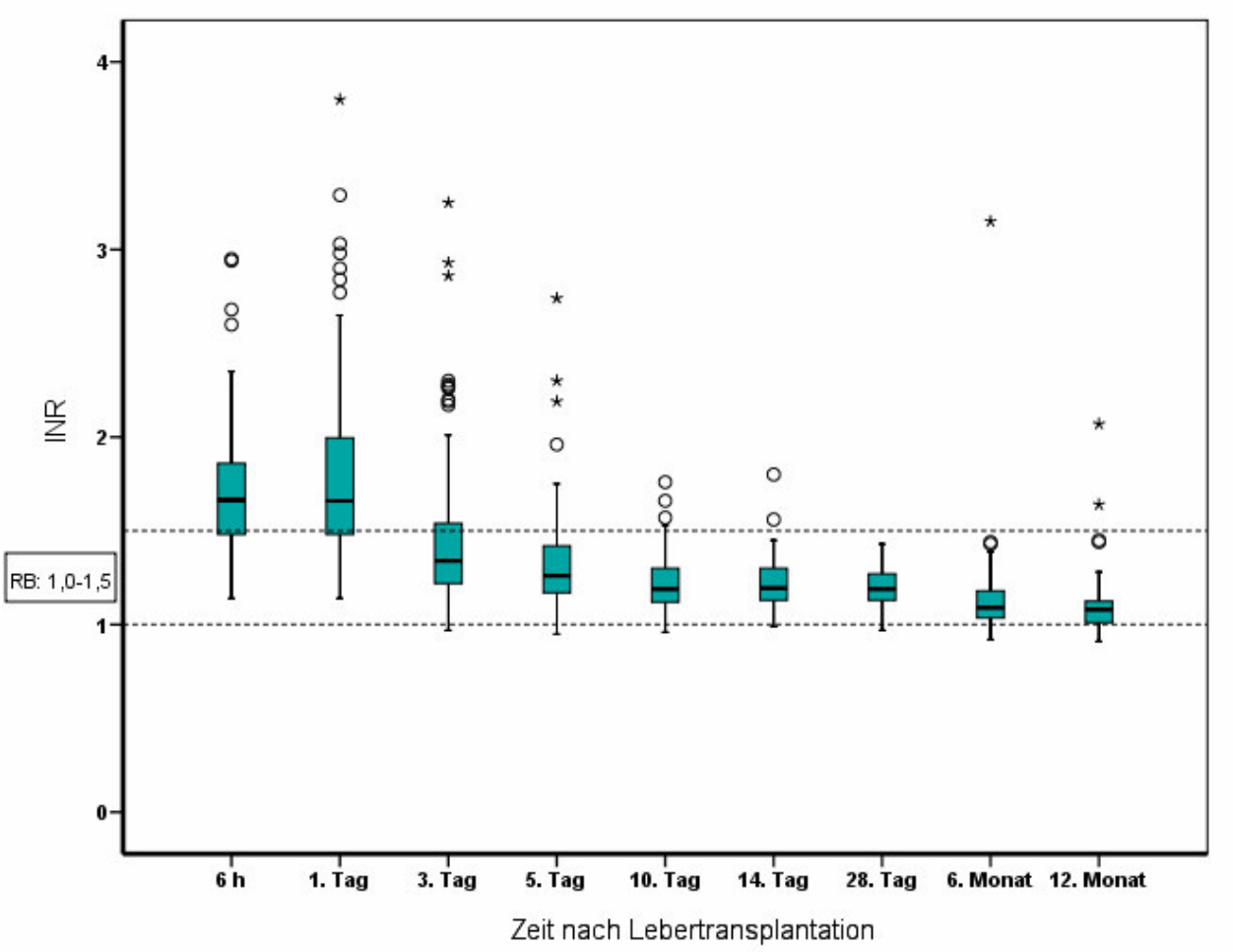


Abbildung 14 : INR im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RB=Referenzbereich]

Die INR als Messinstrument für die Lebersynthesefunktion ist deshalb verwertbar, weil sie ein Maß für die Funktion und Leistung des extrinsischen Systems darstellt. Das extrinsische System wiederum besteht aus Vitamin K-abhängigen Gerinungsfaktoren, die in der Leber gebildet werden.

Sichtbar in diesem Verlauf ist der kontinuierliche Abfall der Messwerte ab dem 2. POD. Früh postoperativ gibt es einen Anstieg der INR auf einen Wert von 1,7 am 1. POD. Ab dem 3. POD liegt die INR im Normbereich und sinkt bis zum 28. POD relativ rasch auf einen Wert von 1,2. Bis 6 und 12 Monate nach Transplantation sinkt die INR auf einen Wert im untersten Referenzbereich. Die Normalisierung der Gerinnung geschieht nach Transplantation im Median demnach relativ zügig.

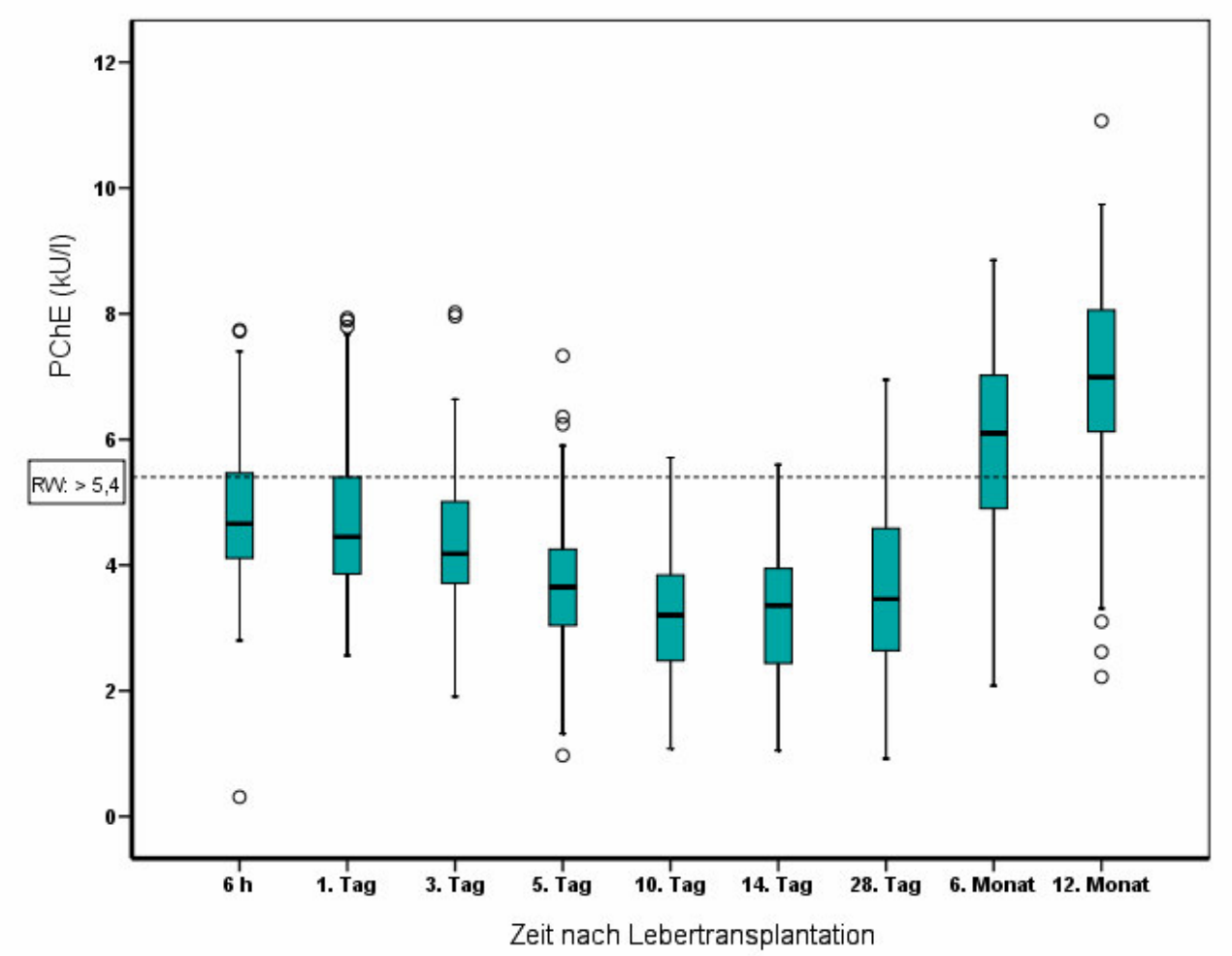


Abbildung 15 : Pseudocholinesterase (PChE) im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzwert]

Die Pseudocholinesterase entstammt ebenfalls der Leber und wird heutzutage ergänzend als Maß für die Synthesefunktion verwendet.

Besonders in der Frühphase nach Lebertransplantation, bis hin zum 10. POD, wird ein deutlich regredienter Verlauf sichtbar. Während die PChE nach 6h im Median bei 4,7 kU/l liegt, wird bis zum 10. POD eine Regredienz bis auf 3,2 kU/l sichtbar. Danach nimmt die Synthese der PChE leicht zu und erreicht im Plasma Konzentrationen von 3,5 kU/l nach 28 Tagen, bleibt jedoch weiterhin unterhalb des Referenzbereichs. In der Spätphase konnten Konzentrationen von 6,1 (nach 6 Monaten) und 7,0 kU/l (nach 12 Monaten) gemessen werden.

4.2.3.2. Parameter der Leberentgiftungsfunktion und Cholestase

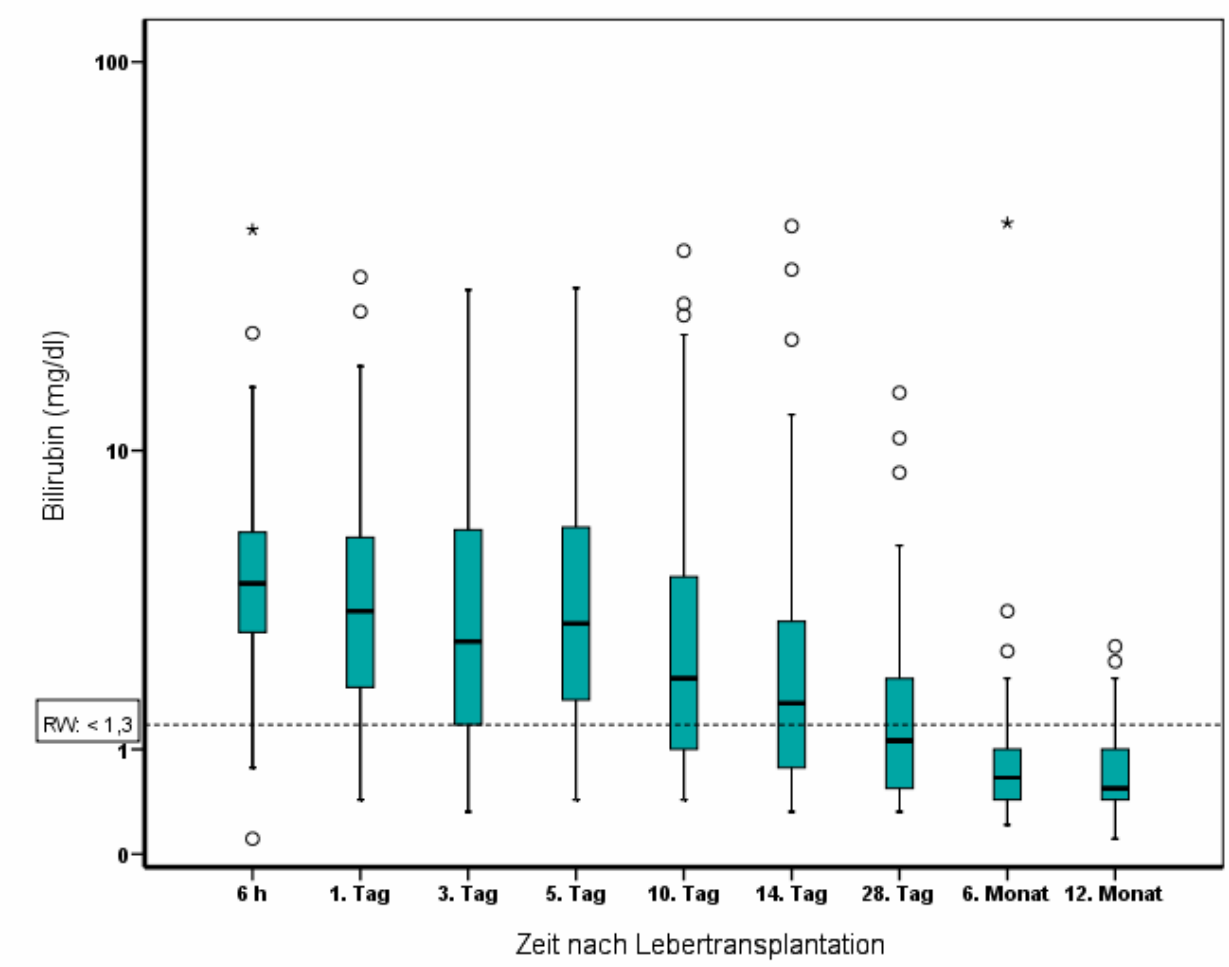


Abbildung 16 : Bilirubin im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzwert; y-Achse logarithmiert]

Bilirubin gilt als Parameter für die Entgiftungsfunktion der Leber und ist besonders bei Cholestase in höheren Konzentrationen im Blut nachweisbar.

Die statische Funkionstestung mittels Bilirubinbestimmung zeigt im Allgemeinen einen regredienten Verlauf der initial pathologischen Werte. Im Frühverlauf werden ein Wert von 4,1 nach 6h und stetig sinkende Messwerte, bis auf 1,1 am 28. POD, sichtbar. Normwerte werden damit am 28. Tag erreicht, die sich nach 6 Monaten (Median 0,7 mg/dl) und 12 Monaten (Median 0,6 mg/dl) stabilisiert zeigen.

4.2.3.3. Weitere diagnostische Laborparameter

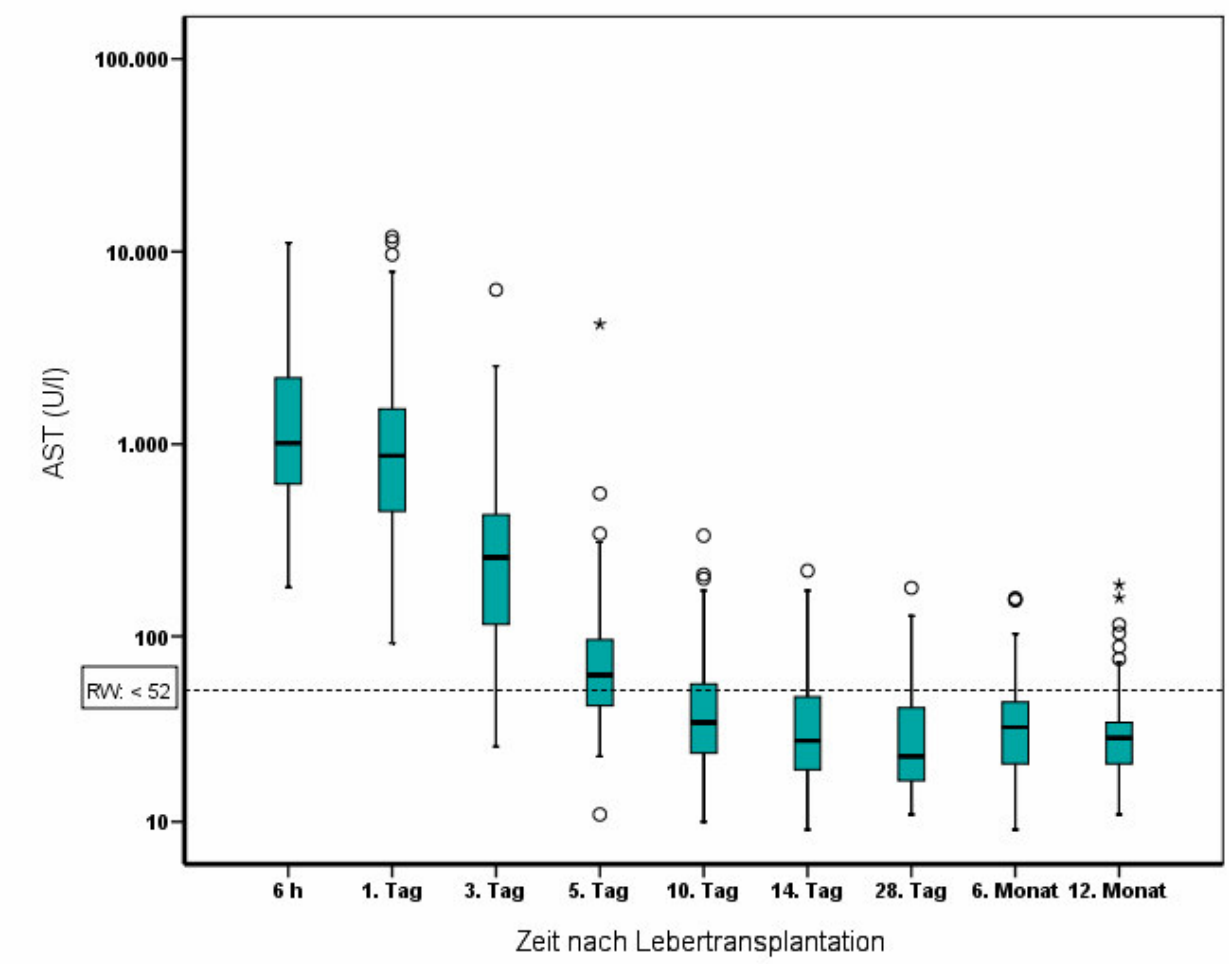


Abbildung 17 : AST im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzwert; y-Achse logarithmiert]

Die Aspartat-Aminotransferase (AST) bzw. Glutamtat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) ist nicht leberspezifisch, steigt jedoch z.B. bei Virushepatididen, Leberzirrhose, alkohol-bedingten Leberschädigungen, Cholestase und Cholangitiden bis auf das 100-fache der Referenzwerte an. Meist ist die Serumaktivität der AST bei Lebererkrankungen geringer als die der ALT (Alanin-Aminotransferase). Bei Abflussstörungen wie der Cholestase oder toxischer Leberschädigung ist die AST in höheren Konzentrationem als die ALT im Serum messbar.

Im frühen postoperativen Zeitraum bis zum 1. POD wurden teils AST-Werte bis zu 11.115 U/l gemessen. Sichtbar wird, dass sich die AST-Werte ab dem 10. POD (35 U/l) wieder normalisieren und im Median bis zum 12. Monat relativ konstant bleiben. Nach 6 und 12 Monaten wurden keine Einzelwerte mehr über 186 U/l gemessen.

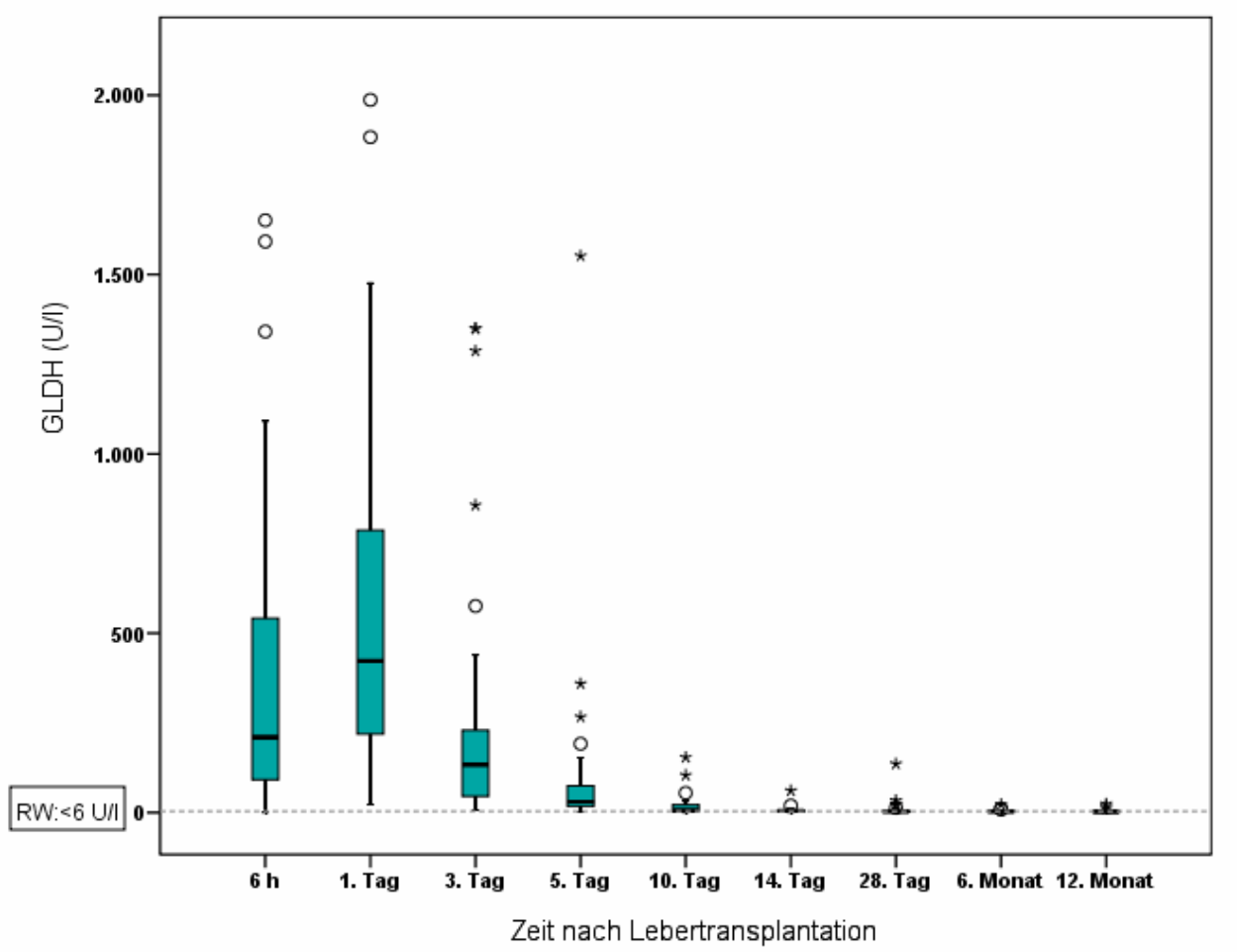


Abbildung 18 : GLDH im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzwert]

Die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) entstammt den Mitochondrien und ist bei besonders schwerer Parenchymschädigung der Leber im Serum bis auf das 200-fache erhöht. Auch hier ist nach Transplantation wichtig zu wissen, welcher Ätiologie die Lebererkrankung und wie hoch die GLDH-Serumkonzentration präoperativ war. Sie sollte daher im Vergleich mit ALT und AST beurteilt werden.

Besonders hohe Werte wurden am 1. POD erreicht. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine GLDH-Konzentration von 422 U/l gemessen werden. Ab dem 3.POD ist eine Regredienz der Medianwerte von 137 auf 4,6 U/l am 14.POD zu beobachten, die sich bis zur 1-Jahres-Messung weiter normalisieren. Nach einem Jahr nach Transplantation betrug die GLDH-Konzentration im Median 2,4 U/l.

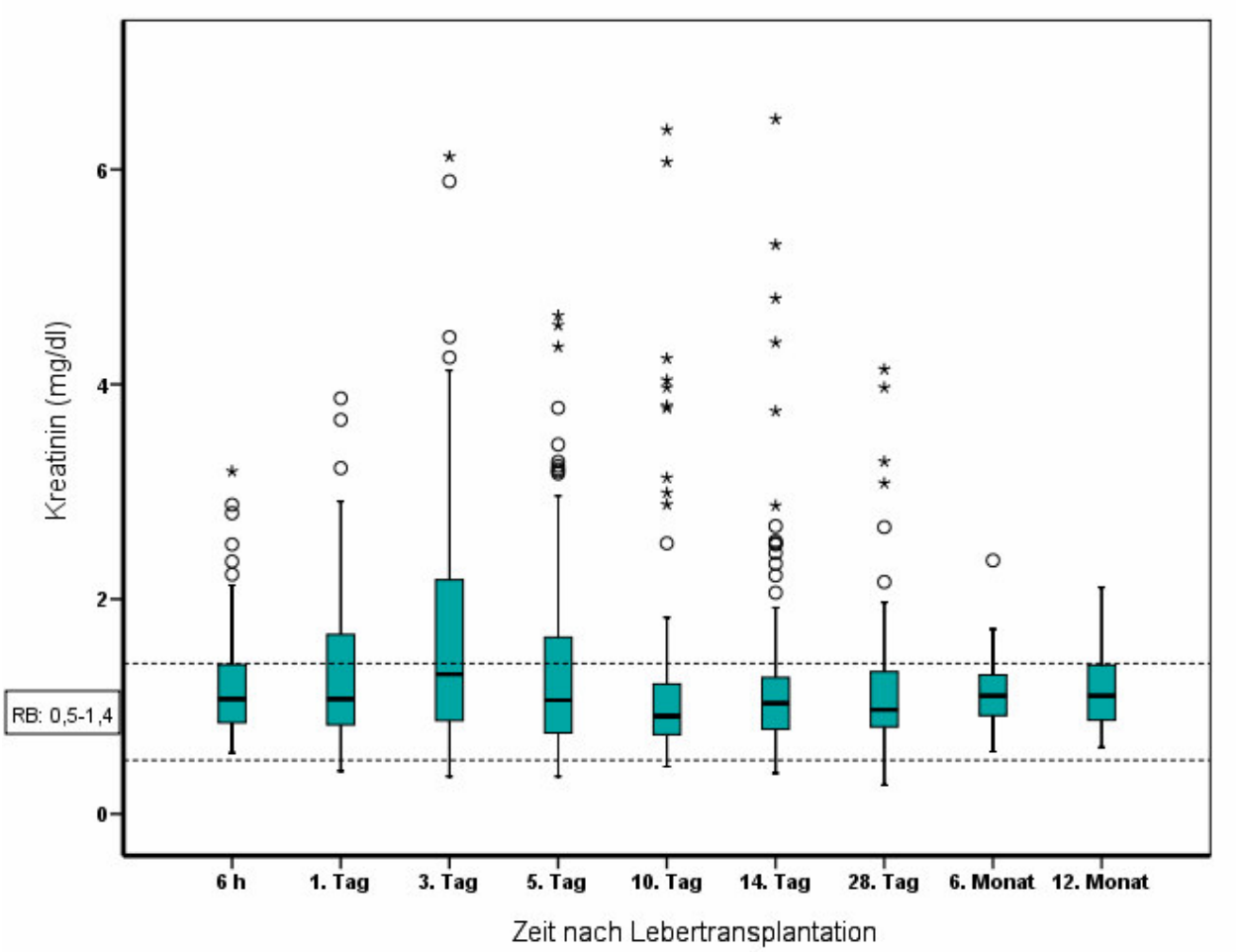


Abbildung 19 : Kreatinin im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RB=Referenzbereich]

Kreatinin ist das Abbauprodukt von Kreatin und wird bei normaler Nierenfunktion glomerulär und auch tubulär filtriert und ausgeschieden. Ist die Nierenfunktion bis auf die Hälfte eingeschränkt, steigt die Kreatininkonzentration im Plasma an. Gründe für eine eingeschränkte Nierenfunktion im Rahmen einer Lebererkrankung und Lebertransplantation können eine diabetische Nephropathie, Blutverlust, Schock, Hämolyse und Bluthochdruck sein.

Der frühe postoperative und auch der Jahresverlauf zeigen Medianschwankungen innerhalb des Referenzbereiches. Am 3. POD wird ein Median von 1,3 mg/dl erreicht. Bei einem Patienten wurde am 14. POD ein Maximalwert von 6,5 mg/dl gemessen.

4.3. Leberfunktion im Langzeitverlauf nach Initialfunktion der Patienten

4.3.1. Allgemein

Aufgrund der unterschiedlichen postoperativen Verläufe, bis hin zu fulminaten Leber- und Kreislaufversagen sowie frühen Retransplantationen, wurde mit Hilfe der LiMAx-Testergebnisse eine Einteilung (Abb. 24) der frühen Transplantatfunktion durchgeführt. Entscheidend dafür waren vergleichende Laborparameter und postoperative Komplikationen.

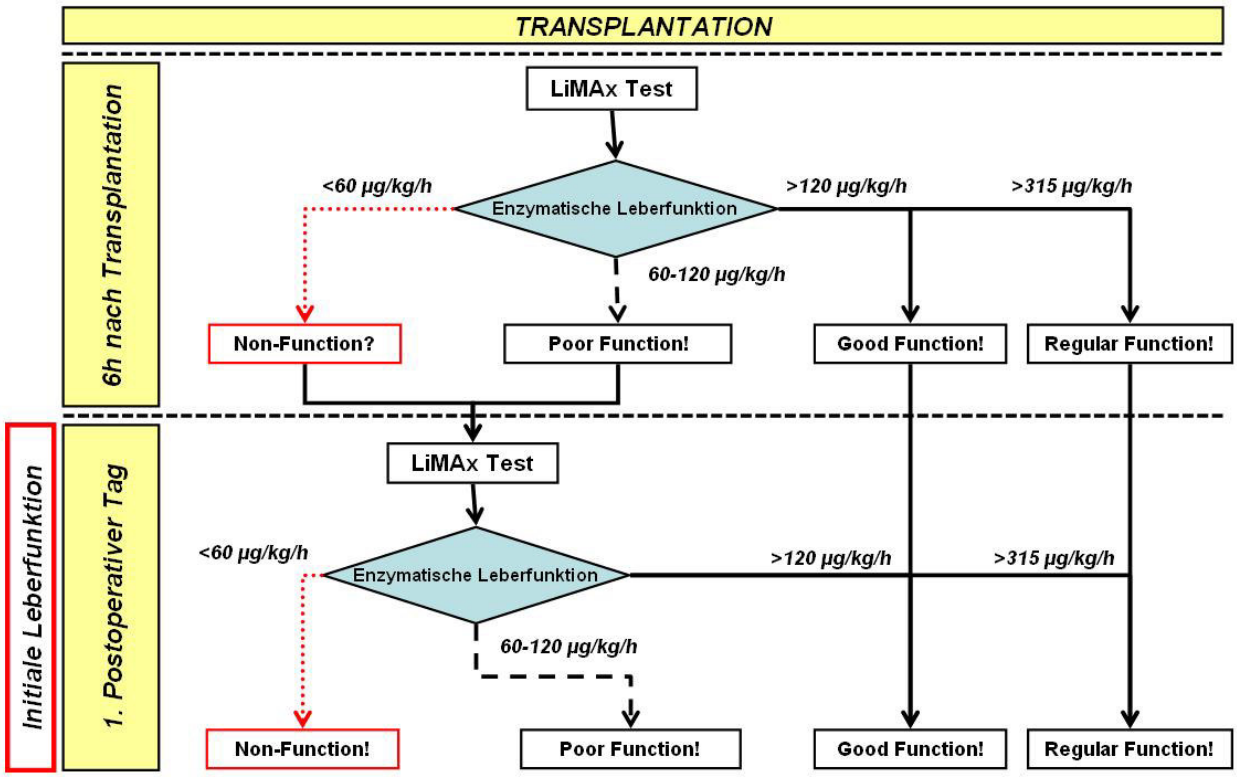


Abbildung 20 : Clinical Pathway nach Stockmann et al. (60) (modifiziert) – *Funktionseinteilung nach LTx in PNF (Primary-Non-Function), IPF (Initial-Poor-Function), IGF (Initial-Good-Funtion), IRF (Initial-Regular-Function)*

Die Einteilung der initialen Leberfunktion in PNF (Primary-Non-Function), IPF (Initial-Poor-Function), IGF (Initial-Good-Function) und IRF (Initial-Regular-Function) basiert auf den LiMAx-Messergebnissen der 6h-Messungen und denen des 1. postoperativen Tages. Demnach wird die Leberfunktion eines Patienten am 1. POD, bei einem LiMAx-Wert unter 60 µg/kg/h in PNF, bei LiMAx-Werten zwischen 60 und 120 µg/kg/h in IPF, bei LiMAx-Werten zwischen 120 und 315 µg/kg/h in IGF und bei Werten über 315 µg/kg/h in IRF eingeteilt.

Tabelle 7: Initiale Leberfunktion nach Lebertransplantation (LiMAx basierend)

Initiale Leberfunktion	**Anzahl** (Patienten)
Total (n=)	99
Primary Non Function (PNF)	3
Initial Poor Function (IPF)	23
Initial Good Function (IGF)	64
Initial Regular Function (IRF)	9

4.3.2. Die Initialfunktion im Langzeitverlauf - Dynamische Funktionsmessungen

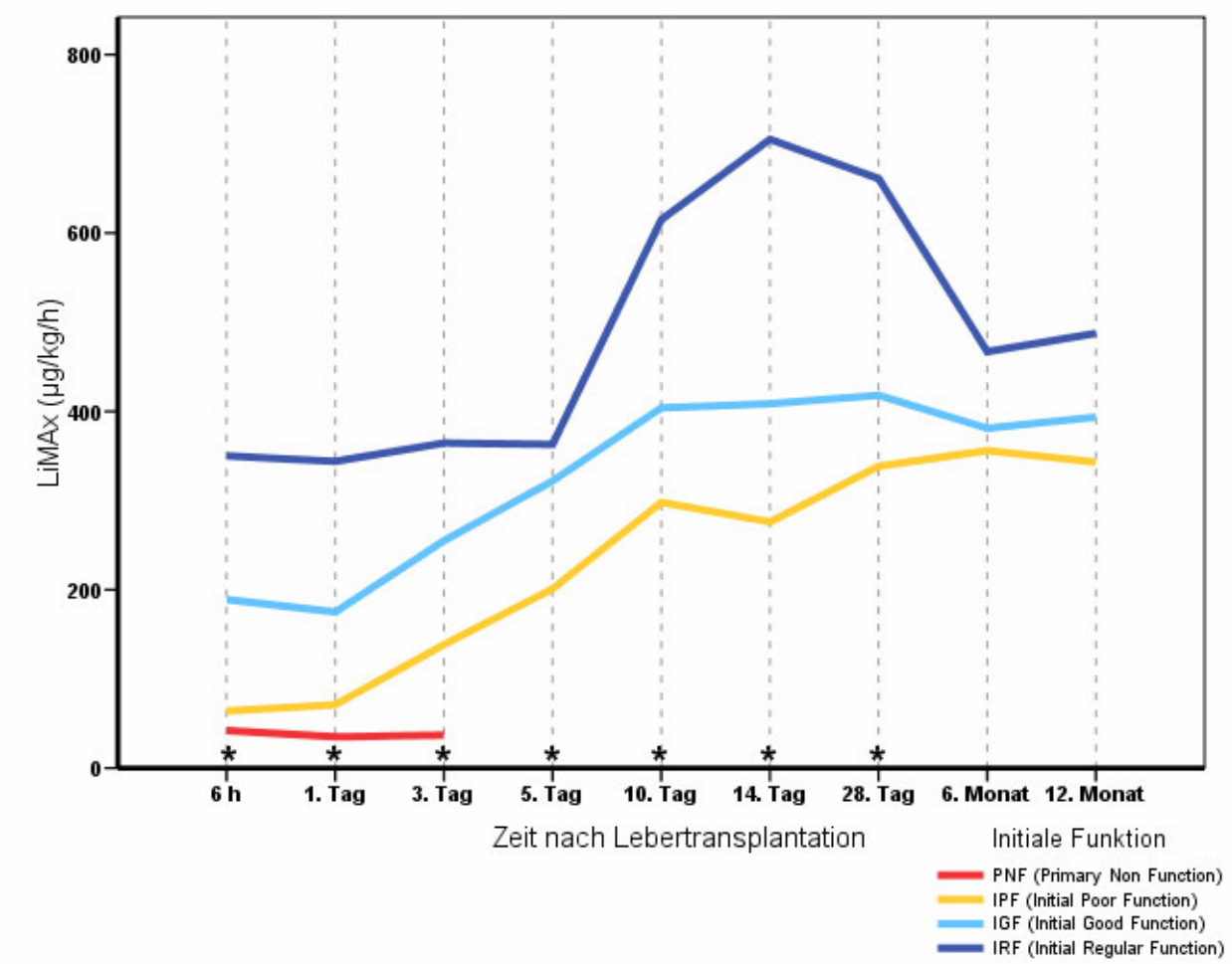


Abbildung 21 : LiMAx-Test (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x];

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt von 6h bis zum 28. POD einen signifikanten Unterschied zwischen den 4 Funktionsgruppen. Um zu untersuchen, ob die Gruppen paarweise signifikant verschieden sind, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (p-Wert Adjustierung mit Bonferroni-Holm Methode). Paarweise Signifikanzen in allen Funktionsgruppen ergeben sich zu den Zeitpunkten 6h, 1., 3., und 14. POD (siehe Tab. 8).

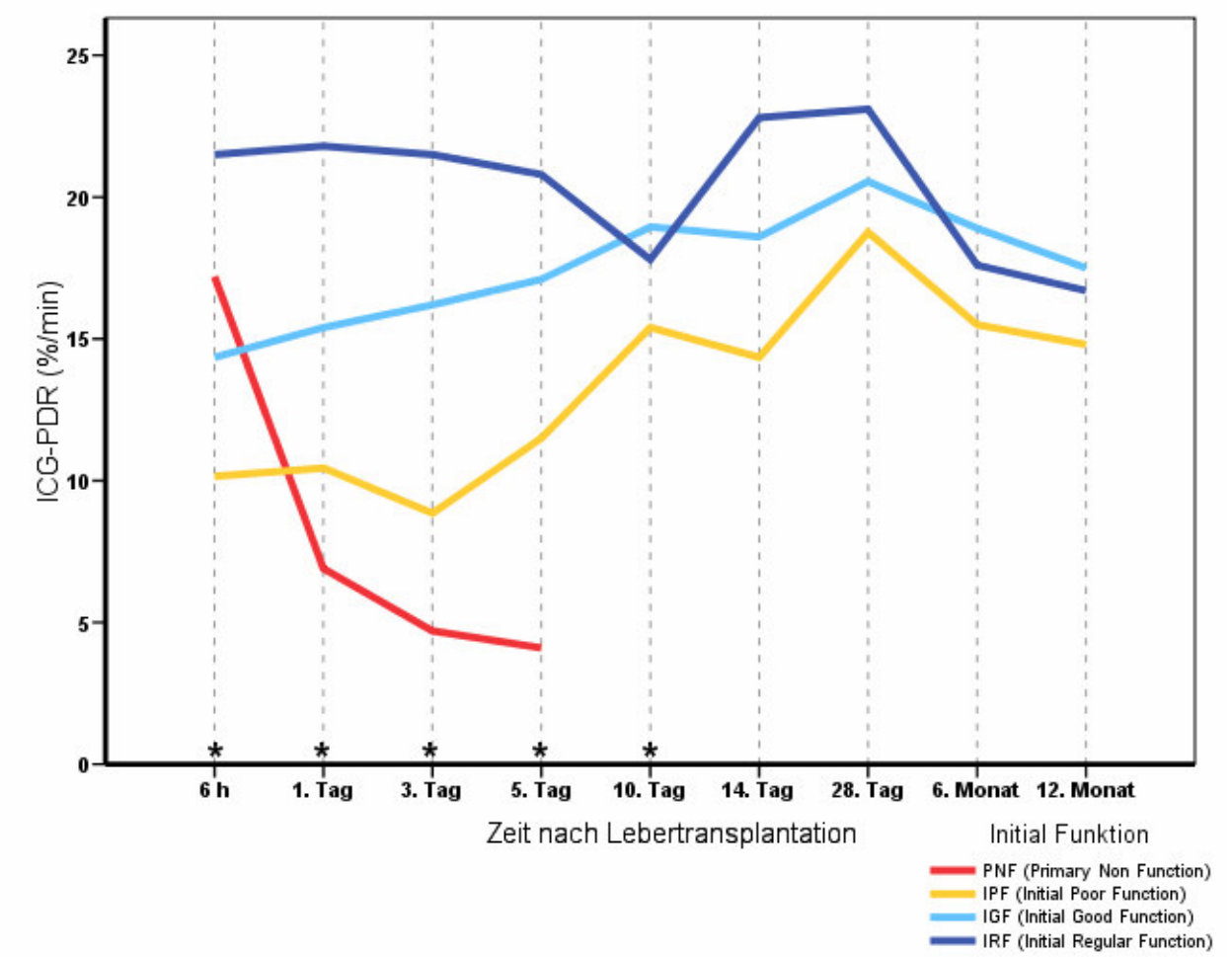


Abbildung 22 : ICG-Test (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]

Die Analyse der ICG-Ergebnisse zeigt postoperativ nach 6h bis zum 10. Tag einen signifikanten Unterschied zwischen den 4 Funktionsgruppen. Paarweise Signifikanzen ergeben sich zwischen IPF-IGF und IPF-IRF zu den Zeitpunkten 6h, 1., 3.POD, sowie zwischen PNF-IGF am 1. und 3. Tag.

4.3.3. Die Initialfunktion im Langzeitverlauf - Statische Funktionsmessungen

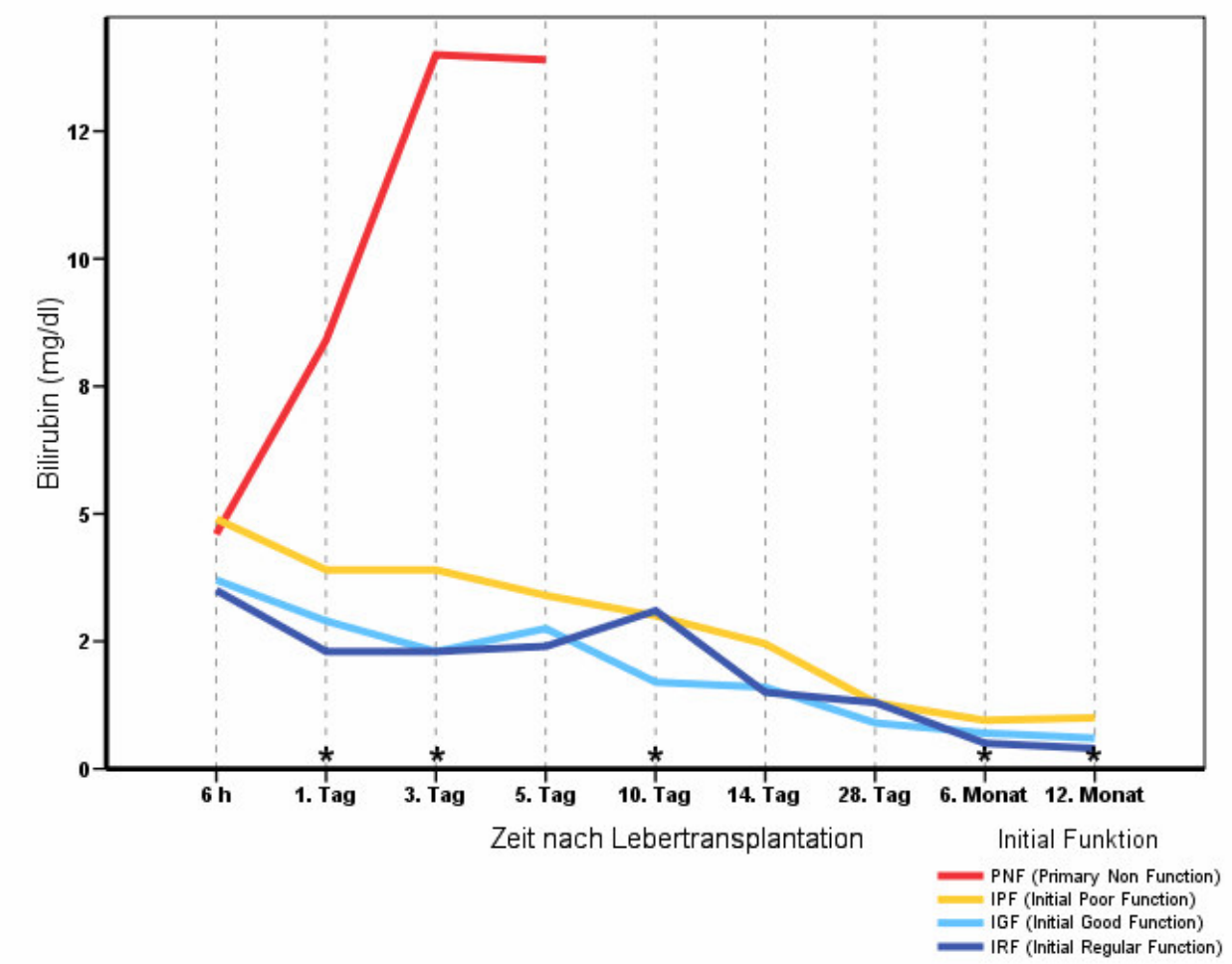


Abbildung 23 : Bilirubin (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]

Die Bilirubinwerte zeigen postoperativ am 1., 3., 10. POD sowie nach 6 und 12 Monaten einen signifikanten Unterschied zwischen den 4 Funktionsgruppen. Paarweise signifikante Unterschiede ergeben sich zwischen PNF-IGF und IPF-IGF am 1. POD sowie zwischen PNF-IRF und PNF-IGF am 3. Tag. Am 10. POD zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen IPF und IGF und nach 6 und 12 Monaten zwischen IPF und IRF.

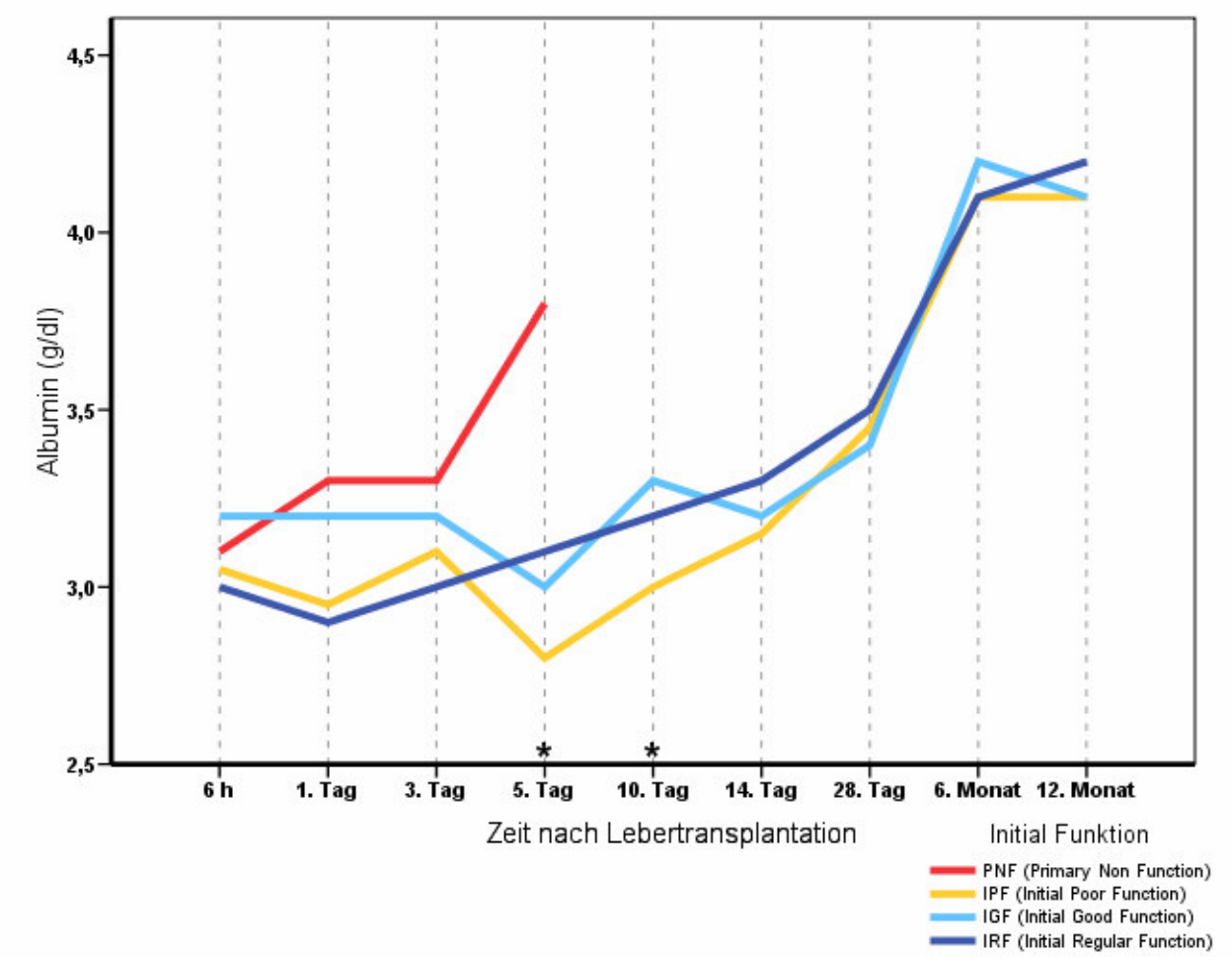


Abbildung 24 : Albumin (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]

Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zeigen am 5. und 10. POD einen signifikanten Gruppenunterschied. Paarweise signifikante Unterschiede ergeben sich ebenfalls am 5. und 10. POD zwischen IPF und IGF.

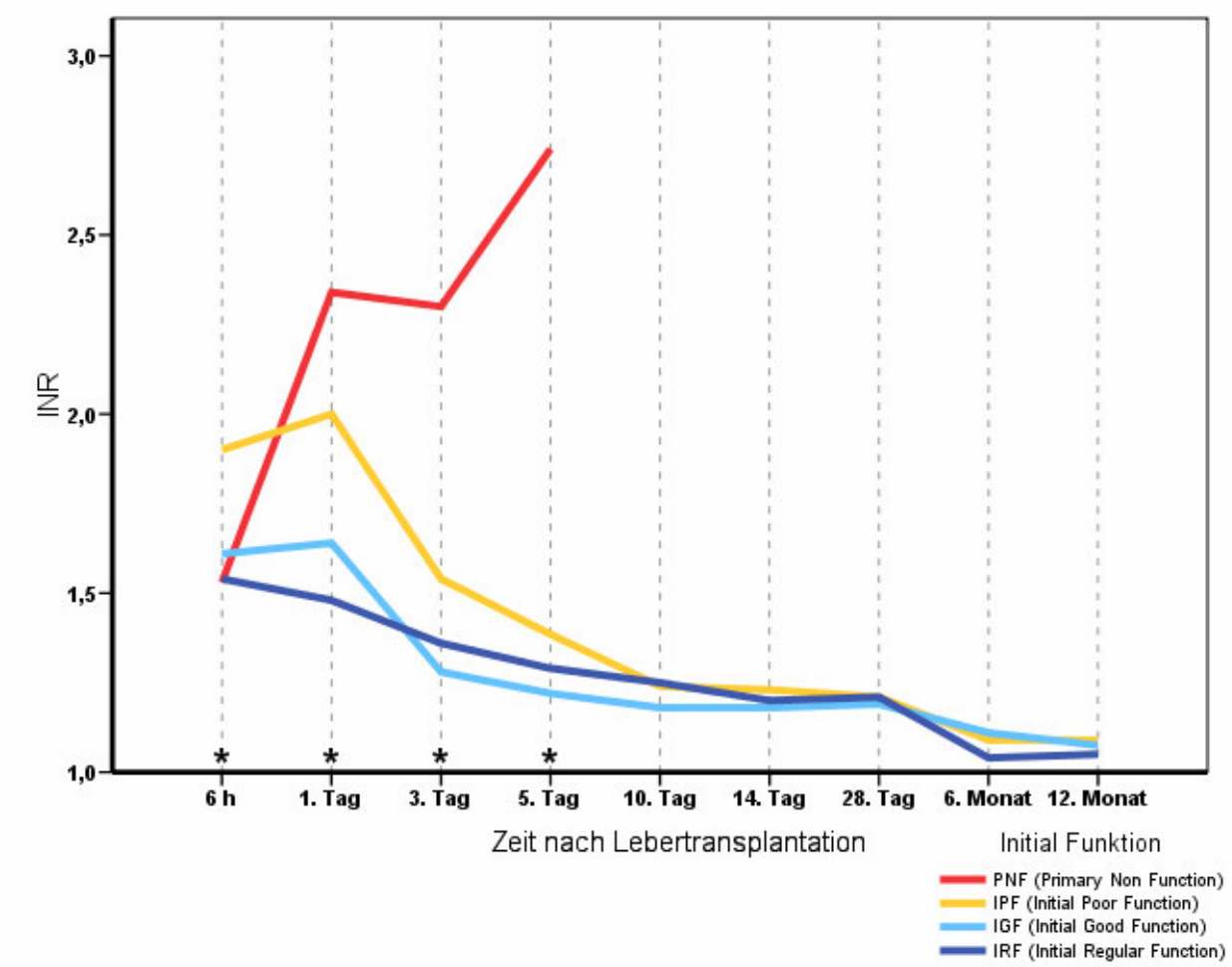


Abbildung 25 : INR (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]

Die Analyse der INR-Werte zeigen nach 6h, am 1., 3. und 5. POD signifikante Unterschiede zwischen den Funktionsgruppen. Paarweise signifikante Unterschiede ergeben sich zwischen IPF und IGF nach 6 h, PNF-IGF und PNF-IRF am 1. und 3. POD. Weitere signifikante Unterschiede zeigen sich zwischen IPF-IRF und IPF-IGF am 1. und 3. postoperativen Tag und zwischen IPF und IGF am 5. POD.

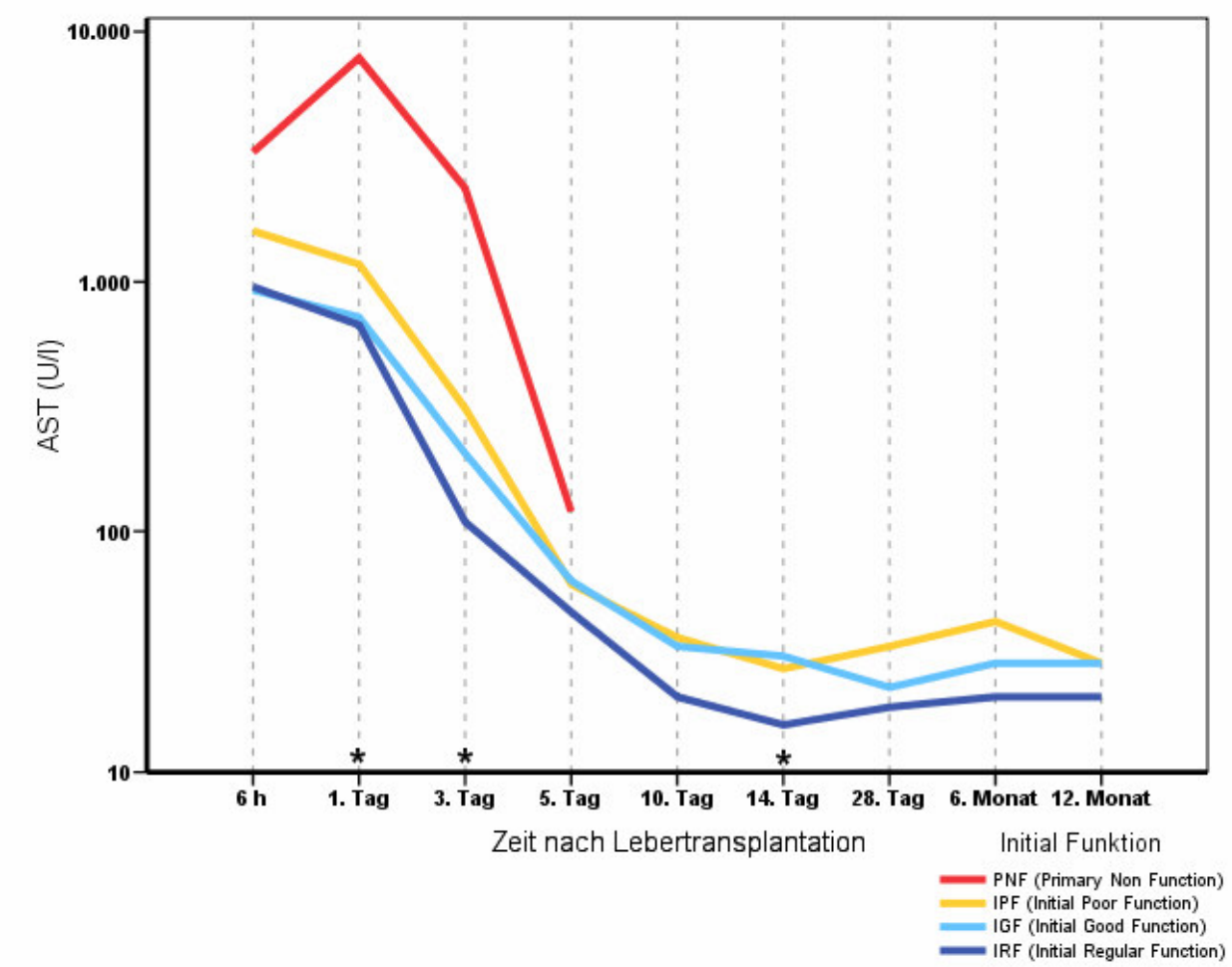


Abbildung 26 : AST (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]

Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zeigen am 1., 3. und 14. POD einen signifikanten Gruppenunterschied. Paarweise signifikante Unterschiede ergeben sich am 3. Tag zwischen allen Funktionsgruppen, am 1. POD zwischen PNF-IRF, IPF-IGF, PNF-IRF und PNF und IGF. Der 14. POD zeigt signifikante Unterschiede zwischen IGF und IRF.

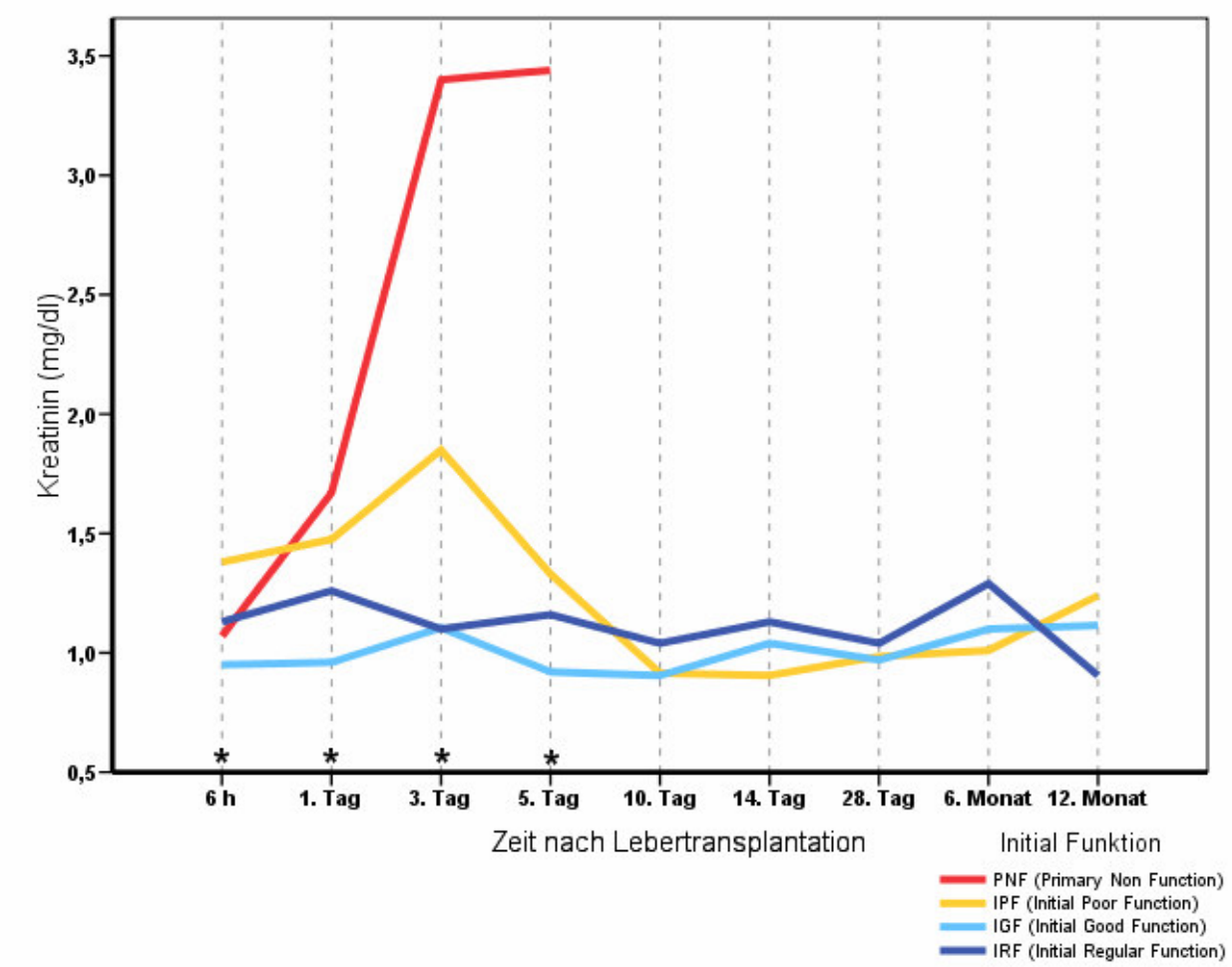


Abbildung 27 : Kreatinin (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]

Im Kruskal-Wallis-Test zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Funktionsgruppen nach 6 h, am 1., 3. und 5. POD. Paarweise signifikante Unterschiede ergeben sich nach 6 Stunden und am 1. POD zwischen IPF und IGF (0,004; 0,009) und am 3. POD zwischen PNF-IGF, PNF-IRF und IPF-IGF (siehe Tab. 8).

Tabelle 8: Paarweise Vergleiche (Mann-Whitney) der Funktionsgruppen (Darstellung der Ergebnisse p<0,05, sortiert nach Funktionstests)

Zielgröße	Gruppe 1	Gruppe 2	n	Sign.
LiMAx 6h	PNF (Primary Non Function)	IRF (Initial Regular Function)	12	0,018
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	0,001
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,000
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,000
	IGF (Initial Good Function)	IRF (Initial Regular Function)	73	0,000
LiMAx 1. POD	PNF (Primary Non Function)	IPF (Initial Poor Function)	26	0,018
	PNF (Primary Non Function)	IRF (Initial Regular Function)	12	0,018
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	0,000
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,000
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,000
	IGF (Initial Good Function)	IRF (Initial Regular Function)	73	0,000
LiMAx 3. POD	IGF (Initial Good Function)	IRF (Initial Regular Function)	73	0,015
	PNF (Primary Non Function)	IRF (Initial Regular Function)	12	0,024
	PNF (Primary Non Function)	IPF (Initial Poor Function)	26	0,018
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,004
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,002
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	0,000
LiMAx 5. POD	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,033
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,005
LiMAx 10. POD	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,006
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,007
LiMAx 14. POD	IGF (Initial Good Function)	IRF (Initial Regular Function)	73	0,019
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,010
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,012

Zielgröße	Gruppe 1	Gruppe 2	n	Sign.
ICG 6h	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,015
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,015
ICG 1. POD	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,017
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	0,002
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,001
ICG 3. POD	PNF (Primary Non Function)	IRF (Initial Regular Function)	12	0,027
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,012
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	0,002
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,001
ICG 10. POD	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,035

Zielgröße	Gruppe 1	Gruppe 2	n	Sign.
Bilirubin 1. POD	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,026
Bilirubin 3. POD	PNF (Primary Non Function)	IRF (Initial Regular Function)	12	0,045
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	0,003
Bilirubin 10. POD	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	0,049
Bilirubin 26. Woche	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,009
Bilirubin 52. Woche	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	0,007

Zielgröße	Gruppe 1	Gruppe 2	n	Sign.
Albumin 5. POD	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,034**
Albumin 10. POD	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,043**

Zielgröße	Gruppe 1	Gruppe 2	n	Sign.
INR 6h	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,017**
INR 1. POD	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	**0,016**
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	**0,004**
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,002**
INR 3. POD	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,001**
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	**0,021**
	PNF (Primary Non Function)	IRF (Initial Regular Function)	12	**0,027**
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	**0,004**
	PNF (Primary Non Function)	IPF (Initial Poor Function)	26	**0,002**
INR 5. POD	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,037**

Zielgröße	Gruppe 1	Gruppe 2	n	Sign.
AST 1. POD	PNF (Primary Non Function)	IRF (Initial Regular Function)	12	**0,046**
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	**0,002**
	PNF (Primary Non Function)	IPF (Initial Poor Function)	26	**0,037**
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,049**
AST 3. POD	IGF (Initial Good Function)	IRF (Initial Regular Function)	73	**0,047**
	IPF (Initial Poor Function)	IRF (Initial Regular Function)	32	**0,007**
	PNF (Primary Non Function)	IRF (Initial Regular Function)	12	**0,027**
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	**0,003**
	PNF (Primary Non Function)	IPF (Initial Poor Function)	26	**0,004**
AST 14. POD	IGF (Initial Good Function)	IRF (Initial Regular Function)	73	**0,015**

Zielgröße	Gruppe 1	Gruppe 2	n	Sign.
Kreatinin 6h	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,004**
Kreatinin 1. POD	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,009**
Kreatinin 3. POD	PNF (Primary Non Function)	IRF (Initial Regular Function)	12	**0,036**
	PNF (Primary Non Function)	IGF (Initial Good Function)	67	**0,030**
	IPF (Initial Poor Function)	IGF (Initial Good Function)	87	**0,017**

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

4.4.1. Patientenüberleben bis 1 Jahr nach Lebertransplantation

Tabelle 9: Zusammenfassung Fallverarbeitung Patientenüberleben

Initial Funktion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
PNF (Primary Non Function)	3	1	2	66,7%
IPF (Initial Poor Function)	23	4	19	82,6%
IGF (Initial Good Function)	64	7	57	89,1%
IRF (Initial Regular Function)	9	0	9	100,0%
Gesamt	99	**12**	87	87,9%

Die obige Tabelle listet nochmals die Verteilung der Fälle auf die einzelnen Gruppen auf. Das Ereignis entspricht hier dem Tod (in der folgenden Kaplan-Meier-Untersuchung unter 4.4.2. den Retransplantationen). Die zensierten Fälle sind dementsprechend hier die Überlebenden. In der PNF-Gruppe verstirbt einer von 3 Patienten. In der IRF-Gruppe hingegen sind keine Tode zu verzeichnen.

Tabelle 10: Gesamtvergleiche Patientenüberleben (ohne PNF)

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,883	2	**0,390**

Der Log Rank-Test ist ein statistischer Test, der auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Initial Funktion prüft (P-Wert kleiner als 0,05). Aufgrund der infausten Prognose wurde PNF aus der Analyse ausgeschlossen. Der P-Wert beträgt unter Ausschluss von PNF 0,390. Demnach ist das Überleben in den 3 übrigen Funktionsgruppen nicht signifikant verschieden. Auch die Berechnungen der Gruppenunterschiede zwischen IPF-IGF (p=0,436), IPF-IRF (p=0,195) und IGF-IRF (p=0,309) ergaben keine signifikanten Unterschiede im Verlauf.

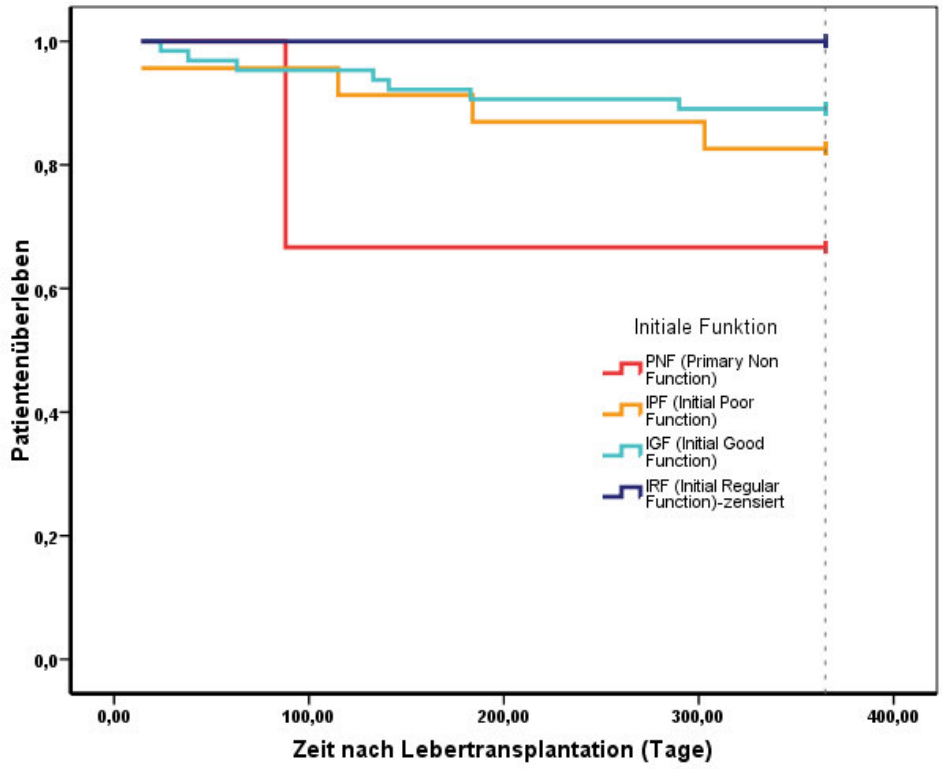


Abbildung 28 : Patientenüberleben nach Initialfunktion bis 1 Jahr nach Transplantation

4.4.2. Retransplantationen bis 1 Jahr nach Lebertransplantation

Tabelle 11: Zusammenfassung Fallverarbeitung der Retransplantationen

Initial Funktion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
PNF (Primary Non Function)	3	3	0	,0%
IPF (Initial Poor Function)	23	3	20	87,0%
IGF (Initial Good Function)	64	3	61	95,3%
IRF (Initial Regular Function)	9	0	9	100,0%
Gesamt	99	9	90	90,9%

Tabelle 12: Gesamtvergleiche Retransplantation (mit PNF)

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	80,028	3	0,000

Tabelle 13: Gesamtvergleiche Retransplantation (ohne PNF)

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,765	2	**0,251**

Die Übersicht zeigt die Retransplantationsereignisse nach Funktionsgruppen. Demnach ergeben sich insgesamt 9 ReTx innerhalb eines Jahres, davon 2 nach 6 Monaten. Kein Patient aus der Gruppe IRF musste retransplantiert werden. Der Log-Rank-Test zeigt auch hier keinen signifikanten (bei Ausschluss der PNF Gruppe) Unterschied der Retransplantationsanzahlen zwischen den Funktionsgruppen. Auch im paarweisen Vergleich zeigten sich bei IPF-IGF (p=0,169), IPF-IRF (p=0,243) und IGF-IRF (p=0,513) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

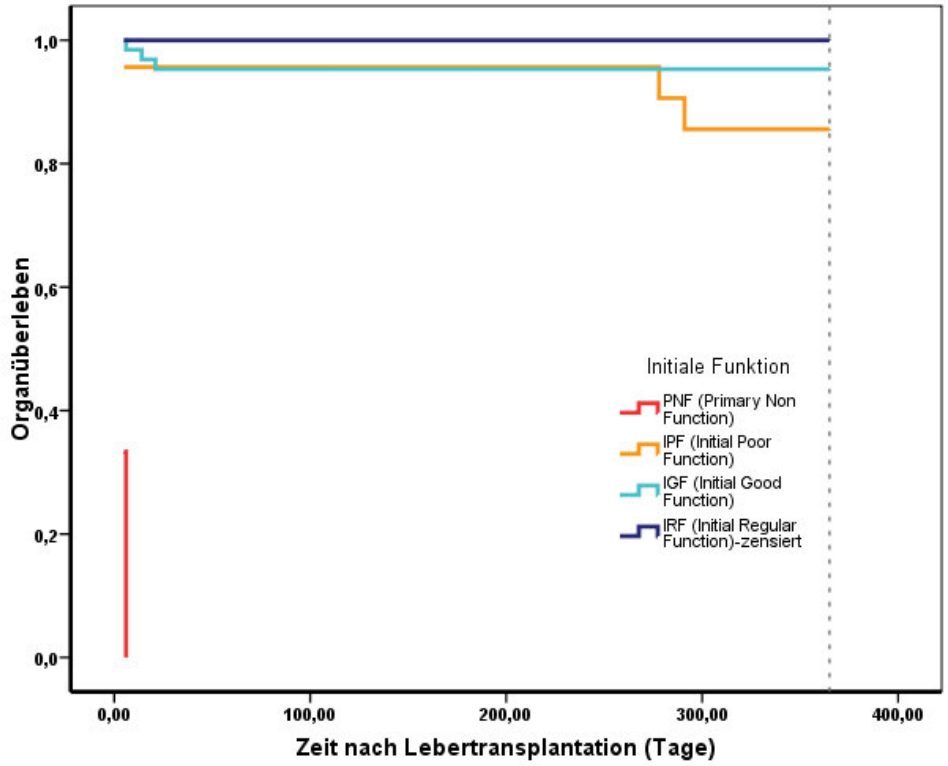


Abbildung 29 : Retransplantationen nach Initialfunktion bis 1 Jahr nach Transplantation

4.5. Dynamische und statische Leberfunktionstests als Prognosekriterium einer Retransplantation oder Tod/Retransplantation

Ziel der Untersuchung war die Vorhersage einer Retransplantation oder des Ereignisses „Tod oder Retransplantation“ mit Hilfe der multiplen logistischen Regressionsanalyse. Analysiert wurden die Messwerte der Funktionstests (LiMAx, ICG-Test, Bilirubin, Albumin, AST, INR, Kreatinin, Pseudocholinesterase) vom 1. und 3. POD.

Auf Basis der Fallzahl und des relativ geringen Anteils der Ereignisse wurden die Einflussgrößen alle als Kovariaten (metrisch) in dem Modell berücksichtigt. Weiter wurde ein schrittweises Verfahren gewählt, in dem im ersten Schritt (Anfangsblock) die Variable in das Modell aufgenommen wurde, welche am besten zur Prognose geeignet ist (niedrigster P-Wert). Mit dieser aufgenommenen Variable wurde das Modell berechnet und im anschließenden nächsten Schritt überprüft (Block1: Vorwärts Schrittweise - Likelihood-Quotient), welche Variable unter Berücksichtigung des Einflusses der bereits im Modell vorhandenen Variable noch zusätzlich einen signifikanten Beitrag zur Prognose liefert. Traf dies auf ein oder mehrere Merkmale zu, wurde das Merkmal mit dem niedrigsten signifikanten P-Wert ebenfalls in das Modell aufgenommen. Dieses schrittweise Verfahren wurde solange fortgeführt, bis keine Variable mehr unter Berücksichtigung der im Modell enthaltenden Variablen signifikant war.

4.5.1. Statistisch relevante Faktoren der logistischen Regressionsanalyse

Beispiel: Untersuchung auf die Prognose Retransplantation mittels Ergebnissen der Funktionsmessungen 6 Stunden nach LTx.

Vorwärts-Schrittweise (Likelihood-Quotient)

Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	**Nagelkerkes R-Quadrat**
1	44,602(a)	,095	**,207**

a Schätzung beendet bei Iteration Nummer 6, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Die Tabelle zur Modellzusammenfassung liefert verschiedene Maße zur Vorhersagekraft des Modells. Das gebräuchlichste Maß ist das R-Quadrat nach Nagelkerke. Dieses Maß gibt den Anteil der Varianz der abhängigen Variablen (Organretransplantation) an, welcher durch die Einflussgrößen erklärt wird. Der hier berechnete Wert beträgt 0,207.

Hosmer-Lemeshow-Test

Schritt	Chi-Quadrat	df	Sig.
1	1,905	7	**,965**

Der Hosmer-Lemeshow-Test ist ein Test der Anpassungsgüte der Daten an die logistische Regression und sollte nicht signifikant sein (d.h. ein p-Wert über 0,05).

Klassifikationstabelle Retransplantation

N		Vorhergesagt		
		nein	ja	Gesamt
Beobachtet	nein	56	22	78
	ja	3	5	8
	Gesamt	59	27	86
Spezifität				**71,8%**
Sensitivität				**62,5%**
Gesamtprozentsatz richtig klassifiziert				**70,9%**
Cut-Value				**0,12**

Die Klassifikationstabelle stellt die tatsächlichen und die prognostizierten Werte gegenüber. Hier werden von den 86 berücksichtigten Personen ohne Retransplantation 61 korrekt vorhergesagt. Für 22 Personen wird fälschlicherweise eine Retransplantation prognostiziert. Insgesamt werden 70,9% richtig klassifiziert. Die Sensitivität ist der Anteil der richtig prognostizierten Personen mit einer Retransplantation (5 von 8) und beträgt hier 62,5%. Die Spezifität ist der Anteil der richtig prognostizierten Personen ohne Retransplantation (56 von 78) und beträgt hier 71,8%. Der zugrunde liegende Cut-Value beträgt 0,12 und wird bei der Analyse selbst gewählt.

Variablen in der Gleichung

		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Sig.	Exp(B)
Schritt 1(a)	LiMAx_006_6h_postOP	-,016	,007	,017	,984
	Konstante	-,239	,758	,753	,788

a In Schritt 1 eingegebene Variablen: LiMAx_006_6h_postOP.

In diesem Modell werden alle Variablen in metrischer Form verarbeitet. In das Modell wird lediglich der LiMAx nach 6h in das Modell aufgenommen. Der Regressionskoeffizient ist ein technischer Parameter für die Modellgleichung. Der Wert hängt von der Skala der jeweiligen Einflussgröße ab. Für die Interpretation ist hier das Vorzeichen interessant. Es zeigt, ob ein

Anstieg des Merkmals zu einer Zunahme (bei positivem Vorzeichen) oder zur Abnahme (bei negativem Vorzeichen) der Wahrscheinlichkeit für eine Retransplantation führt.

Die Signifikanz ist die Irrtumswahrscheinlichkeit dafür, dass der jeweilige Einfluss bedeutsam zur Erklärung der Retransplantation ist. Werte kleiner als 0,05 werden als signifikant angesehen. Je kleiner der Wert ist, desto unverzichtbarer ist das Merkmal für das Modell.

In der Spalte Exp(B) werden die „Odds Ratios“ aufgeführt (Chancen- oder Quotenverhältnis). Dieses zeigt die quantitativen Effekte der Einflussgröße, wenn deren Skala sich um eine Einheit erhöht. Zum Beispiel ist die Gefahr einer Retransplantation bei Personen mit einem um 1 höheren LiMAx nur 0,984-Mal so hoch. Ist der Wert kleiner als 1, so reduziert sich die Wahrscheinlichkeit für eine Retransplantation bei einem Anstieg des Merkmals um eine Einheit, bei Werten größer als 1 erhöht sich die Wahrscheinlichkeit.

4.5.2. Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

Zeit	Variable	Regressionskoeff.	p-Wert	OR	95%-CI
1. POD	LiMAx	-0,012	**0,035**	0,988	*0,977-0,999*
	Kreatinin		0,234		
	INR		0,236		
3. POD	INR	2,701	**0,001**	14,890	*2,838-78,120*
	AST		0,350		
	LiMAx		0,471		

Tabelle 14: Ergebnisse (Prognose Retransplantation)

Zeit	Variable	Regressionskoeff.	p-Wert	OR	95%-CI
1. POD	LiMAx	-0,006	**0,069**	0,994	*0,987-1,001*
	Albumin		0,325		
	ICG		0,398		
3. POD	AST	0,001	**0,048**	1,001	*1,000-1,002*
	Albumin		0,065		
	LiMAx		0,258		

Tabelle 15: Ergebnisse (Prognose Tod oder Retransplantation)

In den Tabellen 14 und 15 sind die Ergebnisse aus zwei Analysen aufgeführt. Bei der Untersuchung auf „Prognose Retransplantation“ zeigt sich, dass sich der LiMAx als Prognostikkriterium am 1. POD am besten eignet (niedrigster p-Wert, signifikant), am 3. POD dagegen die INR. Der negative Regressionskoeffizient nach dem 1. POD bestätigt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Retransplantation sinkt, je höher der LiMAx-Wert ist (Odds Ratio 0,988). Umgekehrt zeigt sich der Koeffizient bei der INR (Odds Ratio 14,890).

Bei der Analyse auf die Prognose „Tod oder Retransplantation“ (Tabelle 14) zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Der LiMAx wird in der Frühphase nach Transplantation als Prognosekriterium erkannt und ergibt den niedrigsten p-Wert von 0,069 (nicht signifikant), während sich am 3. POD die AST zur Vorhersage eignet. Die Regressionskoeffizienten und OR zeigen ähnliche Tendenz wie die Werte der Tabelle 13.

4.5.3. ROC-Analyse zur Prognose einer Retransplantation

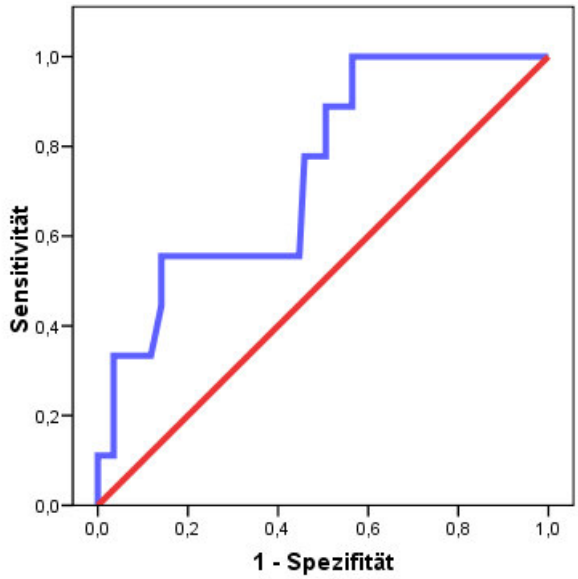


Abbildung 30 : ROC-Plot 1. POD (LiMAx)

AUROC 0,742; p= 0,017 (CI 0,588-0,897)

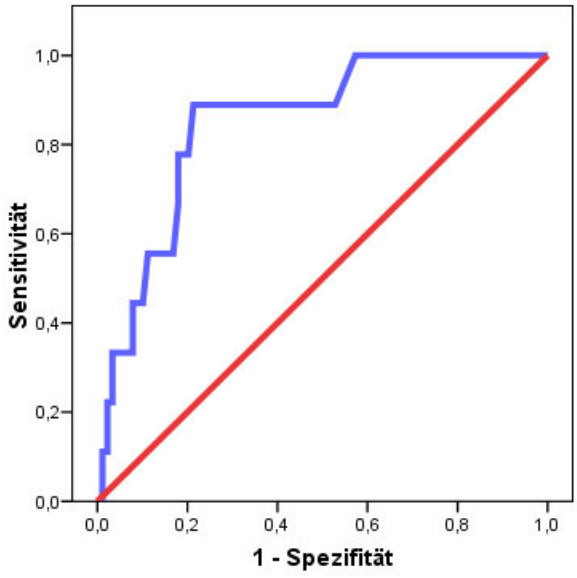


Abbildung 31 : ROC-Plot 3. POD (INR)

AUROC 0,848; p= 0,001 (CI 0,734-0,962)

Tabelle 16: ROC-Analysen für Prognose Retransplantation *(AUROC= Fläche unter der ROC-Kurve; Kritischer SW: Kritischer Schwellenwert; PPV= positiv prädiktiver Wert; NPV= negativ prädiktiver Wert)*

Zeit	AUROC	Kritischer SW	Sensitivität	Spezifität	Richtig klassifiziert	PPV	NPV
1. POD	0,74	110 µg/kg/h	50,0 %	76,5 %	74,2 %	17 %	94 %
3. POD	0,85	1,55	77,8 %	83,8 %	83,1 %	35 %	97 %

Die ROC-Analyse wurde durchgeführt, um die Eignung des Modells zur Prognose zu prüfen. Je größer die Fläche unter der ROC-Kurve, desto besser kann die Prognose nachgewiesen werden.

4.5.4. ROC-Analyse zur Prognose von Tod oder Retransplantation

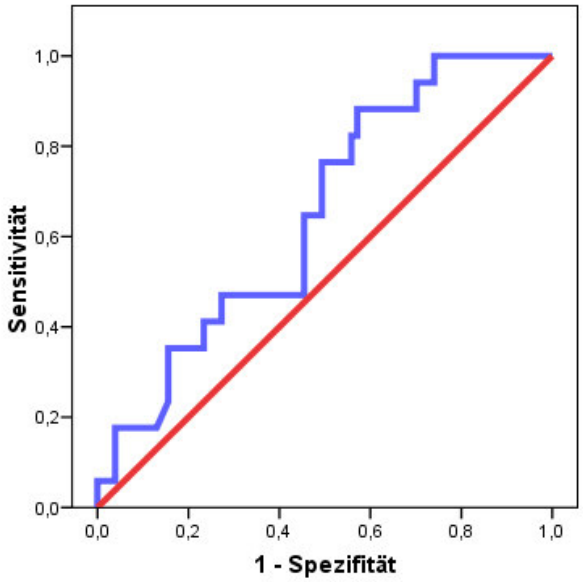


Abbildung 32 : ROC-Plot 1. POD (LiMAx)

AUROC 0,649; p= 0,055 (CI 0,519-0,780)

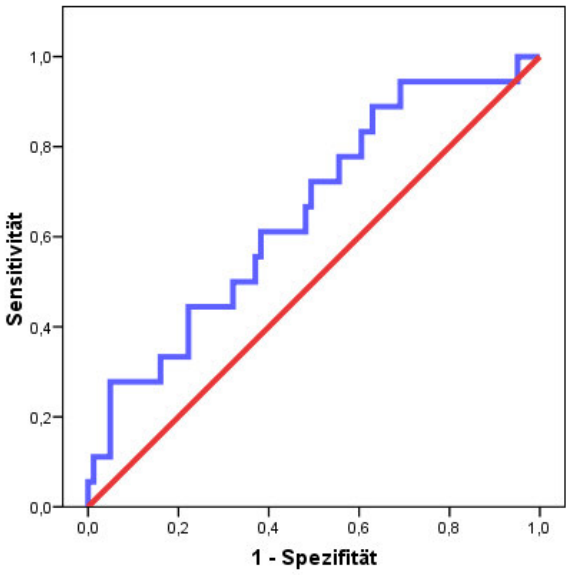


Abbildung 33 : ROC-Plot 3. POD (AST)

AUROC 0,653; p= 0,043 (CI 0,515-0,791)

Tabelle 17: ROC-Analysen für Prognose Tod oder Retransplantation *(AUROC= Fläche unter der ROC-Kurve; Kritischer SW: Kritischer Schwellenwert; PPV= positiv prädiktiver Wert; NPV= negativ prädiktiver Wert)*

Zeit	AUROC	Kritischer SW	Sensitivität	Spezifität	Richtig klassifiziert	PPV	NPV
1. POD	0,65	166 µg/kg/h	62,5 %	54,8 %	56,2 %	23 %	87 %
3. POD	0,65	369 U/l	61,1 %	59,2 %	59,6 %	28 %	86 %

Wie auch die Werte der Regressionsanalyse zur Prognose „Tod oder Retransplantation“ zeigen, kann dieses Modell schlechter die beiden Faktoren Retransplantation oder Tod prognostizieren.

4.6. Lebensqualität vor und 1 Jahr nach Lebertransplantation

4.6.1. Allgemein

Bei der Erhebung der Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation konnten die Ergebnisse von 51 Patienten ausgewertet werden. Von den übrigen 48 Patienten, wobei 18 Patienten im 1 Jahr nach Transplantation retransplantiert wurden oder verstarben, konnten weder beim 1-Jahres Follow-Up noch telefonisch Daten wegen unzureichend ausgefüllter Fragebögen oder Verweigerung ermittelt werden.

Tabelle 18: Übersicht über allgemeine Informationen der teilnehmenden Patienten

Allgemein (Quality of Life)	**Anzahl / Mittelwert / Range**
Total (n=)	51
Männer / Frauen	36 / 15
Häufigste LTx-Diagnose	
- Alkoholische Zirrhose	15
- Hepatitis-C-Zirrhose	14
Alter	55 (29-67)
LiMAx (präoperativ)	127 (4-391)

4.6.2. Soziale und berufliche Situation

Die Ergebnisse aus den Fragen nach sozialer Situation, wie Familienstand und Partnerschaft, sowie beruflichen Veränderungen nach Transplantation sind in den Abbildungen 34, 35 und 36 dargestellt.

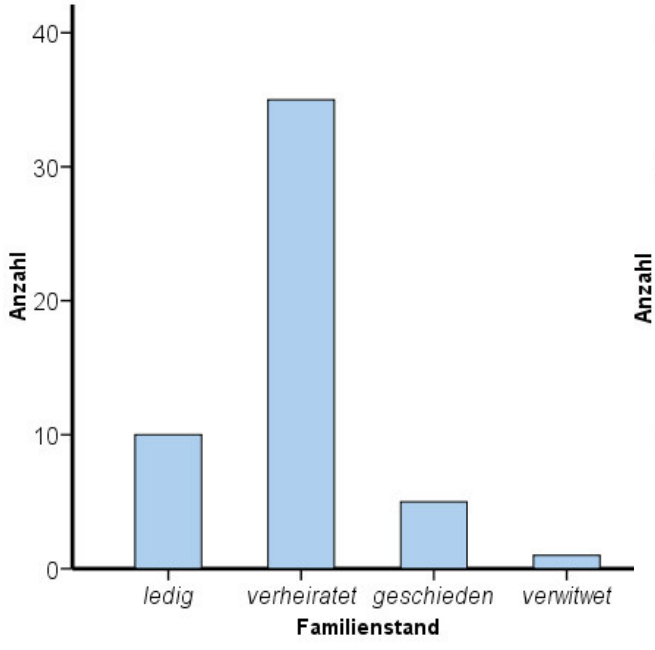


Abbildung 34 : Familienstand (p=0,000)

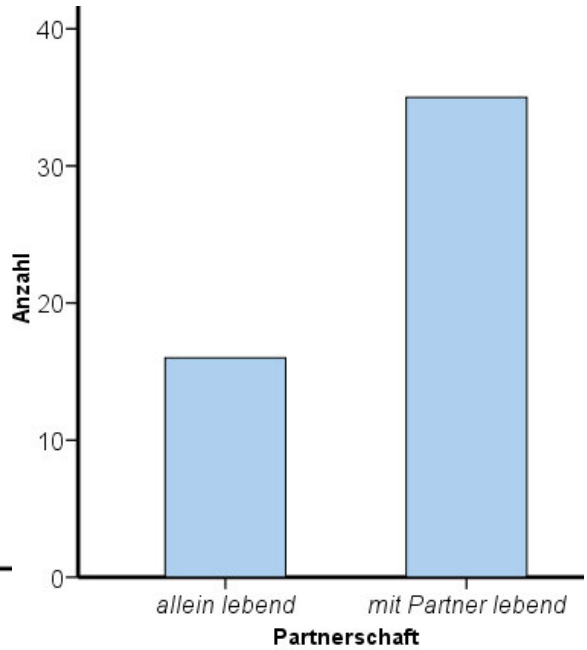


Abbildung 35 : Partnerschaft (p=0,000)

Der Anteil verheirateter Patienten belief sich in der Umfrage auf 69% (35 Patienten, davon 100% mit Partner lebend), der Anteil der Ledigen auf 20% (davon 20% mit Partner lebend). 9,8% der Befragten waren geschieden, von denen sich jedoch 40% in einer Partnerschaft befanden. Insgesamt lebten 69% mit einem Partner zusammen, 31% lebten alleine. Der allgemeine positive Effekt einer Partnerschaft wirkte sich nicht signifikant weder auf die Lebensqualität (Gesamtscore) noch auf die Einzelfaktoren aus (p=0,211, M-W-U-Test). Ebenso hatte der Familienstand keinen Einfluss auf die Lebensqualität (p=0,906, Kruskal-Wallis-Test)

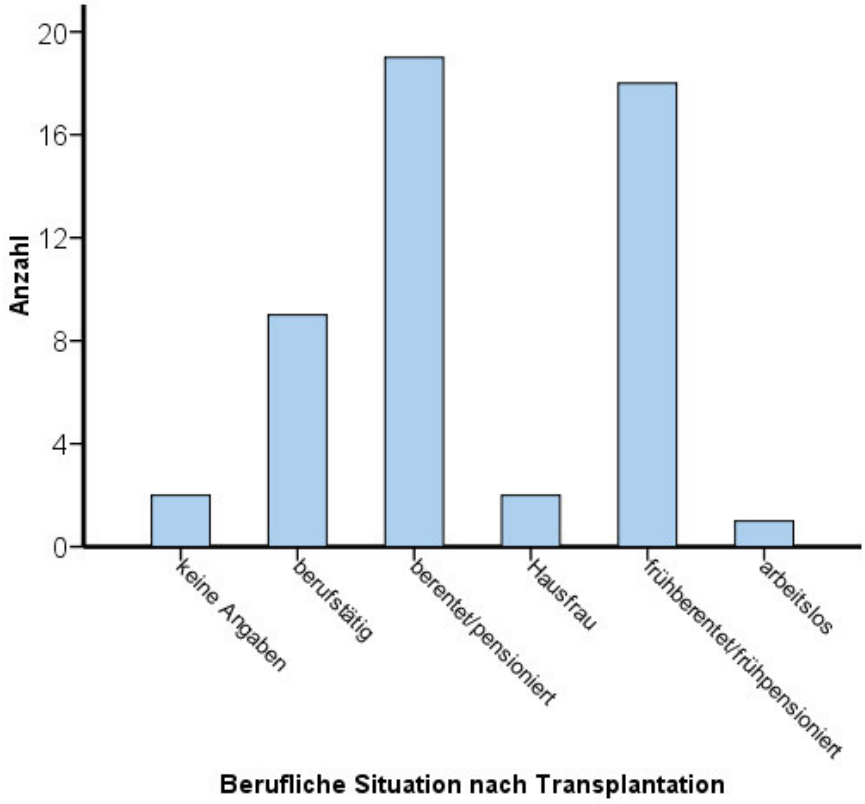


Abbildung 36 : Berufliche Situation (p=0,000)

In der Umfrage nach beruflicher Situation ergaben die Daten der berenteten und vorzeitig berenteten Patienten einen Anteil von 73% (67% der Frauen, 75% der Männer). 18 % der Patienten befanden sich noch im Berufsleben, 2 % waren arbeitslos.

4.6.3. Faktoren der Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation

Die Faktoren der Lebensqualität bestehen aus der körperlichen und sozialen Funktion, der emotionalen Rollenfunktion, dem psychischen Wohlbefinden sowie somatischen Symptomen.

Die **körperliche Funktionsfähigkeit** und **Rollenfunktion** wurde durch Fragen nach Kraft und Kondition zuhause und im Beruf evaluiert. Dabei bestehen (Abb. 37) sichbare Veränderungen vor und nach Lebertransplantation. Der Mittelwert liegt vor LTx bei 2,6 (Median 3; SA±1,1) und nach LTx bei 2,4 (Median 2; SA±0,8). Damit verändert sich die körperliche Einschränkung von mäßig zu wenig (nach LTx).

Bei den Fragen nach **sozialer Funktion** (Abb. 38), die die Abhängigkeit in der Haushaltsführung sowie soziale Aktivitäten beinhalteten, ergaben sich Mittelwerte von 2,2 vor LTx (Median 2; SA±1) und 1,8 (Median 2; SA±0,8) nach LTx. Besondere Beinträchtigungen in der sozialen Funktion ergeben sich somit nach Transplantation nur wenig. Es liegt aber ein signifikanter Unterschied (Wilcoxon-Test, p=0,021) vor und nach LTx vor.

Unter den Einflussfaktor „**somatische Symptome**“ (Abb. 39) fielen die Fragen nach Kurzatmigkeit, allgemeinen Schmerzen, Appetitmangel, Diät, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhoe und Obstipation. Die Mittelwerte vor und nach Transplantation lagen bei 2,5 (Median 2; SA±0,8) und 2,3 (Median 2; SA±0,6).

Die **emotionale Rollenfunktion** (Abb. 40) wurde durch die Fragen nach häufigen Schlafstörungen und Konzentrationsschwächen im Alltag, z.B. beim Zeitung lesen, bestimmt. Vor Transplantation ergab sich ein Mittelwert von 2,5 (Median 3; SA±1,1), nach Transplantation ein MW von 2,3 (Median 2; SA±1). Damit ergibt sich tendenziell eine Verbesserung der emotionalen Funktionseinschränkung (von „mäßig“ zu „wenig“; p=0,067).

Veränderungen im **psychischen Wohlbefinden** (Abb. 41) konnten durch die Fragen nach Reizbarkeit, Anspannung und Niedergeschlagenheit evaluiert werden. Vor LTx ergaben die Daten einen MW von 2,9 (Median 3; SA±0,9), nach LTx einen MW von 2,5 (Median 2; SA±0,8). Daher zeigt sich eine signifikante Verbesserung des psychischen Befindens nach LTx (p=0,012).

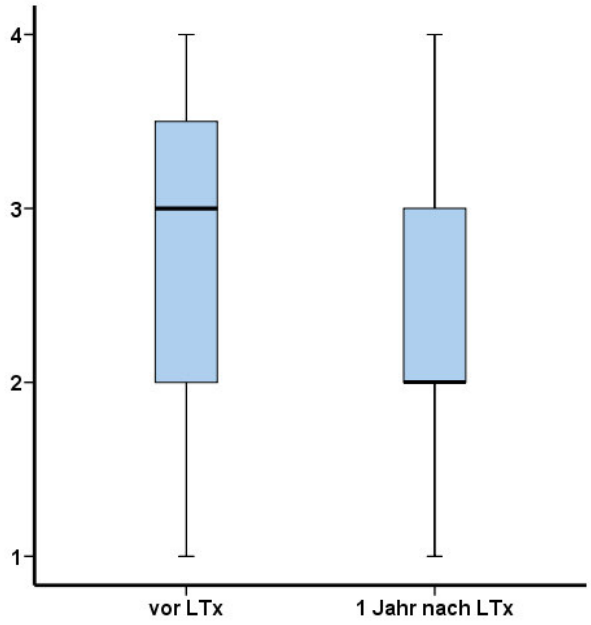


Abbildung 37 : Körperliche Funktion

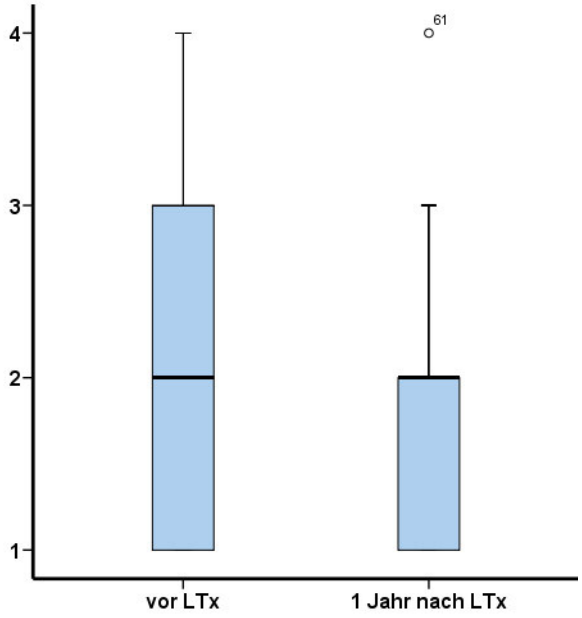


Abbildung 38 : Soziale Funktion

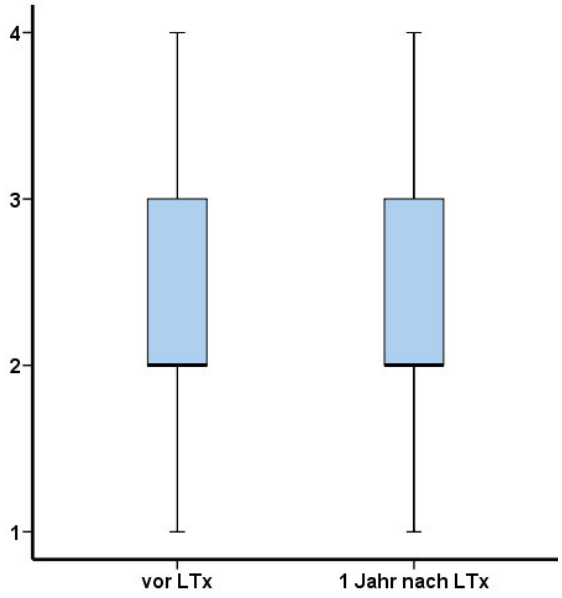


Abbildung 39 : Somatische Symptome

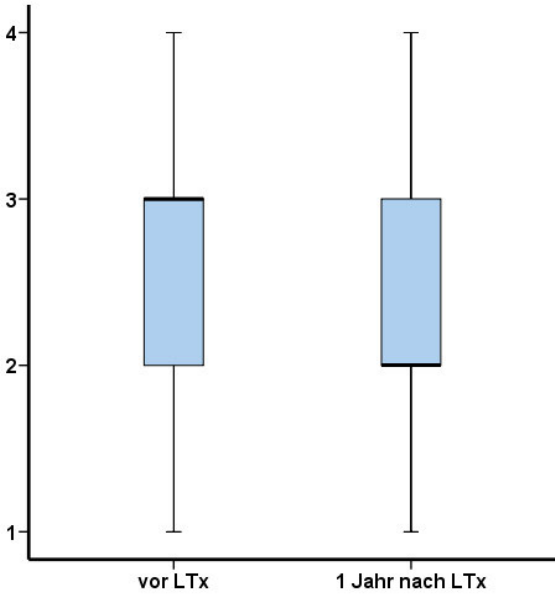


Abbildung 40 : Emotionale Funktion

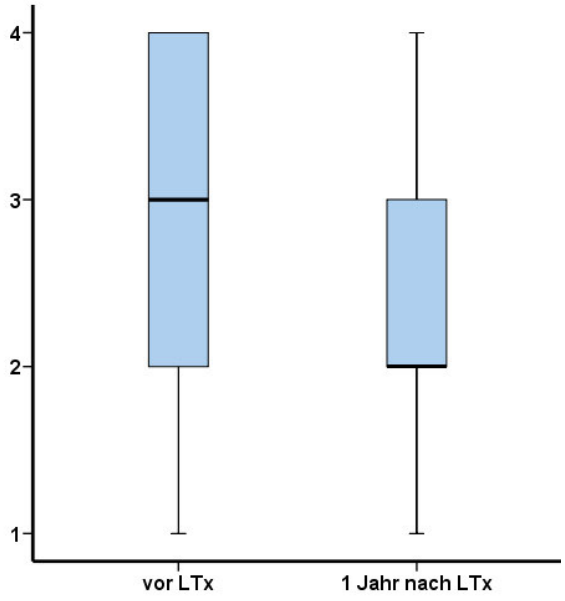
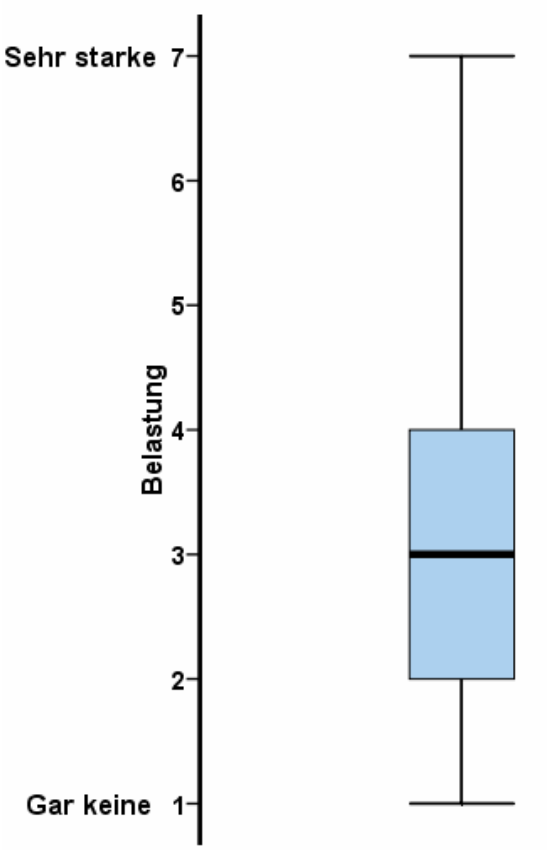


Abbildung 41 : Psychische Funktion

4.6.4. Postoperative Behandlungsbelastung und Gesundheitszuversicht

Die Fragen zur Belastung durch die postoperative Behandlung sowie zur Zuversicht bezüglich Gesundheit in naher Zukunft schlossen die Umfrage nach der Lebensqualität ab. Die Auswertung ergab nicht nur eine geringe postoperative Belastung (MW 3,4, Median 3, SA±1,8) sondern auch eine hohe Zuversicht bezüglich Patientengesundheit (MW 5,6, Median 6, SA±1,6).

Der Test auf Normalverteilung ergab ein hoch signifikantes Ergebnis bzgl. der Gesundheitszuversicht (p=0,000) und ein signifikantes Ergebnis bzgl. Behandlungsbelastung (p=0,009).



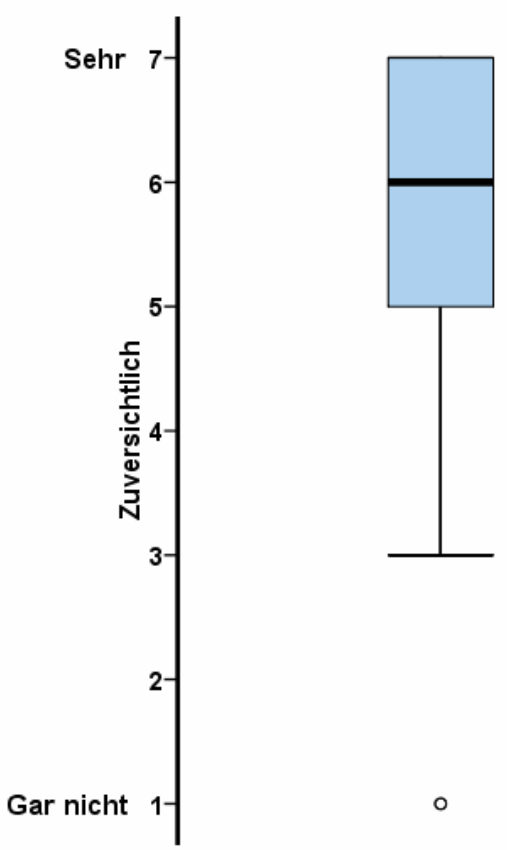


Abbildung 42 : Belastung durch Behandlung ***Abbildung 43 : Zuversicht bzgl. Gesundheit***

Bei der Betrachtung des Aspekts „Aufenthalt“ (in Tagen, in der Klinik) korrelierten die Daten mit der Belastung durch postoperative Behandlung (p=0,007, normalverteilt) (Tab. 19). Ebenso korrelierte die allgemeine Lebensqualität (Daten nicht normalverteilt) positiv mit der Gesundheitszuversicht (p=0,000), negativ mit der Behandlungsbelastung (p=0,000) und dem Aufenthalt in Tagen (p=0,015).

Tabelle 19: Korrelationsanalysen (Aufenthalt, Zuversicht, Belastung, Qol)

		Aufenthalt in Tagen	Zuversicht	Behandlungsbelastung
Aufenthalt in Tagen	Korrelation nach **Pearson**	1	-,098	,376(**)
	Signifikanz (2-seitig)		0,496	**0,007**
	N	99	51	51
Zuversicht	Korrelation nach **Pearson**	-,098	1	-,197
	Signifikanz (2-seitig)	0,496		0,165
	N	51	51	51

			Aufenthalt in Tagen	Zuversicht	Behandlungsbelastung	Lebensqualität nach LTx (Gesamt)
Spearman-Rho	Lebensqualität nach LTx (Gesamt)***	Korrelationskoeffizient	,338(*)	-,538(**)	,507(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	**0,015**	**0,000**	**0,000**	.
		N	51	51	51	51

*** es liegt keine Normalverteilung vor
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).
* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

5. DISKUSSION

5.1. Leberfunktion im Früh- und Langzeitverlauf nach Transplantation unter Betrachtung dynamischer und statischer Testmethoden

Die Lebertransplantation gilt seit 30-40 Jahren als Therapieoption bei terminaler Leberinsuffizienz durch ausgeprägte Tumoren, Gallengangserkrankungen, chronische Viruserkrankungen und seltene Stoffwechselerkrankungen. Da die Leberinsuffizienz akut oder chronisch progredient verläuft, ist es von großer Bedeutung, eine Lebertransplantation rechtzeitig durchzuführen, um kritische und tödliche Verläufe zu vermeiden. Die Analyse der Leberfunktion bzw. Lebersynthesefunktion spielt daher, neben bildgebenden Verfahren (z.B. Sonographie), in der Diagnostik der Organinsuffizienz eine große Rolle.

Seit vielen Jahren werden zur Funktionsanalyse sowohl Surrogatparameter und szintigraphische Untersuchungen als auch die Ergebnisse aus dynamischen Lebertests verglichen und kontrovers diskutiert. Wichtige Punkte der Diskussionen sind die Aussagekraft, Beeinflussbarkeit und Praktikabilität der verschiedenen Tests im klinischen Alltag.

5.1.1. Allgemeine Übersicht über Leberfunktionstests und Bedeutung des LiMAx-Tests

Einen kurzen Überblick über aus der Literatur ausgewählte Tests gibt die unten aufgeführte Tabelle (Tab. 20). Dabei interessant sind der unterschiedliche Wirkmechanismus sowie die Leberspezifität.

Der LiMAx-Test wurde in dieser Studie als neuartiges Messinstrument eingesetzt und mit bereits etablierten Messverfahren verglichen, um Daten und Erfahrungen sowie den Einsatz in der klinischen Routine zu evaluieren. In wenigen Studien, in denen der LiMAx-Test bisher zum Einsatz kam, konnten bereits die positiven Eigenschaften und die Überlegenheit im Vergleich zu anderen Leberfunktionstests (z.B. ICG-Test) dargestellt werden (26, 60-63). Eine wesentliche Eigenschaft des LiMAx-Tests ist die gute Eignung als bedside-Test. Dem Patienten wird lediglich vorher die berechnete Menge Methacetin injiziert und danach die Atemmaske auf dem Gesicht platziert. Der Atemtest stellt sich somit als weniger belastend für den Patienten dar als regelmäßige Laborkontrollen wie z.B. beim MEGX- oder GEK-Test. Die weitere wesentliche Eigenschaft dieses Testverfahrens ist die geringe Beeinflussbarkeit durch äußere Faktoren. Wie unter 3.2. beschrieben wird das Cytochrom P450 $_{1A2}$ nur durch wenige Substanzen (u.a.

Methacetin) induziert. Tabak wird als möglicher Induktor zwar diskutiert, zeigte jedoch im Normalkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des LiMAx-Tests (64). Dennoch wurden die Patienten vor den 6- und 12-Monatsmessungen auf eine 6-stündige Nikotinkarenz hingewiesen.

Tabelle 20: Übersicht Leberfunktionstests

Leberfunktionstest (Messung)	**Substrat**	**UWs***	**Funktionsweise**	**Spezifität****
Mit Farbstoffen				
ICG-Test (pulse-densitometry)	Indocyaningrün	(+)	Transport	++
Mit Metaboliten				
Methacetin-Atemtest / LiMAx (Atemluft)	^{13}C-Methacetin	Keine	CYP $_{1A2}$	+++
Galaktose-Eliminations-Kapazität (GEK) (Blut)	Galactose	(+)	Cytosolisch	+
MEGX-Test (Blut)	Lidocain	+++	Microsomal (CYP $_{1A2, 3A4}$)	+++

(*Unerwünschte Wirkungen; **Leberspezifität)

5.1.2. Entwicklung der Leberfunktion im postoperativen Verlauf anhand dynamischer Testmethoden

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde keiner dieser Tests unter 5.1.1. im klinischen Alltag als Standarddiagnostik bei Lebererkrankungen durchgeführt. Die Probleme dynamischer Leberfunktionstests bestanden bisher in der Ungenauigkeit der Funktionsanalyse, der Unpraktikabiliät und Testdauer, den Nebenwirkungen oder anderen beeinflussenden Fakoren.

Der von Stockmann et al. neuentwickelte Methacetin-Atemtest (LiMAx-Test) wurde neben Surrogatparametern und dem gängigen ICG-Test in dieser Transplant-Studie eingesetzt und die Ergebnisse verglichen. Nach Stockmann bewährte sich der LiMAx-Test bereits mit guten Ergebnissen bei der Funktionsbestimmung leberresezierter Patienten (26, 61). Hier wurde bei

gesunden Patienten sowohl die aktuelle Leberfunktion mittels LiMAx-Test evaluiert als auch das aktuelle Lebervolumen mittels CT-Volumetrie bestimmt. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,94 ($p<0,001$).

In dieser Arbeit zeigte der LiMAx-Test in Abhängigkeit von der Regeneration und metabolischen Funktion der transplantierten Leber eine rasche Normalisierung im Frühverlauf zwischen dem 5. und 10. postoperativen Tag. Die Boxplots 6h und 1 Tag nach Transplantation zeigten kaum Veränderungen. Dies deutet auf eine noch unzureichende metabolische Funktion und damit Cytochromaktivität hin. Ab dem 3. Tag ist eine Verbesserung sichtbar. Die weiteren Messungen wiesen einen recht konstanten Median bis zur 12-Monats-Messung auf. Ähnliche Verlaufsergebnisse konnte Petrolati et al. bis zum 6. Monat nach LTx zeigen (65).

Die Analyse der ICG-Test-Ergebnisse zeigt dagegen eine extrem große Spannweite und viel langsamere Entwicklung zu Normalwerten hin. Bis zum 14. POD deuten die Messergebnisse auf eine geringe Leberfunktion hin. Am 28. Tag wird zwar ein normwertiger Median erreicht, dieser sinkt jedoch nach 6 und 12 Monaten unter den Referenzwert. Nach Levesque et al. ist ein niedriger ICG-Wert postoperativ ein Zeichen für frühe Komplikationen wie z.B. Gallengangsobstruktion oder schlechte Organdurchblutung bei Sepsis oder Thrombose der A. hepatica (66). Die Ergebnisse des LiMAx-Tests widerlegen jedoch eine Funktionsstörung im Langzeitverlauf (67). Einen Grund für den differenten Verlauf könnte eine veränderte Hämodynamik nach LTx darstellen. Skak et al. stellte bereits 1987 dar, dass die Rate der ICG-Extraktion sehr variabel und nicht zur Durchblutungsmessung und damit Funktionsmessung geeignet ist (68). Während das Ergebnis des ICG-Tests von mehreren Parametern z.B. der Transportgeschwindigkeit (50, 69), Hyperbilirubinämie (23, 70) und akuter Cholestase (71) beeinflusst wird, ist die gemessene maximale Leberfunktionskapazität (LiMAx) abhängig von der metabolischen Leberzellleistung, der Funktion des CYP $_{1A2}$ (26). Die Leberzellfunktion ist letztlich jedoch das entscheidene Kriterium zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit der Leber (72).

5.1.3. Entwicklung der Leberfunktion im postoperativen Verlauf anhand statischer Testmethoden

Dargestellt wurde in der Arbeit der Parameterverlauf der Lebersynthese, der Leberentgiftung und Cholestase. Des Weiteren wurden klinisch bedeutsame Faktoren analysiert.

Die Parameter der Lebersynthesefunktion (Albumin, PChE) zeigen fast identische Verläufe. Die Median-Werte liegen bis zum 28. POD unterhalb der Referenzgrenze. Die PChE fällt sogar bis zum 10. Tag weiter unter den Referenzwert ab. Die Bestimmung von Albumin und der Pseudocholinesterase eignet sich nur schlecht zur Evaluierung der aktuellen Leberfunktion, da sich Synthesebeeinträchigungen durch Leberinsuffizienz erst nach verzögertem Abbau dieser zeigen (Halbwertszeit (HWZ) Albumin: ~19 Tage, PChE: ~10 Tage). Baruque et al. bezeichneten unter anderem Albumin als einen Funktionsfaktor, der erniedrigt nur die „endpoint hepatocellular damage“ widerspiegelt (73). Bei einer irreversiblen Leberschädigung wird durch die Hepatozyten weniger Albumin synthetisiert. Dadurch steht Albumin als Transporter und wichtiger Bestandteil zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes nur in geringer Menge folglich zur Verfügung. In diesem Stadium muss Humanalbumin substituiert werden, um ein Kreislaufversagen zu verhindern.

Die INR dagegen normalisiert sich zwischen dem 1. und 3. Tag und entspricht damit den Ergebnissen und dem konstanten Langzeitverlauf des LiMAx-Tests.

Auch das gemessene Gesamtbilirubin eignet sich mit einer HWZ von 18 Tagen nur schlecht für die Bestimmung der aktuellen Leberfunktion. Die Analyse zeigte zwischen dem 14. und 28. POD eine Normalisierung, die im Median bis 1 Jahr nach LTx anhält. Die große Spannweite der Werte bis zum 14. POD zeigt eine hohe Variabilität im Verlauf.

Bei der Beurteilung der zusätzlich bestimmten Routineparamter wie AST und GLDH ist eine Normalisierung frühestens zwischen dem 5. und 10. Messtag sichtbar. Da AST sowohl bei Leberzellschädigungen als auch bei Cholestase und Cholangitiden erhöht ist, eignet sich dieser leberunspezifische Laborwert nur bedingt zur Diagnostik. Der Verlauf der GLDH sollte im Kontext dazu betrachtet werden. Da die GLDH besonders bei schwerer Leberschädigung erhöht ist, sollte eine Erhöhung nach 6h und am 1. POD (mit großer Spannweite) kritisch beurteilt werden.

Die Analyse und Verlaufsbeobachtung der o.g. Laborwerte sind zwar weiterhin obligater Bestandteil der Nachsorge. Jedoch sind viele Blutparameter bereits vor Lebertransplantation so stark erhöht, dass die Auswertung nach Transplantation aufgrund der langen Halbwertszeiten schwer fällt. Dies wird in einem Review von Afolabi et al. bestätigt (74). Eine exakte Beurteilung der aktuellen Leberfunktion anhand des MELD bzw. Child-Pugh-Scores ist daher nicht möglich. Durch die Trägheit der Veränderung zeigt sich also lediglich eine Tendenz. Der Vorteil der dynamischen, quantitativen Funktionstests ist die Bestimmung der aktuellen

Funktionskapazität. Mit ^{13}C-Methacetin und dessen niedriger hepatischer Extraktionsrate kann die momentane Enzymreserve zeitnah dargestellt werden (73). Der ICG-Test liefert in dieser Arbeit zwar interessante Ergebnisse, wobei der Jahresverlauf der Laborwerte und des LiMAx-Tests jedoch dessen dargestellte erniedrigte Werte hinsichtlich Leberfunktion widerlegen. Der ICG-Test ist somit für die Beurteilung der Leberfunktion eher ungeeignet.

5.2. Initiale postoperativ gemessene Leberfunktion und Bedeutung für das weitere Organ- und Patientenüberleben und den klinischen Verlauf

Die Auswertung der Ergebnisse aus den Funktionstests im Jahresverlauf gab Anlass zu weiteren Untersuchungen der Praktikabilität und Aussagekraft des neuartigen LiMAx-Tests. Dabei wurde aufbauend auf den analysierten Daten ein Funktionspfad konstruiert (siehe Clinical Pathway (Abb. 20),(60)), der die Patienten anhand der initial gemessenen LiMAx-Werte nach einem Algorithmus in Funktionsgruppen einteilen sollte. Während Stockmann et al. das Kollektiv in 3 Funktionsgruppen unterteilten, wurde dies in dieser Arbeit durch eine 4. Gruppe ergänzt. Die Einteilungsgrenzen in Primary-Non-Function und Initial-Poor-Function wurden übernommen, die Gruppe Initial-Good-Function und Initial-Regular-Function neu definiert. Zweck dieser Einteilung war es, die Jahresverläufe in den Funktionsgruppen zu betrachten, und kritische Patienten möglichst früh zu erkennen. Anstoß für diesen Funktionspfad gaben ähnliche Untersuchungen, in denen das Patientenkollektiv nach klassischen Surrogatparametern aufgeteilt wurde (75-79). Allerdings konnte in diesen Studien anhand der Laborwerte erst nach 3 Tagen eine Leberdysfunktion diagnostiziert werden, was die Anzahl hilfreicher Therpieoptionen bei früher postoperativer Leberinsuffizienz möglicherweise verringert (80).

5.2.1. Einteilung nach Funktionsgruppen anhand des früh postoperativ gemessenen LiMAx-Wertes

Die Kruskal-Wallis-Tests zur Überprüfung eines Unterschieds zwischen den Gruppen zeigten bei der Betrachtung des LiMAx-Tests bis zum 28. Tag ein signifikantes Ergebnis. Im 6. und 12. Monat konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dies ist möglicherweise durch die bis dato niedrigere Fallzahl durch Retransplantation oder Tod bedingt.

Auch die graphische Darstellung und Analyse der ICG-Test-Werte zeigt signifikante Unterschiede im Jahresverlauf. Jedoch zeigen sich hier nur bis zum 10. POD klare

Gruppenunterschiede. Die Einteilung nach dem initialen LiMAx ist also für den ICG-Verlauf nur bis dahin möglich.

Die Laborwerte zeigen leider nur begrenzt Unterschiede zwischen den Gruppen. Während der Bilirubinverlauf an 5 Messtagen deutliche Gruppenunterschiede zeigt, sind es bei Albumin insgesamt nur 2. Auch im INR- und Kreatinin-Verlauf sind deutliche Differenzen sichtbar (1.-4. Tag). Lock et al. stellten fest, dass der postoperative Bilirubinwert stark vom präoperativen Wert beeinflusst wird und erst zwischen dem 3. und 5. Tag ein Leberversagen vorhersagen kann (62). Des Weiteren wird die INR zum einen durch die postoperative Gabe von Gerinnungsfaktoren bei kritischen Patienten und zum anderen durch eine potentiell auftretende, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) beeinflusst.

Die AST zeigt im Funktionsverlauf zwar eine recht homogene Entwicklung, ist aber nur an 3 Messtagen in den Gruppen signifikant verschieden. Die Aspartat-Aminotransferase wurde u.a. bei Nanashima et al. als einziger Scoringparameter für eine Leberdysfunktion verwendet. Dabei war die Höhe des Serumlevels innerhalb von 72 Stunden für die Leberfunktion entscheidend (81). Sowohl Rosen et al. als auch Lock et al. kamen zu dem Entschluss, dass hohe AST-Serumlevel (über 5000 U/l) nur bis zu 40% das Patientenüberleben beeinflussen (62, 82).

Außer bei Albumin zeigen alle betrachteten Tests am 1. POD einen signifikanten Gruppenunterschied.

5.2.2. Retransplantationsraten sowie die Prognose des Organ- und Patientenüberlebens in den Funktionsgruppen (Initialfunktion)

In den Untersuchungen zum Organ- und Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Inititalfunktion wurde der initiale LiMAx-Wert als Prognose-Faktor analysiert.

Das Kapitel 4.4.1 stellt das Patientenüberleben bis 1 Jahr nach Transplantation in Abhängigkeit von der initialen Gruppeneinteilung dar. Postoperativ wurden 3 Patienten in die Gruppe PNF (Primary Non Function) eingeteilt. Während des klinischen Aufenthalts wurden die Patienten dieser Gruppe Retransplantations-pflichtig. Im Vergleich dazu überlebten alle 9 Patienten aus der Gruppe IRF (Initial Regular Function) im Jahresverlauf. Insgesamt überlebten 91% aller in die Studie eingeschlossenen Patienten (n=99). Das Patientenüberleben in den 4 Funktionsgruppen stellt sich jedoch als nicht signifikant (p=0,390) unterschiedlich dar aufgrund multifaktoriell bedingter Todesursachen. Die hier ermittelten Überlebensraten entsprechen circa

den durchschnittlichen, international erhobenen Überlebensraten für das erste Jahr nach Lebertransplantation (83).

Die Untersuchung der Gruppen auf die Retransplantationsrate hin veranschaulicht Kapitel 4.4.2. Wie Kapitel 4.4.1 bereits zeigt, wurden 3 Patienten aus der Gruppe PNF retransplantiert. In der Gruppe IRF waren aufgrund der guten Leberfunktion keine Retransplantionen nötig. Auch hier ergab sich ein Gesamtorganüberleben von 91%. Die Gruppeneinteilung zeigte einen deutlich signifikanten Unterschied bezüglich Retransplantationen (p=0,000) bei Einschluss der PNF-Gruppe. Da aus der PNF-Gruppe jedoch alle im Jahresverlauf retransplantiert wurden, wurde zur besseren Beurteilbarkeit PNF ausgeschlossen. Unter den im 2. Schritt analysierten Funktionsgruppen ergeben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede (p=0,251). Auch der paarweise Vergleich unter den Funktionsgruppen zeigte keine Unterschiede im Jahresverlauf.

Diese Untersuchungen verdeutlichen die hohe Bedeutung der initialen Leberfunktion in Hinsicht auf das weitere Organ- bzw. Patientenüberleben. Der direkt postoperativ ermittelte LiMAx sowie die Einteilung in Funktionsgruppen kommen demnach als Prognoseinstrument nur bei Einschluss von PNF in Frage, besonders in Bezug auf eine möglicherweise notwendige Retransplantation. Allerdings konnte die Arbeit von Stockmann et al. 2010 nachweisen, dass sogar die IPF-Subgruppe mit einer deutlich erhöhten Morbidität und dem höheren Einsatz von Interventionen wie Hämodialyse einhergeht (60).

Als besonders interessant für den Langzeitverlauf stellt sich die PNF-Gruppe heraus. Chen et al. konnten in einer aktuellen Studie darstellen, das besonders der Zustand PNF und IPF eine hohe Mortalitäts- sowie eine hohe Transplantationsrate impliziert (84). In dieser Arbeit konnte für PNF (3 Patienten) eine 100%-Transplantationswahrscheinlichkeit bei einem 1-Jahres-Überleben von 66,7% (nach ReTx) aufgezeigt werden.

Zusammenfassend kann mit Hilfe der Gruppeneinteilung zwar eine differenziertere Darstellung der unterschiedlichen Leberfunktionen vorgenommen und im Jahresverlauf betrachtet werden. Ob eine Unterteilung in 4 Funktionsgruppen jedoch sinnvoll ist, bleibt aufgrund der nicht signifikanten Unterschiede zu diskutieren. Wie auch Stockmann et al bereits herausstellten, ist besonders PNF hinsichtlich züger Intervention von klinischer Relevanz (60).

5.3. Dynamische und statische Funktionstests als Prognosekriterien für den Früh- und Langzeitverlauf

Seit langem wird klinisch nach einem relevanten Prognosekriterium gesucht, das möglichst früh ein Organversagen und damit die Indikation zur Retransplantation anzeigt. Viele Laborparameter zeigen erst nach Stunden oder Tagen laborchemische Veränderungen. Daher ist die Suche nach einem schnellen, klinisch praktikablen Instrument von großer Bedeutung.

Die Analysen zur Suche nach einem geeigneten Prognoseinstrument wurden mittels multipler logistischer Regressionsanalysen durchgeführt.

Hinsichtlich der Prognose Retransplantation zeigen die Ergebnisse (Tab. 14), dass der LiMAx-Test besonders in der Frühphase (1. POD) nach Transplantation eine mögliche Retransplantation voraussagen kann (p=0,035). Damit ist er den übrigen Testverfahren (ICG-Test und Laborparameter) überlegen. Am 3. POD hingegen ist die INR (p=0,001) prognostisch relevant. Auch bei dieser Analyse muss die Aussagekraft des INR kritisch betrachtet werden. Aufgrund der oft schlechten Gerinnung im Frühstadium nach LTx wird die Substitution von Gerinnungsfaktoren notwendig (62). Dies bewirkt einen Abfall der INR (bis in Normbereiche) und kann daher möglicherweise zu einer Fehlinterpretation führen. Damit ist der LiMAx-Test am 1. Tag nach Lebertransplantation das einzige, aussagekräftige und zeitnahe Messverfahren bezüglich der Prognose einer Retransplantation.

Die Untersuchungen hinsichtlich Prognose einer Retransplantation oder eines Versterbens (Tab. 15) veranschaulichen ebenfalls den hohen Stellenwert des LiMAx-Tests. Am 1. POD stellt der LiMAx den Test mit dem niedrigsten p-Wert dar, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied zu den anderen eingeschlossenen Leberfunktionstests. Die AST zeigt am 3. POD jedoch einen signifikanten Unterschied (p=0,048).. Wie bereits erwähnt veranschaulicht dies, die nur langsamen, Stunden bis Tage andauernden Parameterveränderungen im Blut.

Die ROC-Analysen zwecks Prognoseeignung dieses Modells zeigten ähnlich Ergebnisse wie durch Lock et al bereits dargestellt (62).

In Abhängigkeit von der AUROC kann eine Retransplantation zum Zeitpunkt 1. POD (LiMAx) und am 3.POD (INR) am besten prognostiziert werden. Der kritische Schwellenwert (Tab. 16 und 17) zeigt den Wert der am jeweiligen Tag analysierten, signifikantesten Variable auf. Liegen Messwerte über (PPV) oder unter (NPV) diesem Schwellenwert, so sinkt bzw. steigt die Wahrscheinlichkeit einer Retransplantation. Umgekehrt ist die Wahrscheinlichkeit einer Retransplantation bei sinkender INR am geringsten. Sollte 1 Tag nach Transplantation ein

LiMAx-Wert von >110 µg/kg/h gemessen werden, so besteht ein 6%-iges Risiko retransplantiert (NPV 94%) zu werden.

Am besten klassifiziert wurden die Patienten am 3. POD mit 83,1%. Der Anstieg der Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bei Annäherung an die Retransplantation (z.B. 5. POD) veranschaulicht erneut, dass der LiMAx besonders in der Frühphase nach Transplantation (6h und 1. POD) eine Prognose über eine mögliche Retransplantation geben kann, die INR erst am 3. POD.

Andere Ergebnisse wurden bei der Frage nach Prognose Versterben oder Retransplantation erzielt. Die kritischen Schwellenwerte liegen für den LiMAx deutlich höher (166 µg/kg/h) als bei alleiniger Betrachtung einer möglichen Retransplantation. Hier kann trotzdem nach 1 Tag mit 87% Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden, dass der Patient weder verstirbt noch retransplantiert werden muss.

5.3.1. Welcher Test eignet sich zur frühen aussagekräftigen Funktionsmessung?

Zusammenfassend kann bei Betrachtung der Prognosekraft dieses Modells festgestellt werden, dass besonders die initiale Leberfunktion für das weitere Organüberleben im 1. Jahr ausschlaggebend ist. Die höchste Bedeutung hat dabei der LiMAx-Test, dessen 1.POD-Wert eine aktuelle Aussage über die Organfunktion und eine mögliche Retransplantation machen kann.

Deschenes et al. fassen in einem aktuellen Artikel zusammen, dass besonders der frühen Transplantat-Dysfunktion eine hohe Bedeutung zukommt und Laborparameter (z.B. AST) und Scoring-Systeme bisher keine überzeugenden und zeitnahen Aussagen über die Prognose machen konnten (72). Hierbei wird jedoch kein Bezug auf dynamische Testmethoden, insbesondere den LiMAx, genommen. Der „Donor Risk Index“ von Feng et al. soll bereits vor Transplantation anhand von 7 Charakteristika des Spenders ein mögliches Leberversagen im Empfänger prognostizieren können. Dabei wird jedoch nicht die Leberzellfunktion an sich beurteilt, sondern lediglich Bezug auf Alter des Spenders, Spende nach Herztod und Leberteilresektionen genommen (85). Das entscheidende Kriterium zur Beurteilung einer Leberdysfunktion ist aber die Leberzellaktivität bzw. die metabolische Funktion.

Die kombinierte Untersuchung hinsichtlich Prognose Tod und/oder Retransplantation wird deutlich durch die Todesfälle z.B. aufgrund eines Multiorganversagens oder anderer systemischer Komplikationen nach Transplantation beeinflusst. Somit ist hier die Prognosekraft

deutlich schlechter, wobei auch hier der LiMAx-Test als Kriterium nach dem 1. POD (AUROC 0,65) den anderen Testverfahren, jedoch nicht-signifikant, überlegen scheint.

5.4. Einfluss der Transplantation auf die Lebensqualität und deren Einzelfaktoren

Obwohl die Lebertransplantation in den großen Transplantationszentren mittlerweile zu einem Routineeingriff geworden ist, ist die Untersuchung der Ergebnisqualität ein wichtiges Kriterium für die Weiterentwicklung von Operationsmethoden und der postoperativen Nachsorge. Nicht nur Funktionstestungen mittels Laborparameter oder z.B. LiMAx sondern auch die subjektive Beurteilung der Lebensqualität vor und nach Transplantation können diese Qualität sichern. Obwohl Lebertransplantationen täglich in Deutschland komplikationslos durchgeführt werden, zeigt dieser Eingriff eine nicht unbedeutende Mortalitätsrate. Überlebensraten von ca. 91% im ersten Jahr bis hin zu 65% nach 10 Jahren (nach LTx) (83, 86) zeigen jedoch ein hohes Maß an Qualität der perioperativen Versorgung, der Nachsorge und der individuellen immunsuppressiven Therapie.

Die Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation wurde in dieser Arbeit anhand von 30 Fragen zur sozialen, emotionalen, psychischen und körperlichen Funktion, zu der Behandlungsbelastung nach Transplantation sowie der Zuversicht auf Gesundheit ermittelt und analysiert.

Ein sehr hohe Bedeutung und Aussagekraft über die Qualität des stationären Aufenthalts und der postoperativen Nachsorge hatte die Frage nach psychischer und körperlicher Belastung durch die Behandlung. Dabei ergab sich bei Normalverteilung ein Mittelwert von 3 auf einer Skala von 1(gar keine) bis 7 (sehr starke Belastung). Die Korrelation der Belastung zu dem klinischen Aufenthalt (in Tagen) ergab ein signifikantes Ergebnis (p=0,007). Erklären kann man dies anhand der körperlichen postoperativen Belastung durch Intensivaufenthalte sowie unvorhergesehene Komplikationen. Auch die psychische Belastung durch z.B. Immobilität bei abdominellen Schmerzen kann Einfluss auf dieses Ergebnis haben.

Die Gesundheitszuversicht nach der Transplantation war im Mittel bei 6 (Skala 1 (gar nicht) bis 7 (sehr)). Es zeigt möglicherweise die gute Akzeptanz der Spenderleber sowie neu gewonnene Lebensqualität. Ein Faktor der deutlich positiven Zuversicht kann unter anderem auch der

Familienstand sein. Demnach waren 69% in einer Partnerschaft (68% verheiratet, 20% ledig mit Partner). Die Allgemeine Lebensqualität zeigte sich nicht normalverteilt. Jedoch korrelierte diese mit der Gesundheitszuversicht signifikant (p=0,000). Zu gleichem Ergebnis kam die Korrelationsanalyse der Lebensqualität mit der Belastung durch die klinische und postoerative Behandlung (p=0,000).

Eine nicht signifikante Korrelation ergab die allgemeine präoperative Lebensqualität mit dem präoperativ bestimmten Child-Pugh-Score und dem MELD.

Die oben erwähnten Teilfaktoren der Lebensqualität wie die Behandlungsbelastung und die Zuversicht auf zukünftige Gesundheit sind daher mitentscheidend für die Qualität eines Transplantationszentrums und aussagekräftig in Bezug auf die Patientenzufriedenheit.

Im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit zeigte sich im Jahresverlauf eine Abnahme der körperlichen Einschränkung im Vergleich zur präoperativen Verfassung. Erklären lässt sich dieses Ergebnis durch die körperliche Belastung bei Leberinsuffizienz mit systemischen Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit, arterieller Hypertonus durch schleichende Niereninsuffizienz und z.B. Diabetes mellitus durch Störungen im Stoffwechsel. Nach Transplantation ergibt sich trotz stationärer Belastung, z.B. durch Komplikationen, ein positiver Effekt durch die Spenderleber auf den Kreislauf und das Wohlbefinden. Laba et al. stellte in einer Studie an 123 Patienten fest, dass die Lebertransplantation nach schwerer Lebererkrankung die Lebensqualität deutlich verbesserte (87). Gotardo et al. (2008) konnten in einer Studie nachweisen, dass sich ein höheres Alter (>50), Tumorrezidive oder Virusreinfektionen negativ auf die Lebensqualität auswirken (88).

Ein signifikantes Ergebnis bezüglich Einschränkungen in sozialen Aktivitäten und allgmeiner Haushaltsführung ergab der Vergleich prä- und postoperativ (p=0,021). Eine Verbesserung der körperlichen Funktion kann also auch zu einer Förderung bzw. Beibehaltung sozialer Anbindungen führen. Kein signifikantes Ergebnis ergab jedoch der Vergleich der prä- und postoperativen somatischen Symptome wie Schmerzen, Appetitmangel sowie Übelkeit und Erbrechen (präoperativ MW 2,5, postoperativ 2,3; Skala 1-4). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die somatischen Symptome prä- und postoperativ unterschiedlicher Genese sein können. Die präoperativen allgemeinen Symptome sind durch die progrediente Leberinsuffizienz bedingt, postoperativ verursachen die Immunsuppression und die eventuellen Anzeichen einer Abstoßungsreaktion die o.g. Allgemeinsymptome.

Bei der Erfragung nach dem psychischen Wohlbefinden gaben die Patienten eine signifikante Verbesserung (p=0,012) in Bezug auf z.B. Reizbarkeit und innerlicher Anspannung an.

Ein signifikanter positiver Effekt bei bestehenden Schlafstörungen oder Konzentrationsschwächen konnte prä- und postoperativ nicht festgestellt werden (p=0,067). Die Gründe hierfür sind multifaktoriell und können familiärer, sozialer oder gesundheitlicher Herkunft sein.

Im Hinblick auf die dennoch geringe körperliche und psychische Belastung durch die Lebertransplantation sowie die hohe Zuversicht bezüglich weiterer Gesundheit verbessert sich die Lebensqualität der Patienten sichtbar. Die Metaanalyse von Bravata et al. konnte im Langzeitverlauf zeigen, dass sich die Lebertransplantation als Therapie und als Steigerung der Lebensqualität im Vergleich zu vorher bewährt (89).

Zusammenfassend kann eine initial gute Prognose nicht nur eine gute Organfunktion sondern auch eine bessere Lebensqualität durch geringere Komplikationen wie Abstoßungsreaktionen oder eine erneute Leberinsuffizienz versprechen. Je geringer die Anzahl der postoperativen Komplikationen, desto geringer die Anzahl der Krankenhaustage. Die Länge des Krankenhausaufenthaltes hat einen bedeutenden Einfluss auf die subjektiv empfundene Belastung durch diesen Eingriff und somit auf die gesamte Lebensqualität. Weiter konnte gezeigt werden, dass die Zuversicht auf zukünftige Gesundheit signifikant positiv mit der allgemeinen Lebensqualität korreliert. Die Belastung durch postoperative Probleme andererseits korreliert signifikant negativ mit der Lebensqualität. Ein körperliches und psychisches Wohlbefinden ist für die Lebensqualität ein Hauptkriterium. Deutlich signifikante Unterschiede konnten in diesen Analysen besonders beim psychischen Befinden dargestellt werden. Die allgemeine Lebensqualität, insbesondere das psychische Wohlbefunden, ist daher ein entscheidender Einflussfaktor im Hinblick auf die Genesung eines Patienten nach Lebertransplantation.

5.5. Fazit und Ausblick

Ziel dieser Studie war es, neben einer prospektiven Follow-Up-Studie bezüglich Leberfunktion, retrospektiv die Lebensqualität der Patienten nach Transplantation zu erfassen. Nicht nur die objektive Darstellung der Transplantatfunktion mittels dynamischer und statischer Funktionstestungen sondern auch die subjektive Einschätzung der Lebensqualität vor und nach Lebertransplantation war hier von besonderem Interesse.

Diese Arbeit soll nicht nur die guten Eigenschaften dynamischer Testverfahren (z.B. LiMAx-Test) hinsichtlich Aussagekraft verdeutlichen. Als bedside-Test und Prognostikkriterium eignet sich der LiMAx-Test besonders am 1. Tag nach Transplantation, der wichtigste Zeitpunkt postoperativ bezüglich Organfunktion. Die Einteilung in unterschiedliche Funktionsgruppen, die demnach auch eine langfristige Prognose bezüglich Organfunktion darstellen könnten, sollte jedoch in weiteren Untersuchungen geprüft werden. Die Primary-Non-Function (PNF) zeigt in dieser Arbeit, wie auch in der Literatur beschrieben, einen vorhersehbaren, infausten Verlauf. Mittels regelmäßiger LiMAx-Verlaufskontrollen kann jedoch postoperativ zu jedem Zeitpunkt die aktuelle Leberzellfunktion gemessen und damit zeitnah interveniert werden im Sinne der Planung einer Retransplantation.

Die in der Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität teilweise signifikanten Korrelationen deuten darauf hin, dass etablierte Operationstechniken, perioperative Leberfunktionskontrollen sowie gut koordinierte Follow-Up-Untersuchungen die Lebensqualität der Patienten verbessern können. Das Ziel unserer ärztlichen Tätigkeit sollte daher nicht nur das Organ- und das Gesamtüberleben sondern insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität unserer Patienten sein.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Groth CG. Forty years of liver transplantation: personal recollections. Transplant Proc 2008;40:1127-1129.

2. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet 1979;2:1033-1036.

3. Jachertz N. Organtransplantation - Gewagte Entscheidung. Dtsch Arztebl 2009; 106: A-1294/B-1102/C-1074

4. Calne RY, White DJ. The use of cyclosporin A in clinical organ grafting. Ann Surg 1982;196:330-337.

5. Calne RY. Organ transplantation: from laboratory to clinic. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;291:1751-1754.

6. Verdonk RC, van den Berg AP, Slooff MJ, Porte RJ, Haagsma EB. Liver transplantation: an update. Neth J Med 2007;65:372-380.

7. Starzl TE. History of clinical transplantation. World J Surg 2000;24:759-782.

8. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. Ann Surg 1994;219:426-434.

9. Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Descorps Declere A, Saliba F, Samuel D. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. Br J Surg 1989;76:722-724.

10. Broelsch CE, Emond JC, Whitington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. Ann Surg 1990;212:368-375; discussion 375-367.

11. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. Hepatology 2001;33:1073-1079.

12. Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. Transpl Int 2008;21:234-246.

13. Seehofer D, Schoning W, Neuhaus P. [Deceased donor liver transplantation]. Chirurg;84:391-397.

14. Neuhaus P, Pfitzmann, R. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation. 2. Aufl. Bremen: Uni-Med Verlag AG; 2005.

15. Greten H. Innere Medizin. 12. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.

16. Weismuller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. Scand J Gastroenterol 2008;43:736-746.

17. Pfitzmann R, Neuhaus P, Hetzer R. Organtransplantation - Transplantation thorakaler und abdomineller Organe. Berlin: de Gruyter; 2001.

18. Torres-Quevedo R, Moya-Herraiz A, San Juan F, Lopez-Andujar R, Montalva E, Pareja E, De Juan M, et al. Indications for and results of liver retransplantation. Transplant Proc 2009;41:1016-1017.

19. Calmus Y. [Liver transplantation for cancer]. Rev Prat 2008;58:1745-1748.

20. Weiss KH, Gotthardt D, Schmidt J, Schemmer P, Encke J, Riediger C, Stremmel W, et al. Liver transplantation for metabolic liver diseases in adults: indications and outcome. Nephrol Dial Transplant 2007;22 Suppl 8:viii9-viii12.

21. Botta F GE, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. Gut. 2003;52(1): 134-139.

22. Saab S, Wang V, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Farmer DG, Yersiz H, et al. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:473-476.

23. Paumgartner G. The handling of indocyanine green by the liver. Schweiz Med Wochenschr 1975;105:1-30.

24. Klatt S, Taut C, Mayer D, Adler G, Beckh K. Evaluation of the 13C-methacetin breath test for quantitative liver function testing. Z Gastroenterol 1997;35:609-614.

25. Pfaffenbach B, Gotze O, Szymanski C, Hagemann D, Adamek RJ. [The 13C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis]. Dtsch Med Wochenschr 1998;123:1467-1471.

26. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. Ann Surg 2009;250:119-125.

27. Nebert DW, Adesnik M, Coon MJ, Estabrook RW, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Gunsalus IC, et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. DNA 1987;6:1-11.

28. Garfinkel D. Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions. Arch Biochem Biophys 1958;77:493-509.

29. Klingenberg M. Pigments of rat liver microsomes. Arch Biochem Biophys 1958;75:376-386.

30. Hasler J, Estabrook RW, Murray M, Pikuleva I. Human Cytochromes P450. Molecular Aspects of Medicine 1999;20, 1-137.

31. Stier A. Lipid structure and drug metabolizing enzymes. Biochem Pharmacol 1976;25:109-113.

32. Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G. Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. Acta Psychiatr Scand Suppl 1997;391:14-21.

33. Monier S, Van Luc P, Kreibich G, Sabatini DD, Adesnik M. Signals for the incorporation and orientation of cytochrome P450 in the endoplasmic reticulum membrane. J Cell Biol 1988;107:457-470.

34. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? Clin Genet 1999;56:247-258.

35. Tyndale RF, Sunahara R, Inaba T, Kalow W, Gonzalez FJ, Niznik HB. Neuronal cytochrome P450IID1 (debrisoquine/sparteine-type): potent inhibition of activity by (-)-cocaine and nucleotide sequence identity to human hepatic P450 gene CYP2D6. Mol Pharmacol 1991;40:63-68.

36. Guidice JM, Marez D, Sabbagh N, Legrand-Andreoletti M, Spire C, Alcaide E, Lafitte JJ, et al. Evidence for CYP2D6 expression in human lung. Biochem Biophys Res Commun 1997;241:79-85.

37. Boobis AR, Brodie MJ, Kahn GC, Fletcher DR, Saunders JH, Davies DS. Monooxygenase activity of human liver in microsomal fractions of needle biopsy specimens. Br J Clin Pharmacol 1980;9:11-19.

38. George J, Murray M, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. Hepatology 1995;21:120-128.

39. Jara M, Bednarsch J, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Stockmann M. [Enhancing safety in liver surgery using a new diagnostic tool for evaluation of actual liver function capacity - The LiMAx test]. Dtsch Med Wochenschr;139:387-391.

40. Krumbiegel P, Teichmann B, Boehm G. [15N]methacetin urine test: a method to study the development of hepatic detoxification capacity. Eur J Pediatr 1990;149:393-395.

41. Swart GR, van den Berg JW. 13C breath test in gastroenterological practice. Scand J Gastroenterol Suppl 1998;225:13-18.

42. Ghoos Y, Geypens B, Rutgeerts P. 13CO2 breath tests and stable isotopes for investigating gastrointestinal functions. Acta Gastroenterol Belg 2000;63:325-327.

43. Ghoos Y, Geypens B, Rutgeerts P. Stable isotopes and 13CO2 breath tests for investigating gastrointestinal functions. Food Nutr Bull 2002;23:166-168.

44. Braden B, Haisch M, Duan LP, Lembcke B, Caspary WF, Hering P. Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of 13CO2/12CO2-abundance in breath samples with a new isotope selective-nondispersive infrared spectrometer. Z Gastroenterol 1994;32:675-678.

45. Adamek RJ, Goetze O, Boedeker C, Pfaffenbach B, Luypaerts A, Geypens B. 13C-methacetin breath test: isotope-selective nondispersive infrared spectrometry in comparison to isotope ratio mass spectrometry in volunteers and patients with liver cirrhosis. Z Gastroenterol 1999;37:1139-1143.

46. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD. Clinical diagnosis with the stable isotope 13C in CO2 breath tests: methodology and fundamental considerations. J Lab Clin Med 1977;90:412-421.

47. Stockmann M, Riecke B, inventors; Analysis method for determining a functional parameter of an organ using preferably an aqueous 13C Methacetin solution. Germany. 2007.

48. Fox IJ, Brooker LG, Heseltine DW, Essex HE, Wood EH. A tricarbocyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. Proc Staff Meet Mayo Clin 1957;32:478-484.

49. Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI. Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. Proc Soc Exp Biol Med 1958;99:11-14.

50. Caesar J SS, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. Clin Sci 1961;21:43-57.

51. Schomacker KT, Torri A, Sandison DR, Sheridan RL, Nishioka NS. Biodistribution of indocyanine green in a porcine burn model: light and fluorescence microscopy. J Trauma 1997;43:813-819.

52. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. Cathet Cardiovasc Diagn 1989;17:231-233.

53. Baker KJ. Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma alpha-1 lipoproteins. Proc Soc Exp Biol Med 1966;122:957-963.

54. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. J Clin Invest 1960;39:592-600.

55. Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN. Studies of hepatic function with indocyanine green. Gastroenterology 1960;39:713-724.

56. Licha K, Riefke B, Ntziachristos V, Becker A, Chance B, Semmler W. Hydrophilic cyanine dyes as contrast agents for near-infrared tumor imaging: synthesis, photophysical properties and spectroscopic in vivo characterization. Photochem Photobiol 2000;72:392-398.

57. Gathje J, Steuer RR, Nicholes KR. Stability studies on indocyanine green dye. J Appl Physiol 1970;29:181-185.

58. Owen VM. Estimation of indocyanine green concentrations. Clin Biochem 1973;6:132-135.

59. Paul A. Outcome nach konservativer und chirurgischer Therapie des akuten und chronischen Leberversagens. In: Habilitationsschrift, Universität Köln; 1994.

60. 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. Transpl Int;23:1023-1032.

61. 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 (Oxford);12:139-146.

62. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, Neuhaus P, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. Liver Transpl;16:172-180.

63. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Rohl RI, Niehues SM, Neuhaus P, et al. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. Langenbecks Arch Surg;397:1297-1304.

64. Stockmann M. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAx-Test). Habil. Charité Universitätsmedizin Berlin; 2009.

65. Petrolati A, Festi D, De Berardinis G, Colaiocco-Ferrante L, Di Paolo D, Tisone G, Angelico M. 13C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:785-790.

66. Levesque E, Saliba F, Benhamida S, Ichai P, Azoulay D, Adam R, Castaing D, et al. Plasma disappearance rate of indocyanine green: A tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:1358-1364.

67. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Neuhaus P. Evaluation of early liver graft performance by the indocyanine green plasma disappearance rate. Liver Transpl;16:793-794; author reply 795-796.

68. Skak C, Keiding S. Methodological problems in the use of indocyanine green to estimate hepatic blood flow and ICG clearance in man. Liver 1987;7:155-162.

69. Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM. Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. J Clin Invest 1962;41:1169-1179.

70. Paumgartner G, Huber J, Grabner G. [Kinetics of hepatic dye absorption for indocyanine green. Influence of bilirubin and sodium glycocholate]. Experientia 1969;25:1219-1223.

71. Stockmann M, Malinowski M, Lock JF, Seehofer D, Neuhaus P. Factors influencing the indocyanine green (ICG) test: additional impact of acute cholestasis. Hepatogastroenterology 2009;56:734-738.

72. Deschenes M. Early allograft dysfunction: causes, recognition, and management. Liver Transpl;19 Suppl 2:S6-8.

73. Lara Baruque S, Razquin M, Jimenez I, Vazquez A, Gisbert JP, Pajares JM. 13C-phenylalanine and 13C-methacetin breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in chronic liver disease. Dig Liver Dis 2000;32:226-232.

74. Afolabi P, Wright M, Wootton SA, Jackson AA. Clinical utility of 13C-liver-function breath tests for assessment of hepatic function. Dig Dis Sci;58:33-41.

75. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. Transplantation 1993;55:807-813.

76. Deschenes 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;66:302-310.

77. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Langle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. Transpl Int 2000;13 Suppl 1:S154-157.

78. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, Shaked A, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. Liver Transpl;16:943-949.

79. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Lacy AM, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. Hepatology 1994;20:565-573.

80. 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. Clin Transplant 1997;11:373-379.

81. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, Shi L, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an australian single liver transplantation center. Transplant Proc 2002;34:1231-1235.

82. Rosen HR, Martin P, Goss J, Donovan J, Melinek J, Rudich S, Imagawa DK, et al. Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. Transplantation 1998;65:68-72.

83. Pfitzmann R. Die Lebertransplantation als Therapie des akuten und chronischen Leberversagens. Klinische Erfahrungen und Ergebnisse von 1365 Lebertransplantationen am Virchow Klinikum. Habil. Charité Universitätsmedizin Berlin; 2005.

84. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int;13:125-137.

85. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, Greenstein SM, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. Am J Transplant 2006;6:783-790.

86. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 2003;9:1231-1243.

87. Laba M, Pszenny A, Gutowska D, Jonas M, Durlik M, Paczek L, Wasiak D, et al. Quality of life after liver transplantation--preliminary report. Ann Transplant 2008;13:67-71.

88. Gotardo DR, Strauss E, Teixeira MC, Machado MC. Liver transplantation and quality of life: relevance of a specific liver disease questionnaire. Liver Int 2008;28:99-106.

89. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. Liver Transpl Surg 1999;5:318-331.

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 : Lebertransplantationen in Deutschland 2009 10

Abbildung 2 : Atemtestprinzip 23

Abbildung 3 : Oxidative Demethylierung von ^{13}C-Methacetin 25

Abbildung 4 : Methacetin mit Filter *Abbildung 5 : Atemtestmaske* 27

Abbildung 6 : Fanci2 und PC-Einheit 28

Abbildung 7 : Beispieldarstellung eines Testverlaufs 29

Abbildung 8 : ICG-Pulsion, Steriles Wasser 31

Abbildung 9 : Dye Densitogram Analyzer (Nihon Kohden) 33

Abbildung 10 : Studienverlauf 40

Abbildung 11 : LiMAx im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Boxplot mit Median); [RW=Referenzwert] 41

Abbildung 12 : ICG-PDR im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Boxplot mit Median); [RW=Referenzwert] 42

Abbildung 13 : Albumin im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzbereich] 43

Abbildung 14 : INR im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RB=Referenzbereich] 44

Abbildung 15 : Pseudocholinesterase (PChE) im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzwert] 45

Abbildung 16 : Bilirubin im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzwert; y-Achse logarithmiert] 46

Abbildung 17 : AST im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzwert; y-Achse logarithmiert] 47

Abbildung 18 : GLDH im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RW=Referenzwert] 48

Abbildung 19 : Kreatinin im Früh- und Langzeitverlauf für alle Patienten (Messwerte als Median); [RB=Referenzbereich] 49

Abbildung 20 : Clinical Pathway nach Stockmann et al. (60) (modifiziert) 50

*Abbildung 21 : LiMAx-Test (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x];* 52

*Abbildung 22 : ICG-Test (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]* 53

*Abbildung 23 : Bilirubin (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]* 54

*Abbildung 24 : Albumin (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]* 55

*Abbildung 25 : INR (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]* 56

*Abbildung 26 : AST (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]* 57

*Abbildung 27 : Kreatinin (Messpunkte als Median); [*p<0,05, signifikanter Unterschied zwischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt x]* 58

Abbildung 28 : Patientenüberleben nach Initialfunktion bis 1 Jahr nach Transplantation 62

Abbildung 29 : Retransplantationen nach Initialfunktion bis 1 Jahr nach Transplantation .. 63

Abbildung 30 : ROC-Plot 1. POD (LiMAx) *Abbildung 31 : ROC-Plot 3. POD (INR)* 67

Abbildung 32 : ROC-Plot 1. POD (LiMAx) *Abbildung 33 : ROC-Plot 3. POD (AST)* 68

Abbildung 34 : Familienstand *Abbildung 35 : Partnerschaft* 70

Abbildung 36 : Berufliche Situation 71

Abbildung 37 : Körperliche Funktion *Abbildung 38 : Soziale Funktion* 73

Abbildung 39 : Somatische Symptome *Abbildung 40 : Emotionale Funktion* 73

Abbildung 41 : Psychische Funktion 74

Abbildung 42 : Belastung durch Behandlung *Abbildung 43 : Zuversicht bzgl. Gesundheit* 75

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Child-Pugh-Score und Klassifikation 15

Tabelle 2: Studienablauf 21

Tabelle 3: Charakteristika der Organempfänger 36

Tabelle 4: Gesundheitszustand und Leberfunktion vor Transplantation 37

Tabelle 5: Transplantationsverfahren und -daten 37

Tabelle 6: Initiale immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation 38

Tabelle 7: Initiale Leberfunktion nach Lebertransplantation (LiMAx basierend) 51

Tabelle 8: Paarweiser Vergleich (Mann-Whitney) der Funktionsgruppen 59

Tabelle 9: Zusammenfassung Fallverarbeitung Patientenüberleben 61

Tabelle 10: Gesamtvergleiche Patientenüberleben (ohne PNF) 61

Tabelle 11: Zusammenfassung Fallverarbeitung der Retransplantationen 62

Tabelle 12: Gesamtvergleiche Patientenüberleben (mit PNF) 62

Tabelle 13: Gesamtvergleiche Patientenüberleben (ohne PNF) 63

Tabelle 14: Ergebnisse (Prognose Retransplantation) 66

Tabelle 15: Ergebnisse (Prognose Tod oder Retransplantation) 66

Tabelle 16: ROC-Analysen für Prognose Retransplantation 68

Tabelle 17: ROC-Analysen für Prognose Tod oder Retransplantation 69

Tabelle 18: Übersicht über allgemeine Informationen der teilnehmenden Patienten 70

Tabelle 19: Korrelationsanalysen (Aufenthalt, Zuversicht, Belastung, Qol) 76

Tabelle 20: Übersicht Leberfunktionstests 78

9. LEBENSLAUF

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

10. ERKLÄRUNG

Ich, Constantin Maximilian Weber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Leberfunktion im Früh- und Langzeitverlauf bis 1 Jahr nach Lebertransplantation und Lebensqualität vor und 1 Jahr nach Lebertransplantation 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*) 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 Autor 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

11. DANKSAGUNG

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Peter Neuhaus sowie meinem Betreuer PD Dr. Martin Stockmann für das Thema dieser Arbeit und die hervorragende Betreuung. Des Weiteren danke ich sowohl meinem Betreuer als auch Dr. Johan Lock für die Hilfe in der Einarbeitung in die medizinische Forschung.

Ein ebenso großer Dank gilt meinen Eltern und meinen drei Geschwistern für die Unterstützung während meines Studiums und insbesondere bei der Durchführung und Vollendung meiner Arbeit. Des Weiteren bedanke ich mich bei meinem Studienfreund Dipl.-Math. Deniz Atug für die statistische Mitberatung.

Ich habe durch diese Arbeit nicht nur den Umgang mit wissenschaftlichen Fragestellungen und statistischen Analysen gelernt, sondern auch in mir das Interesse an weiteren Forschungsprojekten geweckt.