

**Der Einfluss von präoperativen hämodynamischen
Parametern auf Morbidität und Mortalität von
Patienten nach Lebertransplantation**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Philipp Olaf Deffke
geboren am 04.05.1994 in Tönisvorst

Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. Christian Schulze, Jena
2. Herr Prof. Dr. Utz Settmacher, Jena
3. Herr Prof. Dr. Dr. Christian Jung, Düsseldorf

Datum des Staatsexamens: 10.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1. Leberzirrhose	3
2.1.1. Epidemiologie	4
2.1.2. Ätiologie	4
2.1.3. Klinische Symptome und Diagnostik	4
2.1.4. Therapie und Prognose	5
2.1.5. Das hepatorenale Syndrom als Komplikation der Leberzirrhose.....	6
2.2. Lebertransplantation	8
2.2.1. Lebertransplantationen in Deutschland	11
2.2.2. Child-Pugh Score.....	12
2.2.3. MELD Score – The Model for End-Stage Liver Disease	13
2.3. Portopulmonale Hypertonie	13
2.3.1. Epidemiologie	15
2.3.2. Ätiologie	15
2.3.3. Diagnostik	16
2.3.4. Therapie und Prognose	17
2.4. Leberzirrhose assoziierte Kardiomyopathie	17
2.4.1. Epidemiologie	18
2.4.2. Ätiologie	18
2.4.3. Diagnostik	19
2.4.4. Systolische Dysfunktion	21
2.4.5. Diastolische Dysfunktion.....	21
2.4.6. Elektrophysiologische Veränderungen am Herzen.....	22
2.4.7. Therapie und Prognose	23
2.5. Einfluss von mPAP auf das Outcome nach Lebertransplantation	24
3. Ziele der Arbeit	25
4. Methodik	26
4.1. Studiendesign	26
4.2. Ethikkommission	26
4.3. Auswahl der Patienten	26
4.3.1. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	26

4.4. Datenerhebung	27
4.4.1. Datenerhebung und Beobachtungszeitraum	27
4.5. Patientenkollektiv	28
4.6. Erfasste Parameter	28
4.7. Statistische Methodik	32
4.7.1. Statistische Analyse.....	32
5. Ergebnisse	36
5.1. Deskriptive Statistik	36
5.1.1. Geschlechter- und Altersverteilung.....	36
5.1.2. Körpergröße und Körpergewicht.....	36
5.1.3. MELD-Score	36
5.1.4. Wartezeit.....	37
5.1.5. Echokardiographie.....	38
5.1.6. Laborparameter	40
5.2. Überlebenszeitanalyse der LTx-Kohorte	42
5.3. Univariate Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression	43
5.3.1. Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Ventrikelgröße	46
5.3.2. Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Kontraktionsfähigkeit	47
5.3.3. Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Vorhofgröße.....	49
5.4. Multivariate Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression	51
5.5. Populationsvergleich für multiple Cox-Regression	52
5.6. Todesursachen	54
5.7. Vorher-Nachher-Vergleich	55
6. Diskussion	61
6.1. Leistungsdaten im Kontext der Literatur	62
6.2. Wartezeit innerhalb der Kohorte	63
6.3. Einordnung der Mortalitätsdaten im Bundesdurchschnitt	64
6.4. Ermittlung von Risikofaktoren mittels Cox-Regression	64
6.5. Populationsvergleich im finalen Cox Modell	69
6.6. Diskussion weiterer Fragestellungen der Arbeit	69
6.7. Limitationen der Arbeit	72

6.8. Ausblick	74
7. Schlussfolgerungen	77
8. Literatur- und Quellenverzeichnis	79
9. Abbildungsverzeichnis.....	88
10. Tabellenverzeichnis.....	89
11. Anhang.....	90
11.1. Lebenslauf	90
11.2. Danksagung.....	92
11.3. Ehrenwörtliche Erklärung.....	93

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ALAT	Alanin-Aminotransferase
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CCM	Zirrhose Kardiomyopathie
CRP	C-reaktives Protein
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
H ₀	Nullhypothese
H ₁	Alternativhypothese
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HRS	Hepatorenales Syndrom
LTx	Lebertransplantation
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDd	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDs	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LZ	Leberzirrhose
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NTLC	Nutritiv-toxische Leberzirrhose
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PH	Pulmonale Hypertonie
PoPH	Portopulmonale Hypertonie
RAA	Fläche des rechten Vorhofs
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RVEDd	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

TTE Transthorakale Echokardiographie
UKJ Universitätsklinikum Jena

SI – Einheiten

cm ²	Quadratcentimeter
fl	Femtoliter (10 ⁻¹⁵)
fmol	Femtomol (10 ⁻¹⁵)
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
ml/min	Milliliter pro Minute
mg/l	Milligramm pro Liter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter (10 ³)
nmol/l	Nanomol pro Liter (10 ⁹)
µmol/l	Mikromol pro Liter (10 ⁶)
Sek	Sekunden
Tpt/l	Terapartikel pro Liter

1. Zusammenfassung

Für Patienten mit akutem oder chronischem Leberversagen ist der einzige kurative Therapieansatz eine Lebertransplantation (LTx). Aufgrund der begrenzten Organverfügbarkeit ist eine ausführliche präoperative Untersuchung der Patienten hinsichtlich Risikofaktoren und weiteren Begleiterkrankungen indiziert. Da das Vorhandensein einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) als Einzelerkrankung oder als Folge einer portopulmonalen Hypertonie (PoPH) einen prognostischen Einfluss auf das postoperative Überleben hat, ist eine präoperative Evaluation von diesen und auch weiteren kardialen Risikofaktoren notwendig (Liu et al. 2017).

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Patientendaten ausgewertet, die während des Evaluierungsprozesses für die LTx ermittelt wurden. Ziel dabei war es, Patientenpopulationen mit einem erhöhten Risiko für frühzeitiges postoperatives Versterben zu identifizieren und den Einfluss von weiteren Risikofaktoren, neben dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP), zu untersuchen. Wir führten eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie durch und verwendeten dafür Leistungsdaten von 350 Patienten, die zwischen 2011 und 2020 eine LTx am Universitätsklinikum Jena (UKJ) erhielten. Der Beobachtungszeitpunkt erstreckte sich vom Tag der LTx bis drei Jahre (1095 Tage) postoperativ.

Um aus den Laborparametern und Rechtsherzdaten verschiedene Risikofaktoren ermitteln zu können, wurde mit einer univariaten Cox-Regression ein Vorhersagemodell erstellt. Dabei sollte für jeden Parameter der individuelle Einfluss auf die 3-Jahres-Mortalität nach LTx berechnet werden.

In diesem ersten Vorhersagemodell konnten bereits einzelne Echokardiographie-Parameter als Risikofaktoren identifiziert werden. Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse untersuchten wir den weiteren Einfluss von kardialen Parametern. Dies beschränkte sich auf den rechtsventrikulären enddiastolischen Durchmesser (RVEDd), die systolische Exkursion der Trikuspidalklappe (engl. TAPSE) sowie die Fläche des rechten Vorhofs (RAA). Nach eingehender Literaturrecherche definierten wir feste Grenzwerte für abnorme Größe und Funktion oben genannter Strukturen. Die Kohorte wurde anhand dieser Kriterien gruppiert und getrennt voneinander analysiert.

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben für die Kohorte mit einem RVEDd ≤ 39 mm (Log-Rank-Test: $p = 0,022$). Die Analysen für die Gruppen TAPSE (Log-Rank-Test: $p = 0,244$) und RAA (Log-Rank-Test: $p = 0,262$) zeigten einen Trend, erzielten aber kein signifikantes Ergebnis (Deffke et al. 2021). Die in der univariaten Cox-Regression signifikanten Parameter wurden dann in eine multivariate Cox-Regression überführt und mit einem Rückwärts-Selektionsverfahren erneut modelliert. Hier konnte der RVEDd als Prognosemarker bestätigt werden (HR: 2,206, $p = 0,025$).

Ergänzend zu den Überlebenszeitanalysen erfolgte eine deskriptive Darstellung der Todesursachen nach LTx. Die abschließende Analyse bildete einen Vorher-Nachher-Vergleich mittels Vorzeichentest. Hierfür wurden die Laborparameter vom Listungszeitpunkt mit den Verlaufsparemtern sechs bzw. zwölf Monate nach LTx verglichen. Wie erwartet konnte gezeigt werden, dass die Entzündungsparameter rückläufig waren und sich die Hämatopoese verbesserte. Darüber hinaus zeigte sich eine deutliche Abnahme der Nierenfunktion im ersten Jahr nach LTx im Vergleich zum Listungszeitpunkt, deren Ursache nicht eindeutig geklärt werden konnte. Die postoperative Substitution von Immunsuppressiva schien für dieses Phänomen eine naheliegende Kausalität zu liefern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Arbeit durch die Analyse präoperativer hämodynamischer Parameter versucht wurde, verschiedene Risikofaktoren für das Überleben nach einer LTx zu ermitteln. Die durchgeführten Untersuchungen konnten die Rolle der Rechtsherzfunktion und -dimension, auch außerhalb von PAH, als prognostischen Marker nach LTx bestärken. Insbesondere der echokardiographische Parameter RVEDd konnte in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve einen deutlichen Einfluss auf das Überleben nach LTx zeigen. In der multivariaten Cox-Regression konnte das Ergebnis weiterhin bestärkt und der RVEDd als signifikanter Risikofaktor selektiert werden.

2. Einleitung

Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz erleiden eine erhebliche Einschränkung ihrer Leberfunktion, die bisweilen auch zum vollständigen Funktionsverlust führen kann. In diesem Rahmen kann es auch zu einem umfassenden Ausfall aller Stoffwechselfunktionen kommen, sodass eine potenziell lebensbedrohliche Situation entsteht. Nach Ausschöpfen aller medikamentösen Therapieoptionen bleibt die Lebertransplantation (LTx) oft der einzige kurative Therapieansatz.

Oftmals befinden sich die Patienten, zu dem Zeitpunkt des schweren Leberversagens, in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand, was die Komplexität und die damit verbundenen Komplikationen dieses Eingriffs erklärt. Daher werden alle Patienten, bevor sie für eine Organtransplantation gelistet werden, sorgfältig interdisziplinär untersucht, um ein individuelles Risikoprofil zu erstellen. Dies erfolgt zuletzt auch vor dem Hintergrund, dass die Anzahl an Spenderorganen begrenzt ist und infolgedessen eine umfassende Evaluierung notwendig ist. In einer Langzeitstudie der University of Pittsburgh konnte gezeigt werden, dass 8,3 % der Todesfälle nach Lebertransplantation auf kardiovaskuläre-Komplikationen zurückzuführen waren (Jain et al. 2000). Der Einfluss von hämodynamischen Faktoren ist somit ein fester Bestandteil in diesen Evaluierungsprozessen. In dieser Arbeit soll besonders der Einfluss von präoperativen hämodynamischen Faktoren auf das Gesamtüberleben von lebertransplantierten Patienten untersucht werden.

2.1. Leberzirrhose

Als Leberzirrhose (LZ) wird das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung bezeichnet, das vor allem durch ihren langen progredienten Verlauf charakterisiert ist. Definitionsgemäß geht sie mit einer Zerstörung der Leberläppchen- und Gefäßstruktur einher. Zusätzlich können Begleiterscheinungen wie Fibrose, bindegewebige Septenbildung innerhalb oder zwischen den Portalfeldern, sowie Regeneratknoten auftreten. Dadurch bedingt, ergibt sich sowohl ein mechanisches Abflusshindernis als auch eine endotheliale Dysfunktion, die zu einer Vasokonstriktion führt. Infolgedessen nimmt der intrahepatische Widerstand zu (Pinzani et al. 2011).

Langfristig ergeben sich funktionelle Folgen, wie die Leberinsuffizienz, die Bildung intrahepatischer porto-systemischer Shunts und die portale Hypertension. Die weitere Vasodilatation im Splanchnikus-Gebiet führt zu einer Zunahme der portalen

Hypertension, die letztendlich in einer hyperdynamen Kreislaufsituation endet (D'Amico et al. 2018).

2.1.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der LZ in Europa und den USA beträgt jedes Jahr ca. 250 Fälle pro 100.000 Einwohner, wobei Männer doppelt so oft betroffen sind wie Frauen (m:w = 2:1). In Deutschland sind mindestens drei Millionen Menschen von einer Lebererkrankung betroffen. Die Prävalenz der LZ wird dabei auf 0,7 % bis 1 % geschätzt (Siegmond-Schultze 2012). Zirrhose ist eine zunehmende Ursache für Morbidität und Mortalität in besser entwickelten Ländern. Sie ist die 14. häufigste Todesursache weltweit, in Mitteleuropa sogar zwischenzeitlich (1980-2010) die vierthäufigste (Tsochatzis et al. 2014).

2.1.2. Ätiologie

Die Ätiologie der LZ, als Spätfolge unterschiedlicher Lebererkrankungen, ist vielfältig. Die pathologische Einteilung lässt in der Regel aber keinen Rückschluss auf die Hauptursache zu. Die häufigsten Ursachen der LZ lassen sich auf folgende Einflüsse begrenzen: Alkoholabusus (ca. 30-40 %), chronische Virushepatitis Typ B, C und D (ca. 30 %), nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) (ca. 10 %) und kryptogene LZ (ca. 10 %). Andere, seltenere Ursachen der LZ, machen etwa 10 % der Gesamtursachen aus (Niederau 2011).

2.1.3. Klinische Symptome und Diagnostik

Die klinische Symptomatik der LZ leitet sich aus dem funktionellen Verlust von Leberparenchym ab. Dabei entwickeln sich die Symptome zunächst schleichend und zeigen erst im fortgeschrittenen Erkrankungszustand charakteristische Symptome. Zu den Allgemeinsymptomen gehören Müdigkeit und Leistungsminderung (70 %) ebenso wie Druck und Völlegefühl im Oberbauch (60 %). Deutlich spezifischere Symptome für eine LZ stellen die Leberhautzeichen dar. Sie äußern sich als Gefäßspinnen (auch Spider naevi bezeichnet), unter denen man kleine punktförmige Gefäßknötchen versteht. Auch die charakteristische Lackzunge oder Lacklippen, sowie Mundwinkelrhagaden und das Plantar- / Palmarerythem zählen zu den häufigen Symptomkomplexen. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu einer hormonellen Dysbalance, aus der beim männlichen Geschlecht oft der Verlust der

Sekundärbehaarung resultiert. Dekompensationszeichen, wie zum Beispiel Ikterus, Blutungsneigung und Kachexie treten vorrangig im fortgeschrittenen LZ-Stadium auf. Als Folge der portalen Hypertonie lässt sich die Bildung von Aszites beobachten. Erfahrungsgemäß muss die Plasmakonzentration von Albumin < 30 g/l betragen, damit es durch Absinken des onkotischen Druckes zur Ausbildung von Aszites kommt (Siegenthaler und Amann-Vesti 2006). Auch Varizenblutungen und hepatische Enzephalopathie lassen sich als fortgeschrittene Symptome beschreiben.

Wie soeben beschrieben, korreliert die Ausprägung der klinischen Symptomatik mit der Schwere der Erkrankung. Aufgrund dessen sind fortgeschrittene Stadien der LZ bereits anhand ihrer klinischen Symptomatik diagnostizierbar. In den Frühstadien dagegen lässt sich mithilfe von Laborbefunden, der Sonographie und der Elastographie eine LZ gut diagnostizieren. Als absoluter Goldstandard zum Nachweis einer LZ ist traditionell die Leberbiopsie anzusehen (Dancygier 2011).

2.1.4. Therapie und Prognose

Als Allgemeinmaßnahme der Therapie ist in erster Linie der Verzicht von potenziell lebertoxischen Substanzen anzustreben. Dies beinhaltet zum einen den Alkoholverzicht sowie das Vermeiden von potenziell lebertoxischen Medikamenten. Zusätzlich sollte eine kalorien- und eiweißreiche Ernährung angestrebt und die Substitution von Folsäure und Vitamin B₁ (Thiamin) in Betracht gezogen werden. Neben diesen grundsätzlichen Therapiemaßnahmen gilt es zusätzlich die patientenspezifisch aufgetretenen Komplikationen, zum Beispiel Varizen und Aszites, zu behandeln. Als modernes Konzept, bei der Behandlung von Patienten mit Zirrhose, sollte die Prävention und frühzeitige Intervention im Mittelpunkt stehen, um das Fortschreiten der Krankheit zu stabilisieren und somit die Notwendigkeit einer Lebertransplantation hinauszuzögern bzw. sogar ganz zu vermeiden (Tsochatzis et al. 2014). Um eine frühzeitige Intervention zu ermöglichen, bedarf es diverser Teststrategien. In den letzten Jahren wurde die Leberbiopsie, zur Diagnostik von LZ, schrittweise durch die Entwicklung von nicht-invasiven Verfahren verdrängt. Die Hauptbestandteile im Screening von LZ bestehen zum einen aus der Untersuchung von Serum-Biomarkern und zum anderen aus der sonographischen Beurteilung der Lebersteifheit (Ginès et al. 2016). Als überlegende Methode gilt heute die ultraschallgestützte Elastographie (Shah et al. 2009).

Eine regelmäßige Diagnostik sollte auch zur Früherkennung eines primären Leberzellkarzinoms erfolgen. Die Früherkennung stützt sich ebenfalls auf regelmäßige sonographische Kontrollen und auf die Untersuchung von etablierten Biomarkern. Als konventioneller Biomarker gilt die Bestimmung von Alpha-Fetoprotein. Um auch Alpha-Fetoprotein negative Leberzellkarzinome zu entdecken ist die Etablierung von weiteren Biomarkern ein essentieller Bestandteil von experimentellen Forschungen auf diesem Teilgebiet (Luo et al. 2020).

Weil die LZ als keine eigenständige Erkrankung, sondern als Spätfolge verschiedener chronischer Lebererkrankungen zu verstehen ist, variiert die Mortalität in Abhängigkeit der verschiedenen klinischen Prognosestadien und Ursachen. Die 1-Jahres-Mortalität schwankt zwischen 1 % und 57 %. Klinisch betrachtet gilt die LZ als eine Krankheit im finalen Endstadium, die ohne Ausnahme tödlich endet, sollte keine Lebertransplantation durchgeführt werden (Tsochatzis et al. 2014). Auch Komplikationen wie Varizenblutung oder Leberversagen haben einen erheblichen Einfluss auf die Prognose.

2.1.5. Das hepatorenale Syndrom als Komplikation der Leberzirrhose

Das hepatorenale Syndrom (HRS) gilt als eine der wichtigsten und schwersten Komplikationen im Rahmen von LZ und beschreibt ein Nierenversagen in Zusammenhang mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist komplex und noch nicht vollständig verstanden, auch wenn viele Einflussfaktoren heute bekannt sind.

Durch das zerstörte Leberparenchym entwickelt sich eine portale Hypertension, die mit einem verminderten zirkulierenden Blutfluss im Herz-Kreislaufsystem einhergeht und konsekutiv zu einer Hypotonie führt. Als humorale Gegenregulation erfolgt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des Sympathikus. Es kommt zu einer renalen Wasserretention bei gleichzeitiger Hybernatriämie (Wolf und A Schrenck 2000). In diesem Zusammenhang wird auch eine vermehrte Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH) diskutiert (Arroyo et al. 1994).

Ebenfalls diskutiert wird ein in Tiermodellen beschriebener hepatorener Reflex, der durch die portale Hypertension ausgelöst wird und die humoralen bzw. neuronalen Antworten vermitteln soll (Lang et al. 1991). Schlussendlich gipfelt das HRS in einem Nierenversagen, das durch eine RAAS bedingte Vasokonstriktion beeinflusst wird. Ebenfalls nehmen ein erhöhter intraabdomineller Druck, aufgrund des Aszites, und eine veränderte Hämodynamik eine wichtige Rolle in diesem Prozess ein.

Morphologisch gliedert sich das HRS in zwei Unterformen. Das HRS Typ 1 stellt sich als ein akutes Nierenversagen dar, das durch eine Verdopplung des Serum-Kreatinins auf über 2,5 mg/dl (226 mmol/l) innerhalb von zwei Wochen gekennzeichnet ist. Ein HRS Typ 2 tritt oft in Zusammenhang mit Aszites (im Rahmen der Leberzirrhose) auf. Labortechnisch zeigt sich ein chronisches Nierenversagen, das im Langzeitverlauf durch einen Serum-Kreatinin Anstieg von 1,5 bis 2,5 mg/dl charakterisiert ist. In beiden Typen ist auch eine ausgeprägte Oligurie Bestandteil der klinischen Symptomatik.

Die nachfolgende Abbildung 1 soll die Pathomechanismen des funktionellen Nierenversagens bei Leberzirrhose noch einmal zusammenfassen.

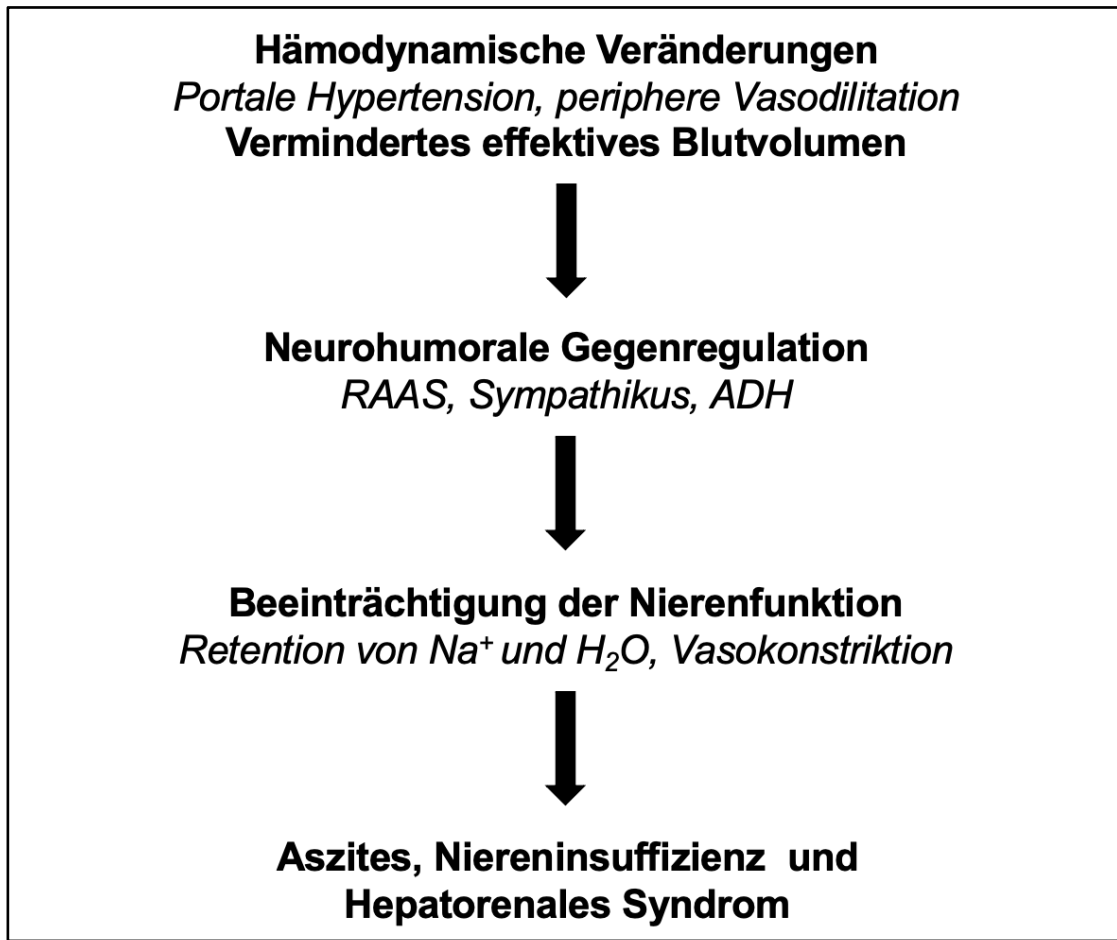


Abbildung 1: Die Pathophysiologie des hepatorenalen Syndroms. Quelle: Modifiziert nach (Gerbes 2011).

Therapeutisch stehen Aszitespunktion, Dopamingabe, Vasokonstriktoren und die Behandlung mit einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) im Vordergrund. Diese Maßnahmen haben allerdings nur symptomatischen Charakter. Die einzige kurative Option beim HRS ist die Transplantation einer neuen Leber (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie 2018).

2.2. Lebertransplantation

Die erste am Menschen durchgeführte Lebertransplantation (LTx) wurde im Jahr 1963 von Thomas E. Starzl in den USA durchgeführt, wobei der Patient, ein 3-jähriger Junge mit Gallengangatresie, intraoperativ verstarb. Nur vier Jahre danach, 1967, gelang Starzl dann die erste erfolgreiche LTx am Menschen. Dieser Patient überlebte mit dem transplantierten Organ etwas mehr als ein Jahr (Starzl et al. 1968). Zu dieser Zeit waren vor allem die postoperativen Infektionen und die Abstoßungsreaktion der Organe problematisch, was die Mortalitätsrate zunächst auf etwa 70 % anstiegen ließ.

Heutzutage, mehr als 50 Jahre nach der ersten erfolgreichen LTx, liegt die 1-Jahres-Überlebensrate nach LTx grob geschätzt zwischen 80 % und 90 % (Meirelles Júnior et al. 2015).

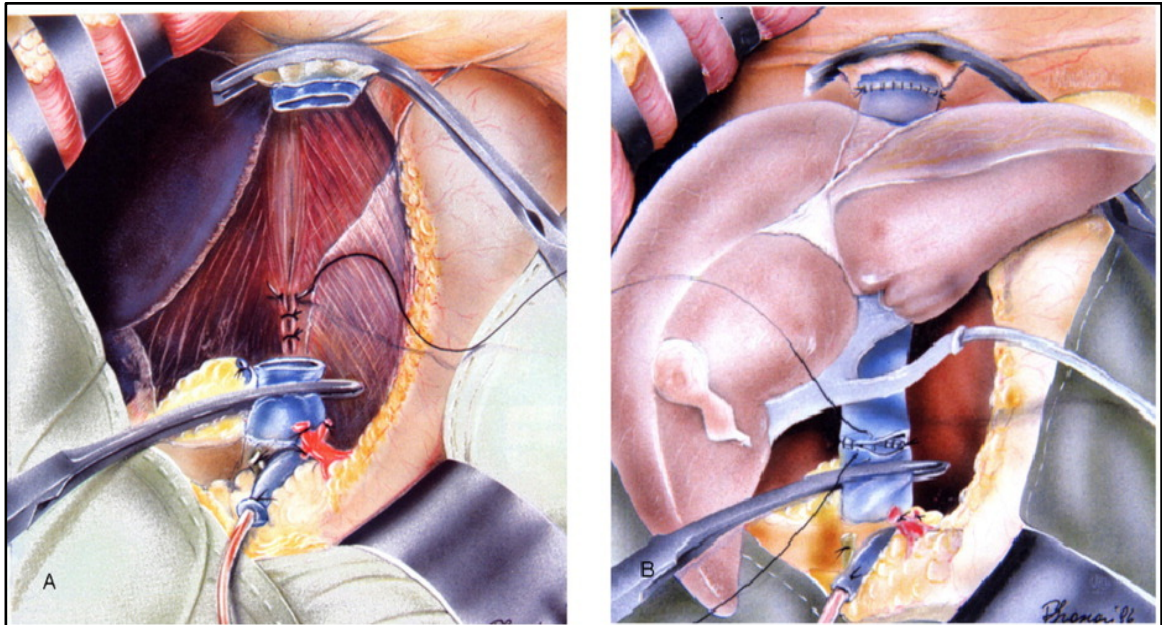


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer konventionellen Lebertransplantation.
Quelle: Modifiziert nach (Miller und Uso 2013).

In Abbildung 2 wird die konventionelle Lebertransplantation *in situ* dargestellt. In Bild A wird die sogenannte „*en bloc Resektion*“ der Leber gezeigt, wobei die gesamte Leber inklusive des dazugehörigen Abschnittes der Vena cava inferior aus dem Empfängerpatienten entnommen wird. Im weiteren Verlauf wird die Spenderleber in den Operationssitus des Empfängers eingebracht (Bild B). Um die funktionelle Einheit des Leberparenchyms wieder herzustellen, wird der Gefäßstumpf der Spenderleber mit der Vena cava inferior des Empfängers in End-zu-End-Technik anastomosiert.

Als weiterer wichtiger Meilenstein in der Geschichte der LTx gilt die erstmals von R. Pichlmayr durchgeführte Splitlebertransplantation (Pichlmayr et al. 1988). Dabei wird das Spenderorgan entnommen und auf zwei verschiedene Empfänger aufgeteilt. Darauf folgte im Jahr 1989 C. Broelsch, der die erste Leberlebenspende an einem Kind vollzog (Nadalin et al. 2006). Hierbei wird ein Teilstück der Leber aus dem Spender entnommen und transplantiert. Die restliche Leber verbleibt dabei im Spenderkörper und wächst nach der Spende nahezu auf seine Ausgangsgröße

zurück. Nur zehn Jahre später konnte diese Technik der Leberlebenspende auch an Erwachsenen etabliert werden.

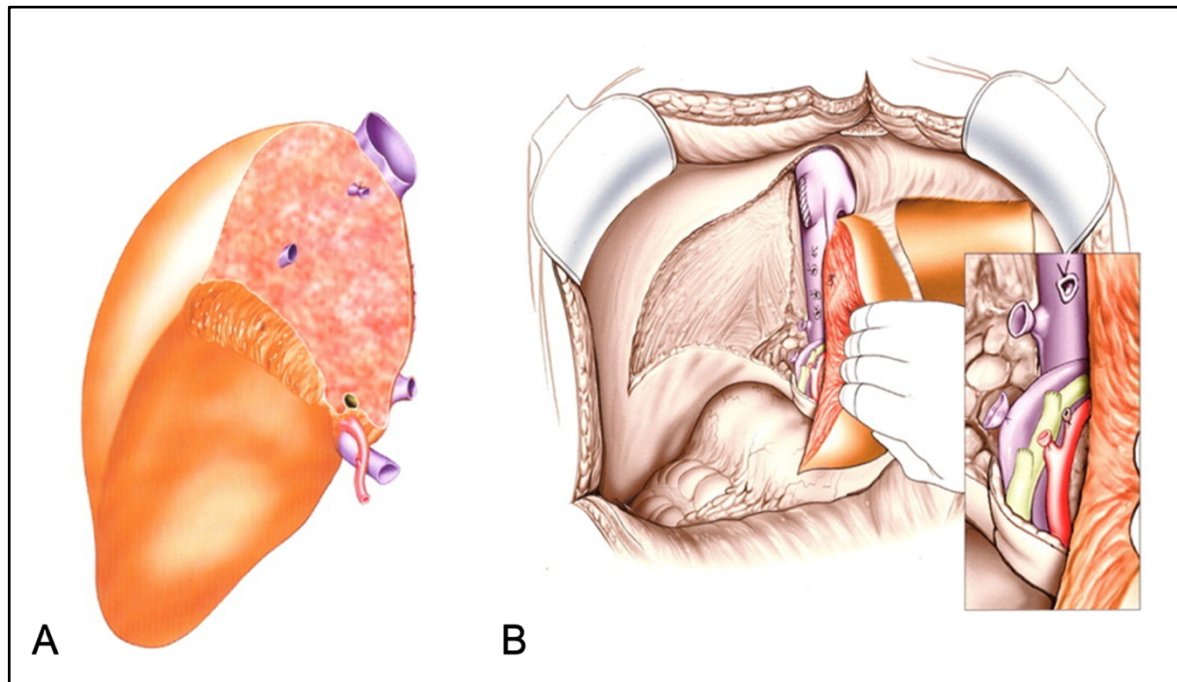


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Splitlebertransplantation. Quelle: Modifiziert nach (Miller und Uso 2013).

Abbildung 3 zeigt das Verfahren der Leberlebenspende. In diesem Fall wird der rechte Leberlappen (Bild A) chirurgisch entnommen um ihn anschließend in den Empfänger zu transplantieren. Nach der Spende verbleibt nur noch der linke Leberlappen *in situ* (Bild B).

Ein großes Problem für heutige Transplantationen besteht aber nicht in den chirurgischen Fähigkeiten des Operateurs, sondern in dem Mangel an Spenderorganen. Während die Liste der Patienten, die dringend ein Organ benötigen, immer länger wird, stehen im Vergleich dazu immer weniger Spenderorgane zur Verfügung.

2.2.1. Lebertransplantationen in Deutschland

In Deutschland ist die Gesamtanzahl der LTx rückläufig. Betrug die Anzahl der LTx im Jahr 2014 noch insgesamt 941 Organe, davon 879 Stück nach postmortalen Spende und 62 Stück nach Lebend- und Dominospende, ist ihr Trend seitdem fallend. Damit entsprach die Rate an Leberlebendspende im Jahr 2014 nur ungefähr 6,6 %. Der niedrigste Stand an LTx wurde 2017, mit in Summe 823 LTx registriert (760 Stück (92,4 %) nach postmortalen Spende, 63 Stück (7,6 %) nach Lebend- und Dominospende). Unter Dominospende, als Sonderform der Lebendspende, versteht man die Transplantation von mehr als zwei Organen unter Beteiligung mehrerer Empfänger.

Die aktuellsten Zahlen liegen zum Jahr 2021 vor. Hier wurden insgesamt 834 LTx durchgeführt, die sich aus 780 Stück (93,5 %) nach postmortalen Spende und 54 Stück (6,5 %) nach Lebend- und Dominospende zusammensetzten (Organtransplantation 2020, Organtransplantation 2021). Auffällig ist, dass die meisten LTx nach postmortalen Spende umgesetzt werden und nur weniger als 10 % auf Lebend- und Dominospende zurückzuführen sind.

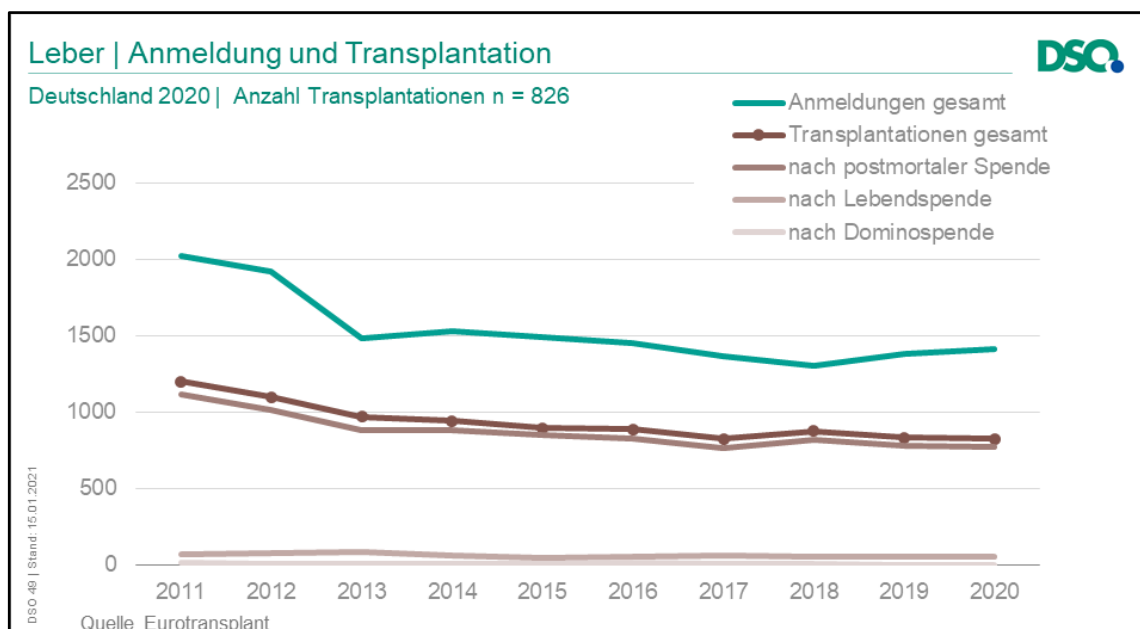


Abbildung 4: Lebertransplantationen in Deutschland im Überblick. (2011-2020)

Die 1-Jahres-Mortalität im Zusammenhang mit stattgehabter LTx in Deutschland ist nach aktueller Qualitätsanalyse mit 14,3 % angegeben und die 3-Jahres-Mortalität

wird mit 24,7 % beziffert (IQTIG 2019). Für die postoperative LTx 90-Tage-Mortalität lässt sich in der Literatur eine Angabe von 10,6 % finden (Levesque et al. 2017).

2.2.2. Child-Pugh Score

Der Child-Pugh Score, der noch heute seine Gültigkeit hat, resultiert aus einer Arbeit von Pugh et al., welche den von Charles G. Child 1964 aufgestellten Child-Turcotte Score modifizierte. Aus der Bewertung von fünf Einzelkriterien, wobei für jedes Kriterium die Punkte 1 bis 3 vergeben werden, wird später eine Gesamtpunktzahl errechnet. Die einzelnen Kriterien setzen sich aus drei Laborwerten (Serum-Bilirubin, Serum-Albumin und Quick-Wert) und zwei klinischen Befunden (Aszites im Ultraschall und hepatische Enzephalopathie) zusammen (Dancygier 2011, Pugh et al. 1973).

Klinische Parameter	Einheit	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie		Keine	Grad I – II	Grad III –
Aszites		ohne	wenig	mäßig –
Bilirubin	µmol/l	< 34	34 – 52	> 52
Albumin	g/l	< 28	28 – 35	> 35
Prothrombinzeit	%	< 40	40 – 70	> 70

Abbildung 5: Berechnung des Child-Pugh-Score bei Leberzirrhose.

Aus der Summe der Einzelkriterien lässt sich die Gesamtpunktzahl errechnen, welche die Einteilung in Stadien erlaubt: 5 – 6 Punkte = Child A, 7 – 9 Punkte = Child B und 10 – 15 Punkte = Child C. Zusätzlich ist es möglich, aus den einzelnen Stadien die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit abzuleiten. Patienten im Stadium Child A haben eine gut kompensierbare Lebererkrankung und überleben alle das erste Jahr nach Diagnose. Child B dagegen ist mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 81 % und Child C von 45 % assoziiert (Mishra 2016).

2.2.3. MELD Score – The Model for End-Stage Liver Disease

Der MELD-Score ist die englische Abkürzung für „The Model for End-Stage Liver Disease“ (MELD) und ein Maß für die Dringlichkeit einer LTx. Er gibt an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit Leberschäden im Endstadium ist, in den nächsten drei Monaten zu versterben. Neben dem Child-Pugh Score ist er der zweite anerkannte Score in der Beurteilung von Schweregraden bei LZ, wird allerdings nur anhand von Laborwerten errechnet; klinische Kriterien fehlen. Folgende Laborwerte fließen dabei in den MELD-Score ein: Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und die Prothrombinzeit (INR). Aus den einzelnen Laborparametern kann dann der MELD-Score errechnet werden:

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

Abbildung 6: Formel zur MELD-Score Berechnung.

Der errechnete MELD-Score wird auf ganze Zahlen gerundet und ermöglicht die Beurteilung der Dringlichkeit einer LTx. Damit ist er ein wichtiges Kriterium für die Listung von elektiven Patienten für LTx (Bundesärztekammer 2018). Die errechneten Punktwerte für den MELD-Score bewegen sich zwischen dem Minimalwert von 6 Punkten und einem maximal erreichbaren Zahlenwert von 40 Punkten. Dabei ist eine erreichte Punktzahl von 40 mit einer dreimonatigen Überlebenswahrscheinlichkeit von 0 % assoziiert.

2.3. Portopulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) beschreibt einen hämodynamischen Zustand bei dem es zu einer Druckerhöhung im kleinen Lungenkreislauf, mit konsekutiver Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP), kommt. Anhand der Ätiologie ergeben sich für die PH nach WHO-Klassifikation fünf Untergruppen mit entsprechender hämodynamischer Konstellation.

Pulmonale Hypertonie (PH)			
WHO Gruppe	Gruppe	Klinische Definition	Hämodynamik
1	Pulmonalarterielle PH	Präkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg PVR ≥ 3 WU
2	PH infolge einer Linksherzerkrankung	Postkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP > 15 mmHg
		Isoliert postkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP > 15 mmHg PVR < 3 WU
		Kombiniert prä- und postkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP > 15 mmHg PVR ≥ 3 WU
3	PH infolge einer Lungenerkrankung	Präkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg PVR ≥ 3 WU
4	Chronisch thrombembolische PH	Präkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg PVR ≥ 3 WU
5	PH mit unklarer oder multifaktorieller Ursache	Präkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg PVR ≥ 3 WU
		Postkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP > 15 mmHg
		Isoliert postkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP > 15 mmHg PVR < 3 WU
		Kombiniert prä- und postkapillär	mPAP > 20 mmHg PCWP > 15 mmHg PVR ≥ 3 WU

Abbildung 7: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie. Abkürzungen: **PH**: Pulmonale Hypertonie, **mPAP**: mittlerer pulmonalarterieller Druck, **PCWP**: pulmonalkapillärer Wedge-Druck, **PVR**: pulmonaler Widerstand, **WU**: Wood-Units

Neben den fünf verschiedenen WHO-Gruppierungen gibt es noch weitere Unterklassifikationen. Die portopulmonale Hypertonie (PoPH) beschreibt das Krankheitsbild eines erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstands, bei gleichzeitig bestehendem Hochdruck in der Pfortader (portale Hypertonie). Das klinische Bild entspricht im Wesentlichen dem der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) und ist vor allem geprägt von Dyspnoe bei körperlicher Anstrengung. Normalerweise bleibt die PoPH asymptomatisch, hat aber, wie die zirrhotische Kardiomyopathie (CCM), einen erheblichen Einfluss auf die Mortalität bei LTx (Cosarderelioglu et al. 2016).

2.3.1. Epidemiologie

Die Prävalenz der PoPH bei Patienten mit bestehender portaler Hypertonie liegt zwischen 1 % und 2 %. Allerdings steigt ihre Prävalenz für Patienten, die vor einer LTx stehen. In den Studien aus den USA lag die Prävalenz in solchen Fällen zwischen 5 % und 8 % (Cosarderelioglu et al. 2016).

Die meisten Patienten befinden sich bei der Diagnose im Alter zwischen 40 und 50 Jahren (Liberal et al. 2015). In einer multizentrisch prospektiven Studie von Kawut et al. wurden Patienten, im Rahmen von Voruntersuchungen für eine LTx, hinsichtlich möglicher Risikofaktoren untersucht. Mittels multivariater logistischer Regression konnten drei Risikofaktoren für PoPH bei Patienten mit Lebererkrankungen ermittelt werden. Diese setzen sich aus weiblichem Geschlecht und einer bestehenden Hepatitis C Infektion zusammen. War die Ursache der Lebererkrankung eine Autoimmunhepatitis, so erhöhte sich das Risiko für PoPH ebenfalls (Kawut et al. 2008). In einer weiteren Studie konnte der Risikofaktor weibliches Geschlecht nicht bestätigt werden, dafür aber eine bestehende Infektion mit Hepatitis C (Chen et al. 2013). Ein Zusammenhang zwischen Child-Pugh-Score, MELD-Score oder Ätiologie einer LZ mit einer PoPH konnte nicht nachgewiesen werden (Shao et al. 2021).

2.3.2. Ätiologie

Da die Prävalenz der PoPH sehr gering ist und es auch keine adäquaten Tiermodelle gibt, ist die Ätiologie der PoPH bis heute weitestgehend unbekannt. Histologisch unterscheidet sich das Bild der PoPH kaum von dem der idiopathischen PAH (Farber und Loscalzo 2004). In der Literatur werden diverse Mechanismen als Ursache für die PoPH vorgeschlagen: Genetische Veranlagung, Scherbelastung der Lungengefäßwand oder verschiedene dysfunktionale Prozesse von proliferativen, vasoaktiven, angiogenen und / oder inflammatorischen Mediatoren werden aufgeführt. Eine Studie aus den USA konnte nachweisen, dass die genetische Variabilität von Östrogensignalen und Zellwachstumsregulatoren zu einem erhöhten Risiko von PoPH führen (Roberts et al. 2009). Schlussendlich ist die Ätiologie der PoPH multifaktorieller Genese und ihr genauer Pathomechanismus noch nicht eindeutig geklärt.

2.3.3. Diagnostik

Es gibt mehrere Möglichkeiten um die PoPH zu diagnostizieren, wobei sich alle Verfahren an der Diagnose der PAH orientieren. Die Schwierigkeit der Diagnose besteht in der asymptomatischen Präsentation der Patienten in Ruhe, ähnlich wie bei der zirrhotisch assoziierten Kardiomyopathie.

Untersuchungsmethoden wie das TTE oder die Elektrokardiographie können erste Aufschlüsse über die Herzfunktion geben. Sie sind nützliche nicht-invasive Methoden und können bereits vorab gezielte Aussagen über die Herzfunktion machen. Die invasive Beurteilung der hämodynamischen Verhältnisse, mittels Rechtsherzkatheter, stellt die beste Diagnosemöglichkeit dar. So ergibt sich, dass der Goldstandard für die Beurteilung des pulmonalarteriellen Druckes der Rechtsherzkatheter ist, da nur so der mPAP qualitativ hochwertig bestimmt werden kann (D'Alto et al. 2018).

In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wird definiert, dass die Pulmonale Hypertonie immer dann vorliegt, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) im Rechtsherzkatheter > 25 mmHg (in Ruhe) ist (Galiè et al. 2015). Kohortenstudien von Assad et al. und Maron et al. konnten aber zeigen, dass ein mPAP unterhalb des ehemaligen Referenzwertes von 25 mmHg ebenfalls mit erhöhter Mortalität einhergeht (Assad et al. 2017, Maron et al. 2016). Letztere Studie konnte nachweisen, dass die Mortalität ab einem mPAP von > 19 mmHg kontinuierlich anstieg.

Aufgrund dieser und noch weiterer Studien erfolgte im Jahr 2018 eine Anpassung der Leitlinien auf dem 6. Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie in Nizza. Die Referenzwerte wurden überarbeitet, sodass sich ein neuer Grenzwert für die pulmonale Hypertonie ergab. So gilt nun, dass ein mPAP im Rechtsherzkatheter von > 20 mmHg beweisend für eine pulmonale Hypertonie ist (Condon et al. 2019, Simonneau et al. 2019).

Wichtig für die Diagnose der PoPH ist nicht nur der Nachweis einer PAH im Rechtsherzkatheter, sondern vor allem auch der Nachweis, dass keine anderen kardialen oder pulmonalen Erkrankungen die Ursache für den pulmonalen Hochdruck sind. Nur bei dem gezielten Ausschluss von Nebenerkrankungen, dem Vorliegen einer

portalen Hypertonie und dem Nachweis einer PAH, kann auf das Krankheitsbild der PoPH geschlossen werden.

Neben der PAH äußert sich die PoPH klinisch auch mit rechtsventrikulärer Hypertrophie und Hypoxie bei gleichzeitiger Hypokapnie. Es ist auch beschrieben, dass arterielle Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke < 30 mmHg, bei Patienten mit bestehender portaler Hypertension, auf eine PAH hinweisen (Liberal et al. 2015).

2.3.4. Therapie und Prognose

Die Therapiestrategien für die PoPH lassen sich aus denen der idiopathischen PAH ableiten. Mit der Therapie soll hauptsächlich die Lebensqualität und Belastbarkeit des Patienten verbessert, aber auch die Voraussetzungen für eine LTx erleichtert werden. Es wird versucht eine Reduktion des mPAP und des peripher-vaskulären Gefäßwiderstands (PVR) zu erreichen, um die rechtsventrikuläre Belastung hämodynamisch zu stabilisieren. Zielführend ist dabei die medikamentöse Behandlung mit Prostazyklin-Analoga, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Hemmern (Porres-Aguilar und Mukherjee 2015).

Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne intravenöse Gabe von Prostazyklin-Analoga wurde in einer Studie von Robalino und Moodie mit nur 4 % angegeben (Robalino und Moodie 1991). Andere Studien berichten von einer 14 %-igen 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, die bei bestehender PoPH weder eine LTx noch eine spezifische PAH-Therapie erhalten haben. Patienten, die eine PAH-Therapie erhielten, zeigten im Verlauf eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45 %. Eine Kombination von LTx und PAH-Therapie konnte die 5-Jahres-Überlebensrate auf 67 % verbessern (Swanson et al. 2008).

In Zusammenschau zeigen alle Ergebnisse, dass die Prognose für PoPH grundsätzlich ungünstig ist und die Prognose ohne Therapie nahezu infaust scheint (Liberal et al. 2015).

2.4. Leberzirrhose assoziierte Kardiomyopathie

In einer Studie aus London, England, konnte bereits 1958 nachgewiesen werden, dass die Hälfte der untersuchten Patienten mit portaler Zirrhose einen veränderten

Herzindex hatten. Ebenfalls gab es Rückschlüsse auf erhöhten peripheren Blutfluss sowie systolische Herzgeräusche (Murray et al. 1958). Früher wurde fälschlicherweise der Einfluss von Alkohol auf diese Veränderungen vermutet, sodass der Begriff alkoholische Kardiomyopathie eingeführt wurde. Heute weiß man, dass diese Veränderungen nicht ausschließlich auf Alkohol zurückzuführen sind, weshalb treffender der Begriff der zirrhotischen Kardiomyopathie (engl. Cirrhotic Cardiomyopathy, CCM) verwendet wird. Im Verlauf der LZ kommt es zwangsläufig auch zu einer Verschlechterung der Herzfunktion, die unter anderem mit einem verminderten Herzzeitvolumen einhergeht. Diese Verschlechterung resultiert aus einer verminderten inotropen und chronotropen Funktion des Herzens, welche wiederum auf komplexen Pathomechanismen beruht (Ruiz-del-Árbol und Serradilla 2015). Nach der Definition des World Congress of Gastroenterology aus dem Jahr 2005, liegt dann eine CCM vor, wenn eine abnormale systolisch-kontraktile Antwort auf Stress und / oder eine diastolische Dysfunktion in Ruhe vorliegt. Ein weiteres Kriterium ist die gleichzeitige Abwesenheit von klinisch-signifikanten kardiopulmonalen Erkrankungen (Carvalho et al. 2019, Liu et al. 2017).

2.4.1. Epidemiologie

Die CCM demaskiert und manifestiert sich nur unter physischen oder pharmakologischen Belastungsbedingungen, weshalb Patienten, Monate bis Jahre vor dem Auftreten einer Herzinsuffizienz, oft in Ruhe eine noch normale Herzfunktion beibehalten. Aus diesem Grund ist die Diagnose der CCM erschwert und ihre genaue Prävalenz unbekannt (Carvalho et al. 2019). Schätzungsweise zeigen bis zu 50 % der Patienten mit LZ, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, Anzeichen für eine Herzschwäche. Weiterhin können 7 % bis 21 % der Todesfälle, nach orthotoper Lebertransplantation, auf eine bestehende Herzinsuffizienz zurückgeführt werden (Zardi et al. 2010).

2.4.2. Ätiologie

Führender pathophysiologischer Mechanismus der CCM ist die Entstehung einer hyperdynamischen Kreislaufzirkulation, auf dem Boden der LZ. Da die LZ den intrahepatischen Gefäßwiderstand erhöht, entwickelt sich hieraus eine portale Hypertension. Durch den portalen Hochdruck kommt es reaktiv zu der Freisetzung von Vasodilatoren wie Stickoxid, Kohlenmonoxid und Prostazyklin.

Eine fortschreitende LZ führt zu einer Dekompensation der Leber und damit zu einer Umverteilung des Blutes innerhalb des Splanchnikusgebietes. Die Barorezeptoren werden nun deaktiviert, um dem erhöhten Blutfluss im Splanchnikusgebiet entgegenzuwirken. Auf der Kapillarebene resultiert die darauffolgende Vasodilatation der Arteriolen in einem Abfall des systemvaskulären Widerstands (Carvalho et al. 2019). Die splanchnische arterielle Vasodilatation ist daher als eine erste Reaktion auf die hyperdynamische Zirkulation bei LZ anzusehen (Henriksen et al. 2001).

Im fortgeschrittenen Stadium der LZ präsentiert sich eine hyperdynamische Kreislaufsituation mit erhöhtem Herzzeitvolumen und erhöhter Herzfrequenz, bei gleichzeitigem Abfall des systemvaskulären Widerstandes und arteriellen Druckes. Auf renaler Ebene kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit einem Anstieg von Angiotensin II und Aldosteron. Diese Kreislaufveränderungen können zu einer Erweiterung der linken Herzkammer und zu funktionellen Veränderungen im Herzen führen (Ruiz-del-Árbol und Serradilla 2015).

2.4.3. Diagnostik

Die CCM äußert sich vor allem durch systolische und / oder diastolische Dysfunktion, sowie elektrophysiologische Veränderungen. Auch ein erhöhtes Herzzeitvolumen und ein niedriger systolischer Blutdruck können Symptome einer CCM sein. Klar davon zu differenzieren ist die Symptomatik der Herzinsuffizienz. Ein häufiges Problem bei der Diagnose der CCM ist, dass sich die kardialen Beschwerden der Patienten in Ruhebedingungen asymptomatisch zeigen. Folglich müssen diese vorsichtig unter Belastungssituationen demaskiert werden. Die Transthorakale Echokardiographie (TTE) ist ein probates, kostengünstiges und einfaches Mittel, um die Herzfunktion zu beurteilen. Um die Diagnose für CCM zu vereinfachen, hat ein Expertengremium 2005, auf dem World Congress of Gastroenterology in Montreal (Kanada), bestimmte Diagnosekriterien festgelegt, die im Folgenden erklärt werden sollen.

Zunächst sollte durch sorgfältige Anamnese und Untersuchung des Patienten ausgeschlossen werden, dass relevante kardiopulmonale Vorerkrankungen bestehen, denn nur so lassen sich die kardialen Symptome auf eine bestehende LZ des Patienten zurückführen. Weitergehend erfolgt die Diagnose in drei Hauptkategorien: systolische Dysfunktion, diastolische Dysfunktion und weitere Kriterien.

Als systolische Dysfunktion wird definiert, dass eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von weniger als 55 % und / oder eine verminderte Kontraktilität unter physiologischen oder pharmakologischen Stressfaktoren vorliegt. Eine diastolische Dysfunktion liegt dann vor, wenn im Ultraschall ein E / A – Verhältnis von < 1 gemessen wird, der Abfall der E-Welle > 200 ms beträgt und / oder die isovolumetrische Relaxationszeit > 80 ms beträgt. Als weitere Kriterien, die auf eine CCM hinweisen können, werden unter anderem die elektromechanische Entkopplung und verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm beschrieben. Aber auch strukturelle Veränderungen am Herzen, in Form von Vergrößerung des linken Atriums oder Hypertrophie des linken Ventrikels, können ein weiterer Hinweis auf CCM sein, sofern sie nicht anderer Genese zugeschrieben werden können. Gleiches gilt für erhöhte Blutwerte von Troponin I oder erhöhtes B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) (Liu et al. 2017).

Derzeit gilt eine Untersuchung mit Magnetresonanztomographie (MRT) als beste Bewertungsoption der Herzmorphologie. Die Kombination mit Kontrastmitteln kann zusätzliche Informationen über das Volumen der Ventrikel und die Ejektionsfraktion liefern, sowie fibrotische Veränderungen oder Ödeme darstellen (Gassanov et al. 2014). Allerdings gilt es zu hinterfragen, ob ein solches Verfahren immer den Vorzug vor der TTE erhalten sollte, da letzteres zum einen weniger Ressourcen in Form von Personal und Infrastruktur bindet, aber auch deutlich kosteneffizienter eingesetzt werden kann.

Alles in allem scheint die TTE zur Evaluierung der Herzfunktion ein wichtiges erstes Diagnosemittel zu sein und sollte durch den gezielten Einsatz von MRT-Untersuchungen und Herzkatheter-Untersuchungen komplementiert werden.

2.4.4. Systolische Dysfunktion

Patienten mit LZ weisen unter Ruhebedingungen eine normale bis erhöhte LVEF auf (Friedman und Fernando 1992, Møller und Bendtsen 2018). In Belastungssituationen dagegen kommt es zu einer systolischen Dysfunktion aufgrund von verminderter Kontraktilität der Kardiomyozyten, wodurch die Extraktion und der Bedarf an peripherem Sauerstoff beeinträchtigt werden (Epstein et al. 1998). An einem Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass dies an der schwachen myokardialen Reaktion bei der Rezeptor-Herabregulation von Beta-adrenergen Rezeptoren in Kardiomyozyten liegt (Lee et al. 1990). Aber auch andere Mechanismen beeinflussen die systolische Dysfunktion. Zum einen fördert die erhöhte Aktivität der Hämoxigenase und der induzierbaren NO-Synthase die Synthese von Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid, die zum einen vasodilatativ wirken, sich aber auch negativ auf die Kardiomyozytenkontraktion auswirken. Zum anderen ist auch eine massive Heraufregulation des Cannabinoid-Signalweges in zirrhotischen Patienten zu beobachten (Carvalho et al. 2019). Ein Rattenmodell von Liu et al. kommt zusätzlich zu der Annahme, dass die Stimulation der NO-Synthase möglicherweise mit der erhöhten Aktivität von Zytokinen bei zirrhotischen Patienten zusammenhängt (Liu et al. 2000).

Die Herzfunktionsstörung ist aber auch mit strukturellen Veränderungen verbunden. So konnte mithilfe von MRT gezeigt werden, dass es auch zu einer Vergrößerung der linksventrikulären Masse und des linken Vorhofvolumens kommt (Møller et al. 1995).

Zusammenfassend zeigen verschiedene Studien, dass die LVEF in Ruhe, bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, unauffällig ist. Eine systolisch-kontraktile Dysfunktion wird nur unter Stressbedingungen demaskiert. Unter Belastung ist dann eine ausreichende arterielle Zirkulation, aufgrund der systolischen Dysfunktion, nicht mehr gewährleistet (Carvalho et al. 2019).

2.4.5. Diastolische Dysfunktion

Im Gegensatz zu der systolischen Dysfunktion nimmt die diastolische Dysfunktion einen weitaus größeren Stellenwert als Merkmal der CCM ein. Die Pathologie der diastolischen Dysfunktion ist wahrscheinlich auf die erhöhte Myokardsteifigkeit zurückzuführen. Diese wird durch Fibrose, Myokardhypertrophie und subendotheliales

Ödem verursacht, was schlussendlich auch zu erhöhten Füllungsdrücken am linken Ventrikel und Atrium führt (Liu et al. 2006).

In Studien mit zirrhotischen Patienten konnte echokardiographisch nachgewiesen werden, dass der Durchmesser des rechten und linken Vorhofs, sowie des rechten Ventrikels im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich vergrößert war. Weiter konnte gezeigt werden, dass das E / A - Verhältnis bei Patienten mit Aszites im Vergleich zu Patienten ohne Aszites verringert war. Dies lässt auf den Zustand einer diastolischen Dysfunktion rückschließen (Pozzi et al. 1997, Valeriano et al. 2000).

Aszites, als Komplikation der LZ, ist, zusätzlich zur Myokardsteifigkeit, in der Lage, die Compliance des gesamten rechten Herzens zu verringern, was zu einer verminderten Füllung und damit zur diastolischen Dysfunktion führt (Gassanov et al. 2014).

2.4.6. Elektrophysiologische Veränderungen am Herzen

In mehreren Studien konnte sowohl bei Patienten mit LZ als auch im Tiermodell mit experimenteller LZ, eine Veränderung der Membranfluidität nachgewiesen werden. Es wurde beschrieben, dass sich die Aktivitäten von kardialen sarkolemmalen Enzymen wie Na⁺/K⁺-ATPase und Mg²⁺-ATPase, aber auch Ca²⁺-abhängige K⁺-Kanäle und Na⁺/Ca²⁺-Kanäle, in Patienten mit LZ verändern. Dies ist wohlmöglich auf eine Änderung des Membrancholesteringehaltes zurückzuführen, wie Keller et al. in ihrer Arbeit am Tiermodell beschreiben (Keller et al. 2004, Ruiz-del-Árbol und Serradilla 2015).

Es scheint also kaum verwunderlich, dass neben der systolischen und diastolischen Dysfunktion bei CCM, auch häufig über abnorme elektrokardiographische Veränderungen berichtet wird. In weiterführender Literatur wird beschrieben, dass bis zu 84 % der Patienten mit LZ, unabhängig davon ob ihre Ätiologie auf Alkoholmissbrauch basiert oder nicht, eine QT-Verlängerung aufweisen (Bernardi et al. 1998).

Ferner kann die Verlängerung des QT-Intervalls zu schweren Herzrhythmusstörungen wie ventrikulären Arrhythmien führen, aber auch den plötzlichen Herztod begünstigen (Kumar et al. 2021, McElwee et al. 2016).

2.4.7. Therapie und Prognose

Eine spezifische Therapie für die CCM ist derzeit nicht existent. Das Hauptaugenmerk in der Therapie sollte auf der Behandlung der Grunderkrankung, also der LZ, liegen. Die Behandlung mit einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) sollte bei CCM vermieden werden. Die TIPS können zwar den hyperdynamischen Kreislaufzustand verbessern, führen aber umgekehrt auch zu einer Verschlechterung der Herzfunktion, weil das rechte Atrium und der rechte Ventrikel durch die Erhöhung der kardialen Vorlast verstärkt beansprucht werden (Cazzaniga et al. 2007, Gassanov et al. 2014). Eine Studie von Gines et al. kommt auch zu dem Schluss, dass die Therapie mit TIPS, im Vergleich zu wiederholter Parazentese in Kombination mit Albumin-Gabe, das Überleben von Patienten mit LZ nicht verbessert. Außerdem sei sie mit höheren Kosten verbunden und erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine schwere Enzephalopathie zu entwickeln (Ginès et al. 2002).

Für Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium und begleitendem Herzversagen, ist hinsichtlich der Verschlechterung der Herz- und Leberfunktion eine Lebertransplantation die einzige etablierte Behandlungsmöglichkeit. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Lebertransplantation zu einer kompletten Verbesserung, im Sinne einer Restitutio ad Integrum, der mit CCM verbundenen Herzanomalien führt (Møller und Henriksen 2002, Torregrosa et al. 2005).

Die Prognose von CCM bei Patienten mit LZ ist aufgrund der multifaktoriellen Einflüsse, sowie der fortschreitenden Verschlechterung der Leber- und Herzfunktion nur schwer zu bestimmen (Ruiz-del-Árbol und Serradilla 2015).

Wie bereits erwähnt, ist ein großes Problem der CCM, dass sie sich im Ruhezustand häufig beschwerdefrei zeigt und somit erschwert diagnostizieren lässt. Dass eine deutlich beeinträchtigte Herzfunktion zu einem erhöhten Sterberisiko führt, erschwert die Problematik der CCM. Das verminderte Herzzeitvolumen kann zusätzlich die Abnahme der Nierenperfusion begünstigen und so zur Pathogenese des hepatorenalen Syndroms beitragen, was die Prognose zusätzlich negativ beeinflusst (Zardi et al. 2010).

Bezüglich der diastolischen Dysfunktion konnte gezeigt werden, dass mittels Parazentese die ventrikuläre Füllung durch die Verringerung der Vorlast und durch die Verringerung von basal erhöhtem Plasma-Renin, Aldosteron, Noradrenalin und Adrenalin verbessert werden konnte (Pozzi et al. 1997).

Eine Verbesserung der Symptome nach LTx wird erwartet und konnte zeigen, dass die Kardiomyopathie bei CCM tatsächlich im kausalen Zusammenhang mit Zirrhose steht (Torregrosa et al. 2005). Letztendlich zeigt sich, dass die Schwere der Lebererkrankung deutlich mit dem Ausmaß der Herzschwäche korreliert (Henriksen et al. 2003) und die einzige Therapie, mit evidenter Verbesserung der Herzfunktion, die Transplantation einer Leber bleibt (Møller und Henriksen 2002, Gassanov et al. 2014).

2.5. Einfluss von mPAP auf das Outcome nach Lebertransplantation

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass die Mortalität von lebertransplantierten Patienten mit assoziierter pulmonaler Hypertonie trotz adäquater Screening-Maßnahmen immer noch beträchtlich ist (Krowka et al. 2004). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von < 35 mmHg ein gutes Outcome haben, wohingegen Patienten mit einem mPAP > 35 mmHg und < 55 mmHg mit einer postoperativen Mortalität von 50 % assoziiert sind. Für Patienten mit einem mPAP ≥ 50 mmHg ließ sich eine postoperative Mortalität von 100 % nachweisen (Liu et al. 2017). Somit kann geschlussfolgert werden, dass ein mPAP ≥ 50 mmHg als absolutes Ausschlusskriterium hinsichtlich einer LTx gilt. Diese Erkenntnisse sind auch Teil der praktischen Umsetzung in den Transplantationszentren.

Unter optimalen und ausführlichen Therapiemaßnahmen konnte die 6-Monate-, 1-Jahres- und 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 80 %, 77 % und 77 % erhöht werden (Savale et al. 2017).

3. Ziele der Arbeit

Der Einfluss von kardiovaskulären Parametern auf das Gesamtüberleben bei lebertransplantieren Patienten ist in der Literatur bereits beschrieben und hat längst auf die heutigen Leistungskriterien für Lebertransplantationen Einfluss genommen. Dafür wird von vielen Lebertransplantationszentren der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) als präoperativer Marker benutzt, um Risikopatienten zu selektieren (Ayoub 2011). Auch der MELD-Score spielt für die Transplantationszentren eine wichtige Rolle, da dieser Wert unter anderem Einfluss auf die Rangfolge bei den Organ-Wartelisten nimmt.

Im Rahmen dieser retrospektiven monozentrischen Analyse sollte untersucht werden, ob verschiedene hämodynamische Parameter von Patienten, die im weiteren Verlauf eine Lebertransplantation erhalten sollten, einen Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben haben. Hierfür sollten bereits bekannte Parameter und Mortalitätsdaten, im Hinblick auf die 3-Jahres-Mortalität, am Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Jena (UKJ) überprüft werden. Mit dieser Arbeit sollte weiterhin die Fragestellung beantwortet werden, ob es Kriterien gibt, die die Gesamtüberlebenschance nach Lebertransplantation bereits präoperativ postulieren können. Dies könnte einen wichtigen Beitrag in der Risikostratifizierung von zukünftigen Evaluierungsprozessen leisten und bereits vorhandene Prognosemarker in ihrer Prognoseabschätzung unterstützen.

Der Hauptfokus in dieser Arbeit sollte auf der Untersuchung von kardiovaskulären Parametern liegen, die mittels TTE, im Rahmen des Evaluierungsprozesses für die Lebertransplantation, ermittelt wurden. Insbesondere die Untersuchung von Dimension und Funktion des rechten Herzens sollte dabei schwerpunktmäßig analysiert werden. Auch Blutproben, die zum Zeitpunkt des Leistungsprozesses entnommen worden sind, sollten als Prognosemarker überprüft und ihr Einfluss auf die Mortalität nach LTx untersucht werden.

4. Methodik

4.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse am Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Jena.

4.2. Ethikkommission

Nach dem Erstellen eines Studienprotokolls wurde am 22.07.2020 bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena ein Ethikvotum beantragt. Das Ethikvotum vom 24.07.2020 (Reg.-Nr.: 2020-1861-Daten) ergab keine berufsrechtlichen oder ethischen Bedenken, sodass mit der Datenanalyse begonnen werden konnte.

4.3. Auswahl der Patienten

Für diese Arbeit wurden ausschließlich Patienten des Universitätsklinikums Jena berücksichtigt. Alle Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, waren für eine LTx auf der Warteliste von Eurotransplant gemeldet oder erhielten eine Lebertransplantation am UKJ. Die Voruntersuchungen, im Rahmen des Listungsprozesses, wurden am UKJ absolviert und stellen die Grundlage für diese Analyse dar. Einige Patienten wurden von auswärtigen Zentren für eine LTx evaluiert und im weiteren Verlauf an das UKJ überwiesen. Jene Patienten erhielten eine erneute Evaluierung nach den Statuten des UKJ, sodass eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen gegeben war.

4.3.1. *Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien*

Das wichtigste Einschlusskriterium für das vorliegende Patientenkollektiv war eine stattgehabte LTx am UKJ, unabhängig von der Ursache für die Notwendigkeit einer solchen Prozedur. Als weiteres Einschlusskriterium wurde definiert, dass die Patienten mindestens 18 Jahre oder älter sind, um eine vergleichsweise homogene Patientenkohorte zu erstellen. Das Kriterium des Mindestalters von 18 Jahren konnte für eine Patientin nicht erfüllt werden, sodass sie von der Analyse ausgeschlossen wurde. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse und keine Interventionsstudie handelt, wurden keine weiteren relevanten Ausschlusskriterien formuliert.

4.4. Datenerhebung

Alle patientenbezogenen Daten wurden in pseudonymisierter Form erfasst, sodass anhand des Pseudonyms nicht auf die tatsächliche Identität des Patienten geschlossen werden konnte. Zur Erreichung des Studienziels war es erforderlich von allen Patienten die medizinischen Daten der Evaluierungsuntersuchung zu erheben und auszuwerten. Die Datenerhebung erfolgte aus elektronischen und sekundär digitalisierten Patientenakten des Universitätsklinikums Jena. Alle Mortalitätsdaten, zu den jeweiligen Zeitpunkten, konnten mithilfe der Patientenakten erhoben werden. Eine telefonische Kontaktverfolgung war dementsprechend nicht notwendig. Bei einigen Patienten lagen keine Untersuchungsprotokolle für das präoperative TEE vor. Diese Untersuchungen wurden nachträglich separat aufgerufen, die Rechtsherzparameter nachgemessen und dem jeweiligen Patienten im Datensatz hinzugefügt.

Die personenbezogenen Daten der Studienteilnehmer und die Daten zur Behandlung beziehungsweise zum Krankheitsverlauf wurden sicher verwahrt und unterlagen zu jeder Zeit den erforderlichen Datenschutzbestimmungen.

4.4.1. Datenerhebung und Beobachtungszeitraum

Zur besseren Verständlichkeit soll an dieser Stelle kurz beschrieben werden, wie sich die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zusammensetzen. Sobald abzusehen ist, dass ein Patient eine LTx benötigt, beginnen verhältnismäßig zeitnah die Evaluierungsuntersuchungen. Mit den Untersuchungsergebnissen wird sowohl die Notwendigkeit als auch die Möglichkeit, auf Grundlage diverser physischer und psychischer Komponenten, einer LTx überprüft. Wenn alle Ergebnisse zugunsten einer LTx ausfallen, wird der Patient bei der Organisation Eurotransplant als möglicher Empfänger gelistet. Das Datum der Meldung bei Eurotransplant entsprach in dieser Arbeit dem Listungszeitpunkt. Die Zeitspanne vom Listungszeitpunkt bis zum Tag der LTx wurde als Wartezeit definiert.

Ab dem Tag der LTx begann der Beobachtungszeitraum, der sich in dieser Arbeit auf drei Jahre erstreckte. Die nachfolgende Abbildung 8 soll noch einmal schematisch aufzeigen, von welchem Zeitpunkt die Leistungsparameter stammen, wie sich die Wartezeit definiert und welche Zeit als Beobachtungszeitraum angesetzt wurde.

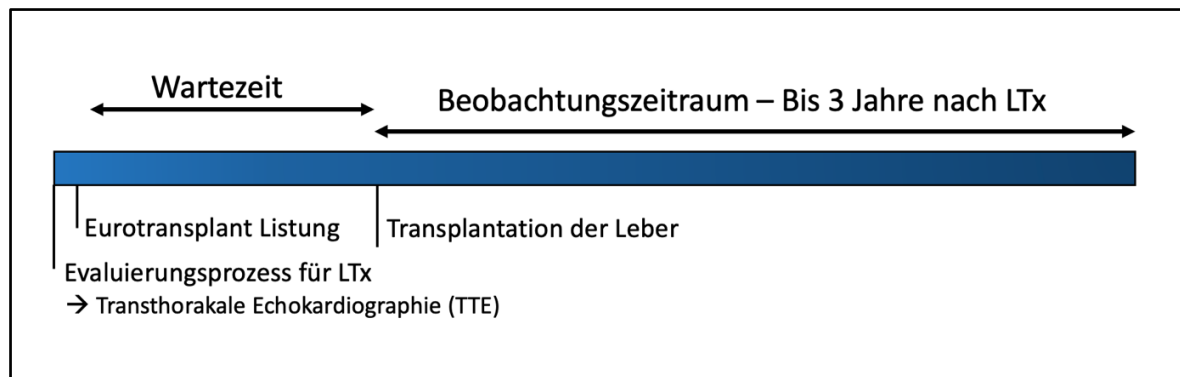


Abbildung 8: Zeitstrahl für die Datenerhebung der LTx-Kohorte.

4.5. Patientenkollektiv

In der Datenerhebung ergab sich ein Patientenkollektiv von 350 Patienten, die alle eine LTx im Zeitraum von 2011 bis 2020 erhielten. Hierbei wurden alle Patienten berücksichtigt, die sich bis einschließlich 11.09.2020 einer LTx unterzogen. Da einige Patientendaten unvollständige Datensätze aufwiesen, konnte bei bestimmten Analysen nicht auf das gesamte Patientenkollektiv zurückgegriffen werden. Dies führte dazu, dass in den verschiedenen Analysen zum Teil unterschiedliche Patientenzahlen betrachtet wurden. Daher ist an den betreffenden Stellen jeweils die absolute Patientenzahl angegeben, deren vollständiger Datensatz für die jeweilige Analyse verwendet wurde.

4.6. Erfasste Parameter

Die erfassten patientenbezogenen Daten lassen sich in drei Hauptgruppen aufteilen: Allgemeine biometrische Merkmale, Echokardiographie und Labor.

Unter dem Aspekt „Allgemeine biometrische Merkmale“ wurden allgemeine Informationen des Patienten gelistet. Hierfür erfolgte die Ermittlung von Körpergröße und Körpergewicht, sowie des Geburtsdatums, um das Patientenalter zu berechnen. Darüber hinaus wurde mithilfe des Datums der LTx die Wartezeit zwischen Listungszeitpunkt und LTx ermittelt. Auch der MELD-Score zum Zeitpunkt der

Evaluierung wurde dokumentiert, der indirekt als Dringlichkeitsindikator für die Transplantation angesehen werden kann.

Innerhalb der Echokardiographie-Daten wurde eine Einteilung nach Linksherz- und Rechtsherz-Echokardiographie-Daten gemacht. Bei den Linksherz-Daten wurde der Durchmesser der Aorta und des linken Vorhofs (in der Systole) gemessen. Der Durchmesser des linken Ventrikels wurde sowohl in der Systole als auch in der Diastole gemessen. Gleicher Untersuchungsmodus galt auch für die Messung der posterioren Wanddicke des linken Ventrikels und der interventrikulären Septumdicke. Weiterhin wurde die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels und der systolische pulmonalarterielle Druck abgeschätzt. Bei den Rechtsherz-Daten wurde vor allem die Fläche des rechten Vorhofs, die Veränderung der rechtsventrikulären Fläche während Systole und Diastole, sowie der Durchmesser des rechten Ventrikels am Ende der Diastole gemessen. Die Auslenkung der Trikuspidalklappe innerhalb der Herzaktion konnte echokardiographisch ebenfalls mit beurteilt werden. Die oben erwähnten Echokardiographie-Parameter entsprechen nicht der Gesamtheit der untersuchten Werte, sondern stellen lediglich eine Auswahl dar, die für diese Arbeit am relevantesten waren.

Zu den erhobenen Laborparametern gehörten Werte des kleinen Blutbildes, wie zum Beispiel quantitative Aussagen zu Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Auch eine qualitative Beurteilung des Blutbildes erfolgte, indem der Hämoglobingehalt und der Hämatokrit bestimmt wurden. Aus diesen Werten ließ sich dann im weiteren Verlauf rechnerisch das mittlere Erythrozyteneinzelvolumen (MCV), das mittlere korpuskuläre Hämoglobin (MCH) und die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) der einzelnen Erythrozyten ermitteln. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate ermittelt, die als Schätzwert angegeben wird (eGFR). Als Maß der Ausscheidungsfunktion der Niere wurde das harnpflichtige Stoffwechselprodukt Kreatinin bestimmt. Der Gallenfarbstoff Bilirubin, ein Abbauprodukt des Hämoglobins, wurde in seiner Blutkonzentration bestimmt und zeigt die metabolische Funktion des enterohepatischen Kreislaufs und eine mögliche Beeinträchtigung der Hepatozyten.

Als Endprodukt der anaeroben Glykolyse wurde der Laktatwert bestimmt. Als typischer Entzündungsmarker wurde das C-reaktive Protein (CRP) ausgewertet. Darüber hinaus wurden leberspezifische Laborwerte gemessen, zu denen ferner die Alanin-Aminotransferase (ALAT) und die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) zählen. Die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) soll ähnlich wie ALAT und ASAT einen weiteren Eindruck der Leberfunktion vermitteln. Als Letztes wurden Gerinnungsparameter wie die International Normalized Ratio (INR) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) erhoben, um einen vollständigen Organüberblick zu erhalten. Die hier erwähnten Laborparameter erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern sollen lediglich einen Ausschnitt aus allen erhobenen Laborwerten darstellen. Die im weiteren Verlauf abgebildeten Tabellen 1 bis 3 sollen einen vollständigen Überblick über die erhobenen Parameter geben. Falls nicht explizit erwähnt, beziehen sich alle erhobenen Parameter auf den Untersuchungszeitpunkt im Rahmen der Listungsvorbereitungen.

Allgemeine biometrische Merkmale
Geschlecht
Geburtsdatum
Datum der Lebertransplantation
Körpergröße
Körpergewicht
Alter zum Listungszeitpunkt und zum Zeitpunkt der LTx
Datum der Listung für LTx
MELD-Score Wert

Tabelle 1: Übersicht über die Parameter „Allgemeine biometrische Merkmale“.

Echokardiographie
Durchmesser der Aorta
Durchmesser des linken Vorhofs - systolisch
Interventrikuläre Septumdicke - diastolisch
Interventrikuläre Septumdicke - systolisch
Linksventrikuläre posteriore Wanddicke - diastolisch
Linksventrikuläre posteriore Wanddicke - systolisch
Linksventrikulärer Diameter - enddiastolisch
Linksventrikulärer Diameter - endsystolisch
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (sonographisch)

Pulmonalarterieller Druck - systolisch Fläche des rechten Vorhofs Fractional Area Change des rechten Ventrikels Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser Tricuspid annular plane systolic excursion - TAPSE

Tabelle 2: Übersicht über die Parameter „Echokardiographie“.

Labor
Leukozyten
Thrombozyten
Erythrozyten
Hämoglobin
Hämatokrit
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH)
Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)
Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV)
Kreatinin
Bilirubin
Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)
Laktat
C-reaktives Protein (CRP)
Aspartat-Aminotransferase (ASAT)
Alanin-Aminotransferase (ALAT)
Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)
International Normalized Ratio (INR)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Tabelle 3: Übersicht über die Parameter „Labor“.

4.7. Statistische Methodik

Nach Erhalt der Patientenlisten durch die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie (AVGC) wurde mit der Datenerhebung begonnen. Alle patientenbezogenen Daten wurden aus den Patientenakten in Microsoft Excel (Version 16.52) überführt und sortiert. Im nächsten Schritt erfolgte die Überführung in das Programm IBM SPSS Statistics (Version 27) in dem die ausführlichen statistischen Analysen durchgeführt wurden.

4.7.1. Statistische Analyse

Der Schwerpunkt der statistischen Analyse beschäftigte sich mit der LTx-Kohorte und deren Aufteilung in verschiedene Untergruppen. Zu Beginn erfolgte eine deskriptive statistische Analyse der biometrischen Merkmale, um einen Gesamtüberblick über die LTx-Kohorte zu erhalten. Dafür wurde die Geschlechterverteilung, die Altersverteilung im Mittel und im Median, sowie Größe und Gewicht der LTx-Kohorte berechnet. Ergänzend folgte die Darstellung der Verteilung des MELD-Scores innerhalb der LTx-Kohorte und die Berechnung der Wartezeiten.

Für die Echokardiographiedaten wurde sowohl der Mittelwert als auch der Median für die Parameter Durchmesser der Aorta, Durchmesser des linken Vorhofs, diastolische und systolische Septumdicke, diastolische und systolische posteriore Wanddicke des linken Ventrikels, enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion berechnet. Ergänzend wurde die Standardabweichung (SD) und die Anzahl der analysierten Patienten mit aufgeführt.

Die Echokardiographiedaten des rechten Herzens wurden in die definierten Grenzwertgruppen kategorisiert und ihre Verteilung graphisch dargestellt. Der letzte Teil der deskriptiven Analyse beschäftigte sich mit den Laborparametern. Hier wurden für die einzelnen Blutwerte der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung (SD) berechnet. Die detaillierte Aufstellung der untersuchten Laborwerte wurde bereits in der Tabelle 3 dargestellt.

Zu Beginn der Analyse erfolgte eine Überlebenszeitanalyse der gesamten LTx-Kohorte, die mittels Kaplan-Meier errechnet wurde. Der Kaplan-Meier-Überlebensschätzer bildet in dieser Arbeit die Wahrscheinlichkeit ab, dass in dem

beobachteten Zeitraum von 3 Jahren ein Ereignis, wie z.B. Tod, nicht eintritt und fungiert damit als eine Ereigniszeitenanalyse.

Die Hauptfragestellung der Arbeit zielte auf die prognostische Wertigkeit von verschiedenen echokardiographischen Parametern und Laborwerten zur Vorhersage des Überlebens im 3-Jahreszeitraum nach LTx ab. Als Zielgröße wurde das Zeitintervall zwischen dem Todesdatum und dem Datum der LTx berechnet, wenn der Patient innerhalb von 3 Jahren verstarb (Zielereignis). Für lebende Patienten, deren Beobachtung ohne Ereignis im Zeitraum endet, wurde die Differenz zwischen dem Todesdatum und dem Datum der letzten Beobachtung gebildet (zensierte Überlebenszeit, maximal 3 Jahre). Auf Grund der zensierten Daten wurde die 3-Jahres-Mortalität der LTx-Kohorte aus der Kaplan-Meier-Kurve ermittelt.

Der Einfluss kategorialer Prognosefaktoren wurde univariat mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Test untersucht. Für kategoriale und metrisch skalierte Prognosefaktoren wurden univariate Cox-Regressions-Modelle verwendet. Laborwerte mit linkssteiler Verteilung wurden für die Cox-Regression transformiert (natürlicher Logarithmus), um den Einfluss extrem hoher Werte zu begrenzen. Im Ergebnis der Cox-Regression wird das Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Das ist der Faktor, um den sich die momentane Ereignisrate (Hazard) ändert, wenn der Prognosefaktor um eine Einheit ansteigt. Überdeckt das 95 %-Konfidenzintervall den Indifferenzwert von 1 nicht, dann wird die Nullhypothese $H_0: HR = 1$ – es gibt für die betrachtete Variable keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben – abgelehnt. Potenzielle Prognosefaktoren, für die sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang gezeigt hat, wurden im nächsten Schritt in ein multiples Cox-Modell aufgenommen. In einem Rückwärts-Selektionsverfahren wurden dann schrittweise Variablen aus dem Modell entfernt. Um den Einfluss von Selektionskriterien bestmöglich zu erfassen, wird in der Literatur die Anpassung des Eliminationskriterium empfohlen (Bendel und Afifi 1977, Mickey und Greenland 1989, Bursac et al. 2008).

Für ein robustes Endmodell wurde in dieser Arbeit ein p -Wert $> 0,2$ als Eliminationskriterium gewählt.

Zusätzlich wurden für den rechtsventrikulären enddiastolischen Durchmesser (RVEDd) des Herzens, die systolische Exkursion der Trikuspidalklappe (engl. TAPSE) sowie die Fläche des rechten Vorhofs (RAA) in der Literatur Referenzgrößen gesucht. Mittels der in der Literatur ermittelten Referenzwerte ergaben sich spezifische Grenzwerte für RVEDd, TAPSE und RAA, die der unten aufgeführten Tabelle 4 entnommen werden können.

Klinischer Parameter	Physiologischer Referenzwert	Pathologischer Referenzwert
RVEDd	≤ 39 mm	> 39 mm
TAPSE	≤ 17 mm	> 17 mm
RAA	≤ 16 cm ²	> 16 cm ²

Tabelle 4: Grenzwerte für die Parameter RVEDd, TAPSE und RAA.

Da die Anzahl der eingeschlossenen Patienten in den verschiedenen Analysen variiert, erfolgte nach der multivariaten Cox-Regression ein diese Analyse betreffender Vergleich der Populationen. Hierfür wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensschätzung für jene Populationen erstellt, die im finalen Cox-Modell mitberücksichtigt bzw. aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt wurden. Weiterführend folgt die deskriptive Beschreibung der Todesursachen für die Patienten mit Zustand nach LTx.

Den Abschluss der Analyse bildet ein Vorher-Nachher-Vergleich aller lebertransplantierten Patienten. Hier sollen besonders die postoperativen mit den präoperativen Diagnostikparametern verglichen werden, um zu beurteilen, ob im Nachbeobachtungszeitraum eine Regredienz eintritt. Der Vergleich der Parameter erfolgt mit dem Vorzeichentest. Dabei soll die Abweichung eines Parameters zwischen dem Listungszeitpunkt und dem Zeitpunkt sechs bzw. zwölf Monate nach LTx beurteilt werden.

Für die Überlebenszeitanalysen wurden Hypothesen aufgestellt, die im weiteren Verlauf untersucht werden sollen. Die Nullhypothese (H_0) besagt, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem beobachteten Parameter und dem postoperativen Überleben (drei Jahre nach LTx) gibt. Die Alternativhypothese (H_1) besagt somit, dass

es einen Zusammenhang zwischen dem einzelnen Parameter und dem postoperativen Überleben (drei Jahre nach LTx) gibt. Mithilfe des Cox-Modells wurde das Hazard Ratio als Effektmaß für den Zusammenhang berechnet. Bei der Durchführung und Interpretation der Testergebnisse wurde von einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ und einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall ausgegangen.

5. Ergebnisse

5.1. Deskriptive Statistik

5.1.1. Geschlechter- und Altersverteilung

Von der gesamten LTx-Kohorte waren 249 Patienten männlich (71,1 %) und 101 Patienten weiblich (28,9 %). Die Altersverteilung erstreckte sich zum Zeitpunkt der Lebertransplantation von 20 bis 72 Jahren und betrug im Mittel 55,71 Jahre. Das mediane Alter lag bei 59 Jahren.

5.1.2. Körpergröße und Körpergewicht

Die durchschnittliche Körpergröße aller Patienten betrug im Mittel 173,5 cm und im Median 174,0 cm. Die kleinste erfasste Körpergröße betrug 146,0 cm. Die größte erfasste Körpergröße betrug 197,0 cm. Das Körpergewicht lag zwischen 42,0 kg als kleinster Wert und 135,0 kg als größter gemessener Wert. Der Mittelwert für das Körpergewicht der 350 Patienten betrug 80,7 kg. Das mediane Körpergewicht betrug 79,5 kg. Geschlechtsspezifisch ergab sich für die männlichen Patienten eine mittlere Körpergröße von 177,0 cm (Median: 176,0 cm) bei einem mittleren Körpergewicht von 86,1 kg (Median: 85,1 kg). Innerhalb der weiblichen Kohorte konnte eine mittlere Körpergröße von 164,9 cm bei einem mittleren Körpergewicht von 67,5 kg errechnet werden. Für die mediane Verteilung ergab sich ein Körpergewicht von 67,0 kg und eine Körpergröße von 165,0 cm.

5.1.3. MELD-Score

Für diese Analyse konnten die Daten von 295 Patienten (84 %) verwendet werden, da für 55 Patienten kein aktueller MELD-Score zum Zeitpunkt der Listung ermittelt werden konnte. Der höchste erfasste MELD-Score zum Zeitpunkt der Listung betrug 40 und der niedrigste erfasste MELD-Score lag bei 6. Für den medianen MELD-Score errechnete sich ein Punktwert von 15. Der Mittelwert betrug 16,83.

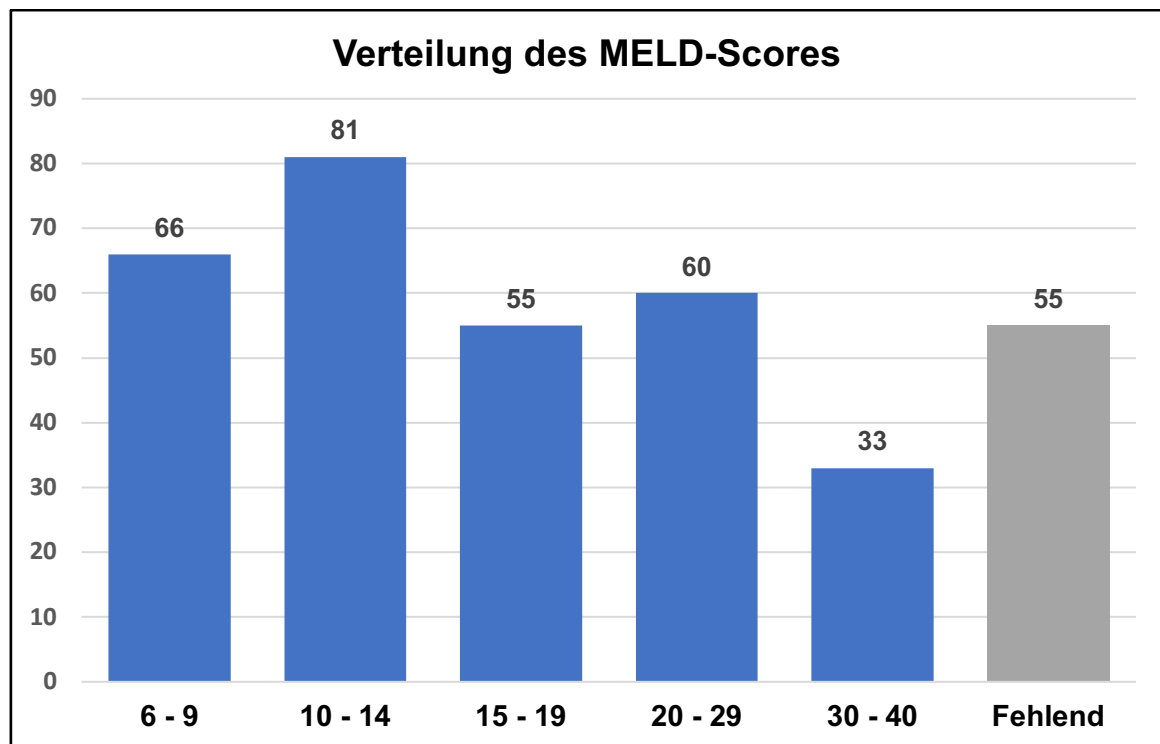


Abbildung 9: Verteilung des MELD-Scores in der LTx-Kohorte.

5.1.4. Wartezeit

Ein nicht unbedeutender Faktor in dieser Arbeit war die Wartezeit zwischen Listungszeitpunkt und LTx. So ergaben sich je nach Höhe des MELD-Scores für die Patienten unterschiedliche Wartezeiten bezüglich ihrer Dringlichkeit für eine LTx. Des Weiteren ist die Wartezeit nicht nur abhängig von der Schwere des Erkrankungsbildes des Patienten, sondern hängt selbstverständlich auch von einem passenden Organangebot ab, sofern eines vorlag. Die Definition der Wartezeit wurde bereits unter 4.4.1. erklärt. Für die Analyse der Wartezeit konnten insgesamt 303 Patienten (86,6 %) mit gültigen Listungsdaten ausgewertet werden. Demnach konnte für 47 Patienten (13,4 %) retrospektiv kein exaktes Listungsdatum ermittelt werden. Die mediane Wartezeit auf ein passendes Organangebot betrug 157 Tage.

Die Kohorte wurde weiterhin, unter Zuhilfenahme des Parameters $RVEDd \leq 39$ mm und $RVEDd > 39$ mm, in zwei Gruppen geteilt. Für $RVEDd \leq 39$ mm konnten 129 Patienten eingeschlossen werden; sie warteten mit einer medianen Wartezeit von 180 Tagen auf eine LTx. Innerhalb der Gruppe mit $RVEDd > 39$ mm wurden 87 Patienten mit gültigen Daten identifiziert. Sie warteten im Median nur 97 Tage auf eine LTx.

5.1.5. Echokardiographie

Alle Patienten erhielten im Rahmen des Evaluierungsprozesses für LTx eine echokardiographische Untersuchung, um die Funktion und Dimension des Herzens zu beurteilen. Da nicht von allen Patienten die Echokardiographie-Untersuchungen retrospektiv nachvollzogen werden konnten, ist hinter den jeweiligen Spalten die Anzahl der eingeschlossenen Patienten aufgeführt. Es folgt zunächst die Aufstellung der Daten in absoluten Zahlen, die das linke Herz betreffen. Für die nachfolgende Tabelle gelten folgende Abkürzungen: linksventrikulär (LV), diastolisch (dias.) und systolisch (sys.).

Parameter ¹	Mittelwert	SD*	Median	Q ₁ ** – Q ₃ ***	n
Durchmesser Aorta	32,1	4,58	32	29,0 – 35,0	234
Durchmesser linker Vorhof	40,7	7,84	41	36,0 – 46,0	270
Septumdicke dias.	11,6	2,10	12	10,0 – 13,0	302
Septumdicke sys.	15,8	2,89	16	14,0 – 18,0	220
Posteriore Wand LV dias.	10,9	2,05	11	9,0 – 12,0	247
Posteriore Wand LV sys.	16,0	2,65	16	14,0 – 18,0	212
Durchmesser LV dias.	47,7	6,93	48	43,0 – 52,0	303
Durchmesser LV sys.	28,5	6,69	28	25,0 – 32,0	245
Ejektionsfraktion (%)	69,2	8,98	70	62,0 – 76,0	308

Tabelle 5: Zusammenfassung der Echokardiographiedaten vom linken Herzen und ihre statistische Auswertung. ¹ Falls nicht anders bezeichnet sind alle Parameter in der Einheit „mm“ angegeben. Abkürzungen: *SD= Standardabweichung, **Q₁= unteres Quartil (25 %), ***Q₃= oberes Quartil (75 %), n= Anzahl gültiger Werte.

Die Rechtsherz-Daten werden zum besseren Verständnis direkt in den unter 4.7.1. definierten Grenzwertgruppen angegeben. Aus der gesamten Kohorte konnten für den RVEDd insgesamt 247 Werte erhoben werden, 103 Werte wurden als fehlend markiert. Davon hatten insgesamt 149 Patienten (60,3 %) einen RVEDd ≤ 39 mm und 98 Patienten (39,7 %) einen RVEDd > 39 mm. Für die TAPSE konnten insgesamt 242 vollständige Datensätze erhoben werden, 108 Werte wurden als fehlend markiert. Hier ergab sich eine Verteilung von 52 Patienten (21,5 %) mit einer TAPSE ≤ 17 mm und 190 Patienten (78,5 %) mit einer TAPSE > 17 mm. Für die Fläche des rechten Vorhofs konnten insgesamt 229 Patienten mit gültigem Datensatz ausgewertet werden. 121 Werte wurden insgesamt als fehlend markiert. In Summe wiesen 128 Patienten (55,9 %) eine RAA ≤ 16 cm² und 101 Patienten (44,1 %) einen RAA ≥ 16 cm² auf.

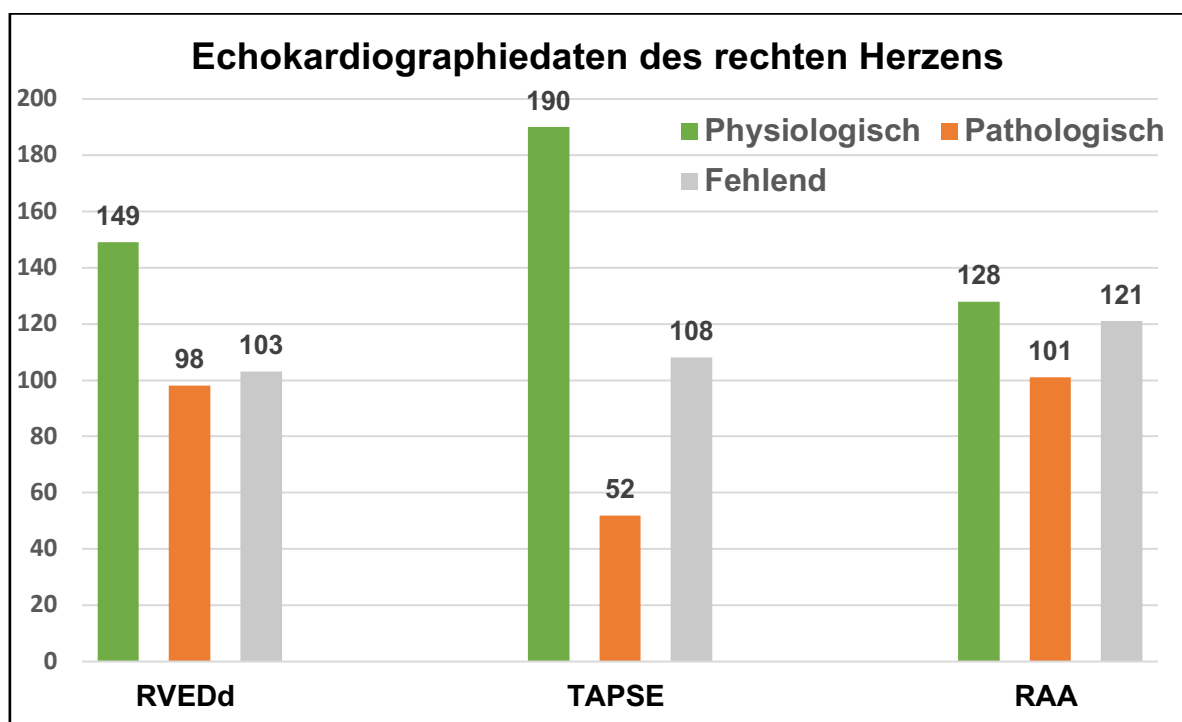


Abbildung 10: Übersicht über die Echokardiographiedaten vom rechten Herzen.

5.1.6. Laborparameter

Neben der echokardiographischen Untersuchung, im Rahmen der Evaluierung für LTx, wird von jedem Patienten eine Blutuntersuchung gemacht. So soll neben der Visualisierung von Organen mittels Ultraschalls die Organfunktion anhand von Laborparametern gemessen und beurteilt werden. Dafür ist am UKJ eine Reihe von festen Laborparametern etabliert, die zu Beginn des Listungsprozesses eine qualitative Aussage über mögliche Organschäden machen soll. Ein detaillierter Überblick über alle ausgewerteten Laborparameter wurde bereits unter 4.6. beschrieben.

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind nun alle ausgewerteten Laborparameter aufgelistet. Weiterhin wurde für jeden der Werte der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung berechnet. Die Aufstellung wird zusätzlich von dem unteren und oberen Quartil ergänzt. Hinter den jeweiligen Spalten ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten aufgeführt, weil nicht von allen Patienten die Labordaten (zum Zeitpunkt der Listung) retrospektiv nachvollzogen werden konnten.

Mittelwert und Median für die Parameter Leukozyten, Thrombozyten, CRP, ASAT, ALAT und GLDH lassen auf eine linkssteile Verteilung schließen, sodass in der nachfolgend durchgeführten Cox-Regression mit logarithmierten Werten gerechnet wurde, um den Einfluss extrem hoher Werte zu begrenzen.

Parameter	Mittelwert	SD*	Median	Q ₁ ** – Q ₃ ***	n
Leukozyten (Gpt/l)	7,3	6,1	6	4,5 – 8,0	349
Thrombozyten (Gpt/l)	149,0	113,6	122	76,5 – 183	349
Erythrozyten (Tpt/l)	4,0	1,8	3,9	3,3 – 4,6	349
Hämoglobin (mmol/l)	7,2	1,5	7,5	6,1 – 8,4	349
Hämatokrit (%)	34,2	7,0	35	29 – 40	349
MCV (fl)	90,1	8,0	90	85 – 95	349
MCH (fmol)	1,96	1,1	1,91	1,8 – 2,1	349
MCHC (mmol/l)	21,2	0,8	21,2	20,6 – 21,8	349
Kreatinin (µmol/l)	117,4	113,3	79	67 – 117,5	349
eGFR (ml/min)	80,9	33,4	90,9	56,9 – 104	349
Bilirubin (µmol/l)	98,5	153,7	32	15 – 93,5	348
Laktat (mmol/l)	1,6	0,9	1,4	1,1 – 1,9	347
CRP (mg/l)	24,6	40,3	9,2	4,1 – 27,8	348
ASAT (µmol/l)	1,9	4,6	0,90	0,61 – 1,43	349
ALAT (µmol/l)	1,6	4,1	0,62	0,42 – 1,04	349
GLDH (nmol/l)	378,1	2423,2	68	1,0 – 143,5	349
INR	1,7	3,4	1,3	1,1 – 1,6	349
aPTT (Sek.)	36,2	10,5	33,9	30,8 – 37,9	349

Tabelle 6: Zusammenfassung der Labordaten und ihre statistische Auswertung. Abkürzungen: *SD= Standardabweichung, **Q₁= unteres Quartil (25 %), ***Q₃= oberes Quartil (75 %), n= Anzahl gültiger Werte.

5.2. Überlebenszeitanalyse der LTx-Kohorte

Zu Beginn erfolgte die Schätzung der 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die LTx-Kohorte. Insgesamt wurden 350 Patienten mit ihren Überlebenszeiten in die Kaplan-Meier-Überlebensschätzung integriert und ausgewertet. Im Beobachtungszeitraum von drei Jahren verstarben 64 Patienten; 286 Patienten wurden am Ende des Beobachtungszeitraumes als lebend klassifiziert. Dadurch errechnete sich eine 1-Jahres-Mortalität von 14,9 % und eine 3-Jahres-Mortalität von 21,7 %. Nachfolgende Abbildung 11 zeigt die graphische Auswertung der Kaplan-Meier-Überlebensschätzung im Zeitraum von drei Jahren an (1095 Tagen, x-Achse). Der Zeitpunkt 0. Tag entspricht dem Tag der LTx. Die y-Achse zeigt in diesem Fall das kumulierte Überleben nach LTx an.

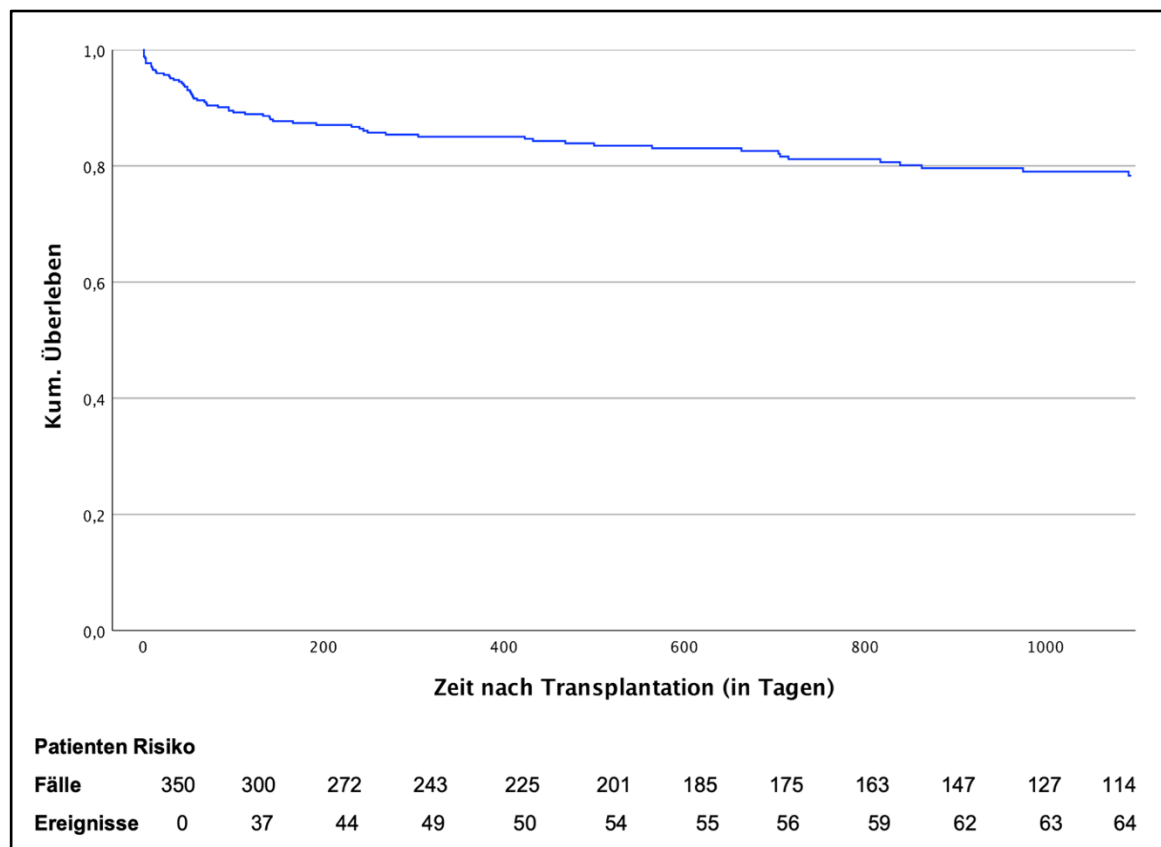


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung der LTx-Kohorte.

5.3. Univariate Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression

Nach der Schätzung der Gesamtmortalität folgte die Betrachtung der univariaten Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression. Wie bereits in 4.7.1. beschrieben, sollte hier ein Vorhersagemodell errechnet werden, das den Einfluss verschiedener Parameter auf das Ereignis Tod, in den ersten drei Jahren nach LTx, beschreibt. Da sich der MELD-Score aus den einzelnen Parametern Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und INR errechnet, wurde auf eine einzelne Analyse dieser Parameter verzichtet, denn diese werden bereits hinlänglich über den MELD-Score repräsentiert.

Die auf der nächsten Seite dargestellte Tabelle 7 beinhaltet die Ergebnisse der univariaten Cox-Regression. Um die Tabelle übersichtlicher zu halten, sollen für die Spalte der Variablen folgende Abkürzungen gelten: interventrikulär (IV), linksventrikulär (LV), diastolisch (dias.) und systolisch (sys.). Wie bereits in 5.1.6. erläutert, wurden die Parameter Leukozyten, Thrombozyten, CRP, ASAT, ALAT und GLDH logarithmiert und in der Tabelle mit entsprechendem Kürzel (ln) gekennzeichnet.

Variable	HR *	95% KI **	p – Wert	n (Todesfälle)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,648	0,352 – 1,191	0,162	349 (64)
Alter bei LTx	1,038	1,007 – 1,070	0,016	349 (64)
MELD-Score (6-40)	1,031	1,000 – 1,063	0,049	294 (47)
Leber-Lebendspende	1,090	0,611 – 1,943	0,771	349 (64)
TAPSE (> 17 vs. ≤ 17)	0,663	0,330 – 1,331	0,248	241 (39)
RVEDd (> 39 vs. ≤ 39)	1,975	1,091 – 3,576	0,025	247 (44)
RAA (> 16 vs. ≤ 16)	1,424	0,765 – 2,649	0,265	229 (40)
Durchmesser Aorta	1,027	0,963 – 1,096	0,414	234 (45)
Durchmesser linker Vorhof	1,027	0,993 – 1,063	0,117	270 (54)
Septumdicke IV dias.	1,034	0,914 – 1,170	0,597	301 (55)
Septumdicke IV sys.	0,965	0,867 – 1,073	0,510	220 (42)
Posteriore Wanddicke LV dias.	1,038	0,905 – 1,191	0,593	247 (48)
Posteriore Wanddicke LV syst.	0,978	0,870 – 1,099	0,708	212 (41)
Durchmesser LV sys.	1,025	0,988 – 1,064	0,190	245 (48)
Ejektionsfraktion LV	0,999	0,971 – 1,029	0,971	307 (58)
(ln) Leukozyten	1,344	0,841 – 2,147	0,216	348 (64)
Erythrozyten	0,751	0,576 – 0,980	0,035	348 (64)
Hämoglobin	0,906	0,769 – 1,068	0,240	348 (64)
Hämatokrit	0,975	0,942 – 1,010	0,163	348 (64)
(ln) Thrombozyten	0,723	0,493 – 1,060	0,097	348 (64)
eGFR	0,997	0,990 – 1,005	0,491	348 (64)
Laktat	1,162	0,926 – 1,458	0,194	346 (64)
(ln) CRP	1,245	1,038 – 1,494	0,018	347 (64)
(ln) ASAT	1,622	1,280 – 2,054	< 0,001	348 (64)
(ln) ALAT	1,461	1,177 – 1,815	0,001	348 (64)
(ln) GLDH	1,082	0,981 – 1,193	0,115	348 (64)
aPTT	1,023	1,004 – 1,042	0,015	348 (64)

Tabelle 7: Univariate Cox-Regression. Abkürzungen: *HR= Hazard Ratio, **95% KI= 95%-Konfidenzintervall, n= Anzahl gültiger Werte.

Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, zeigte sich der MELD-Score mit $p = 0,049$ univariat signifikant (HR: 1,031). Dieser Score repräsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten drei Monate ohne passendes

Organangebot zu versterben. Anhand dieser ersten Analyse ließ sich beobachten, dass ein höherer MELD-Score zum Zeitpunkt der Listung mit einem erhöhten postoperativen Versterben nach LTx assoziiert ist. Das Alter zum Zeitpunkt der LTx hatte ebenfalls einen Einfluss auf das Ereignis Tod in den ersten drei Jahren nach LTx ($p < 0,016$, HR: 1,038). In der weiteren Analyse zeigten die Leberenzyme (ln) ASAT mit $p < 0,001$ (HR: 1,622) und (ln) ALAT mit $p < 0,001$ (HR: 1,461) auch jeweils ein univariat signifikantes Ergebnis. Als weiterer Parameter erwies sich die aPTT mit $p = 0,015$ (HR: 1,023) als signifikant. Eine präoperativ erhöhte aPTT ist also ebenfalls mit einem erhöhten postoperativen Mortalitätsrisiko nach LTx assoziiert. Weitere signifikante Parameter waren der Entzündungsmarker (ln) CRP mit $p = 0,018$ (HR: 1,245) und der Blutparameter Erythrozyten mit $p = 0,035$ (HR: 0,751). Hieraus lässt sich schließen, dass eine um 1 Tpt/l höhere Erythrozytenkonzentration zum Zeitpunkt der Listung mit einer Verringerung des Sterberisikos nach LTx um 25 % verbunden ist.

Von den echokardiographisch ermittelten Parametern errechnete sich der RVEDd als univariat signifikant mit $p = 0,025$ (HR: 1,975). Betrachtet man das dazugehörige Hazard Ratio des RVEDd von 1,975 kann man folgendes Ergebnis festhalten: Patienten, die zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen für LTx einen RVEDd von > 39 mm aufweisen, hatten ein fast zweifach höheres Risiko innerhalb der ersten drei Jahre nach der Transplantation zu versterben, als Patienten mit einem RVEDd ≤ 39 mm. Die Analyse zeigte also bereits in der univariaten Betrachtung, dass die Dimension des rechten Herzens, zum Zeitpunkt der Listung für eine LTx, einen erheblichen Einfluss auf das postoperative Überleben in den ersten drei Jahren hat.

Alle weiteren untersuchten Parameter wiesen eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p > 0,05$ auf. Der Übersicht halber werden die einzelnen Ergebnisse nicht gesondert aufgeführt, sondern können aus der Tabelle der vorigen Seite nachvollzogen werden. Aufgrund ihres p -Wertes konnte für diese Parameter die H_0 -Hypothese nicht verworfen werden.

5.3.1. Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Ventrikelgröße

Nach der Ermittlung des RVEDd als univariat signifikanten Parameter wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensschätzung durchgeführt, um den Einfluss der echokardiographischen Parameter gesondert zu untersuchen. In dem Beobachtungszeitraum konnten insgesamt 247 Patienten mit vollständigem Datensatz untersucht werden. Hierbei erfolgte zuerst die Aufteilung der Kohorte in die Gruppen $RVEDd \leq 39$ mm mit $n = 149$ Patienten und $RVEDd > 39$ mm mit $n = 98$ Patienten. Während der Beobachtungszeit wurden für die Gruppe $RVEDd \leq 39$ mm 20 Ereignisse (13,4 %) und für die Gruppe $RVEDd > 39$ mm 24 Ereignisse (24,5 %) registriert. Im weiteren Verlauf wurde dann die Überlebenszeit vom Zeitpunkt der LTx bis 1095 Tage (entsprechend drei Jahre) nach der LTx hinsichtlich der Ereignisse Tod oder Versterben beobachtet. In der nachfolgenden Abbildung 12 sieht man die graphische Auswertung der Kaplan-Meier-Überlebensschätzung. Die x-Achse des Koordinatensystems repräsentiert die Zeitachse in Tagen. Der Zeitpunkt 0. Tag entspricht hier erneut dem Tag der LTx. Die Beobachtungszeit endet bei 1095 Tagen. Auf der y-Achse des Koordinatensystems ist das kumulierte Überleben aufgetragen, sodass ein graphischer Zusammenhang zwischen Überleben und Zeitspanne hergestellt werden kann. Die Kohorte wurde, wie bereits oben erwähnt, in die Gruppen $RVEDd \leq 39$ mm in blauer Farbe und $RVEDd > 39$ mm in roter Farbe aufgeteilt und dargestellt. Auch hier wurde erneut die H_0 und die H_1 -Hypothese aufgestellt, um sie in der nachfolgenden Berechnung zu überprüfen. Die H_0 besagt, dass beide Gruppen unabhängig von ihrer Ventrikelgröße im beobachteten Zeitraum gleich häufig versterben. H_1 geht davon aus, dass es einen Unterschied zwischen den Gruppen mit kleinerem oder größerem Ventrikeldurchmesser gibt.

Graphisch ließ sich bereits ein eindeutiger Trend in Richtung der H_1 -Hypothese erkennen. Der graphische Trend konnte auch mit dem errechneten Log-Rank-Test ($p = 0,022$) unterstützt werden. Da sich $p \leq 0,05$ ergab, musste H_0 verworfen werden. Somit ließ sich nachweisen, dass Patienten mit einem $RVEDd > 39$ mm innerhalb der ersten drei Jahre nach LTx ein signifikant höheres Risiko hatten zu versterben. Dieser Trend ließ sich vor allem in den ersten 90-100 Tagen nach der LTx beobachten, wo Patienten mit einem größeren rechten Ventrikel erheblich öfter verstarben als ihre Vergleichsgruppe. Ein ähnlich deutlicher Trend wurde auch ab Tag 420 nach LTx beobachtet.

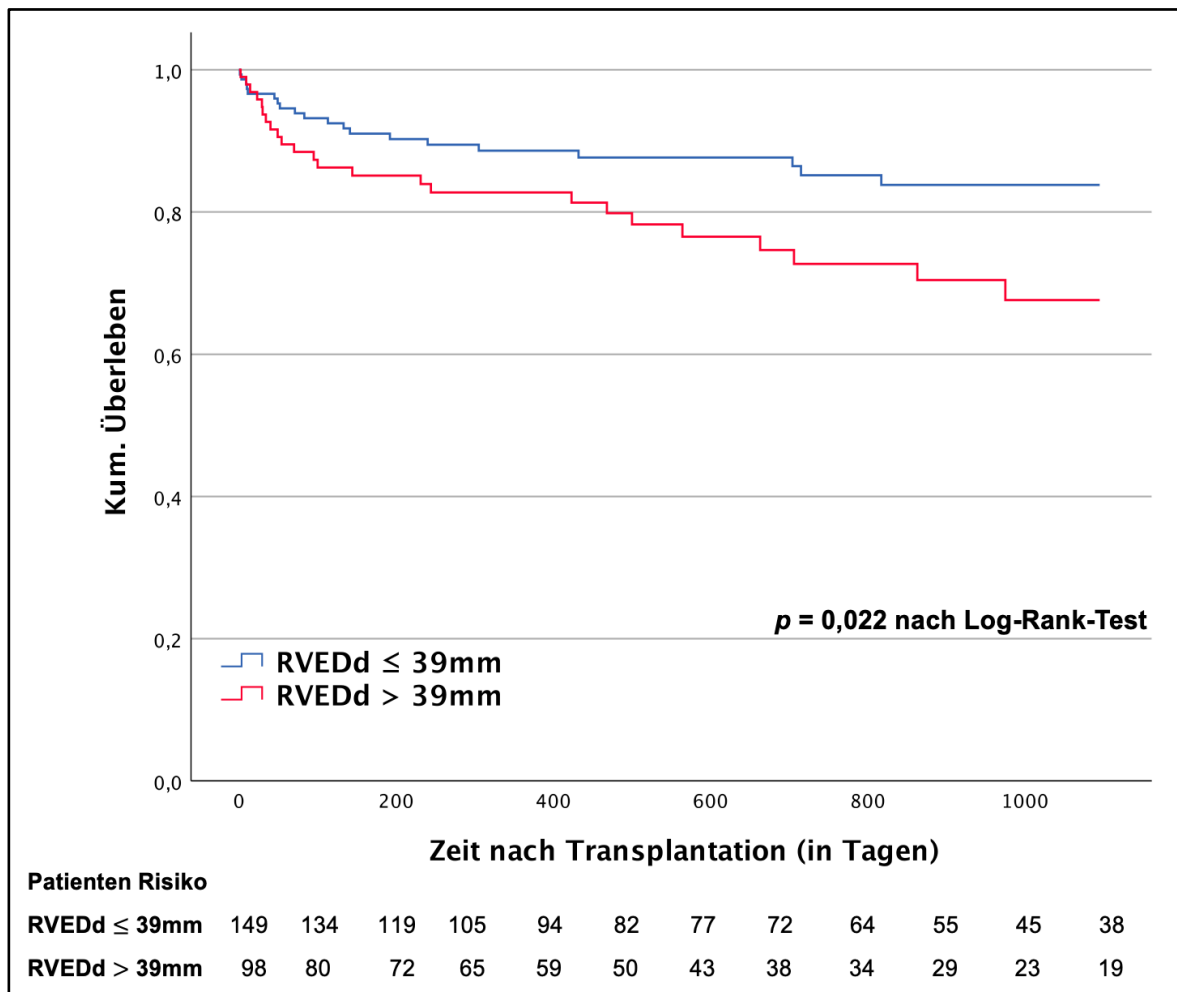


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Ventrikelgröße.

5.3.2. Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Kontraktionsfähigkeit

Wie in 4.7.1. beschrieben, wurden für die echokardiographischen Parameter RVEDd, TAPSE und RAA, unter zu Hilfenahme aktueller Literatur, physiologische Grenzwerte bestimmt. Weiterführend sollen neben dem RVEDd auch die echokardiographischen Parameter TAPSE und RAA genauer analysiert werden. In diesem Unterpunkt soll der Fokus auf den Ergebnissen der Kontraktionsfähigkeit des rechten Ventrikels liegen, die besonders durch die Auslenkung der Trikuspidalklappe in der Systole charakterisiert ist (TAPSE). Für die Analyse wurden anhand der vorher definierten Grenzwerte erneut zwei Gruppen gebildet. Somit ergab sich eine Patientengruppe von 52 Patienten mit TAPSE \leq 17 mm und eine zweite Gruppe von 190 Patienten mit TAPSE $>$ 17 mm. Insgesamt konnten damit 242 Patienten für die Variable TAPSE im Beobachtungszeitraum drei Jahre nach LTx ausgewertet werden. Es ergaben sich für

die Gruppe TAPSE ≤ 17 mm 11 Ereignisse (21,2 %) und für die Gruppe TAPSE > 17 mm 28 Ereignisse (14,7 %).

Nachdem die Gruppen gebildet wurden, erfolgte eine erneute Kaplan-Meier-Überlebensschätzung. Nachfolgende Abbildung 13 zeigt die Gruppe TAPSE ≤ 17 mm in roter Farbe und die Gruppe TAPSE > 17 mm in blauer Farbe. Die H_1 - und die H_0 -Hypothesen wurden analog zu Kaplan-Meier-Analyse nach RVEDd aufgestellt. Identisch zu den vorherigen Graphen zeigt die x-Achse die Zeit nach der Transplantation in Tagen und die y-Achse das kumulierte Überleben.

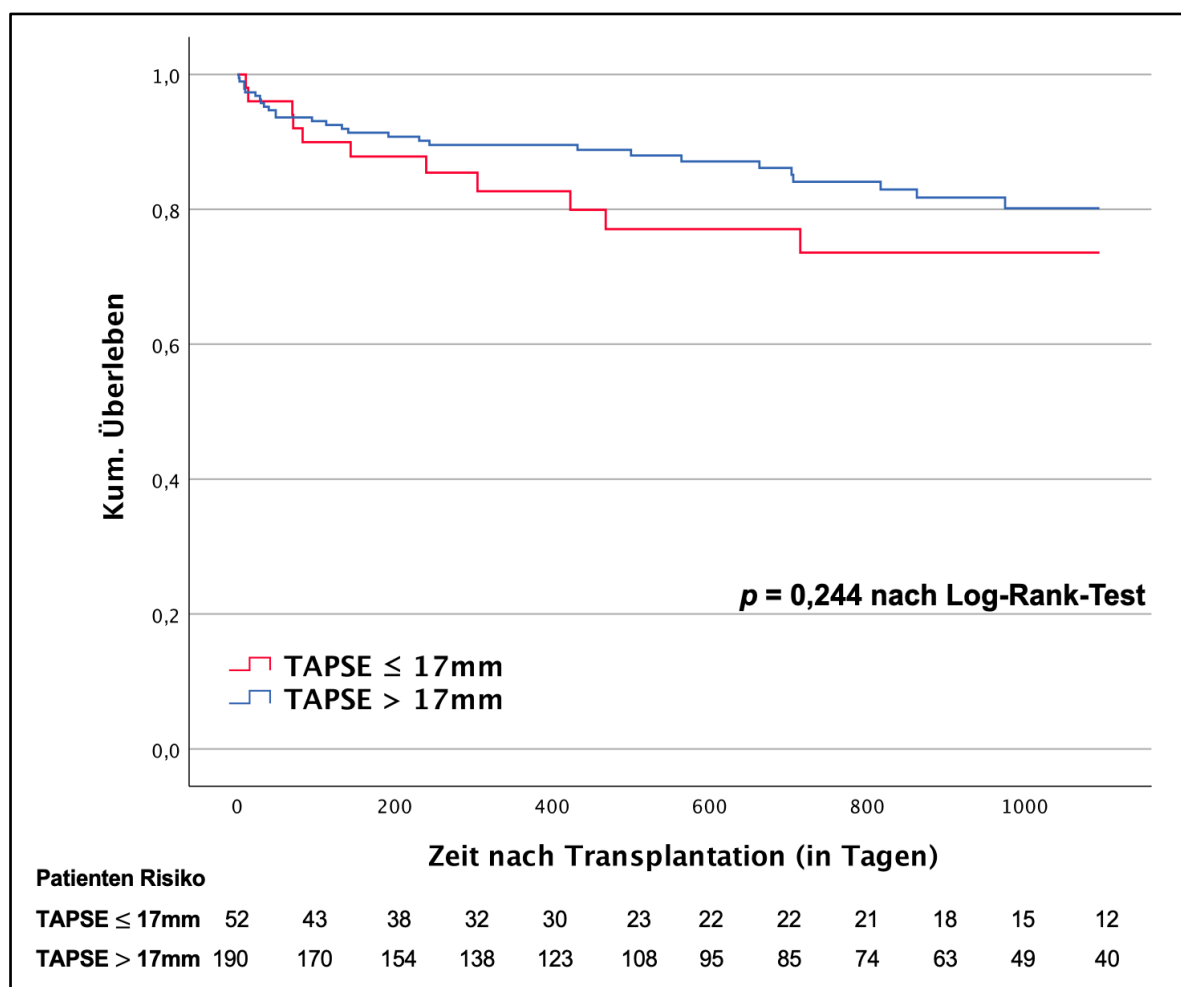


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Kontraktionsfähigkeit.

Rechnerisch ergab sich ein Log Rank von $p = 0,244$. Damit wurde die H_0 -Hypothese angenommen; es gab keinen signifikanten Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen. Dennoch muss hier festgehalten werden, dass sich zumindest graphisch ein deutlicher Trend zugunsten der Patienten mit $TAPSE > 17$ mm zeigte, da diese ein scheinbar besseres Überleben aufwiesen.

5.3.3. Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Vorhofgröße

Neben dem Durchmesser des rechten Ventrikels und der Auslenkung der Trikuspidalklappe verblieb als letzter Echokardiographie-Parameter die Fläche des rechten Vorhofs (RAA). In dieser letzten Analyse wurden erneut zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe sollte alle Patienten umfassen, die einen RAA von ≤ 16 cm² hatten, wohingegen die Vergleichsgruppe alle Patienten beinhaltete, die einen RAA von > 16 cm² aufwiesen. In die erste Gruppe mit RAA von ≤ 16 cm² konnten 128 Patienten eingeschlossen werden. Insgesamt 101 Patienten wurden der Gruppe mit einem RAA von > 16 cm² zugeordnet. In Summe konnten damit 229 Patienten untersucht werden. Im definierten Beobachtungszeitraum von drei Jahren nach LTx wurden für die Gruppe $RAA \leq 16$ cm² 19 Ereignisse (14,8 %) und für die Gruppe $RAA > 16$ cm² 21 Ereignisse (20,8 %) registriert. Nach Aufteilung der Gruppen erfolgte eine erneute Kaplan-Meier-Überlebensschätzung.

Wie in den Analysen zuvor wurden zu Beginn erneut H_1 und H_0 aufgestellt. Die Nullhypothese besagt, dass es zwischen den Gruppen $RAA \leq 16$ cm² und $RAA > 16$ cm² keinen Unterschied hinsichtlich des postoperativen Überlebens in den ersten drei Jahren gibt. Genauso wie in den vorherigen Analysen soll die H_0 -Hypothese dann gelten, wenn $p > 0,05$ ist. Die nachfolgende Abbildung 14 zeigt die graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensschätzung. Auf der y-Achse des Koordinatensystems wird das kumulative Überleben dargestellt. Die dazu passende x-Achse entspricht der Zeitachse, die die Zeit nach der Transplantation in Tagen darstellt. Für die Gruppe $RAA > 16$ cm² sollen die Ergebnisse in der Farbe Rot dargestellt werden und das Ergebnis der Vergleichsgruppe $RAA \leq 16$ cm² erhält die Farbe Blau.

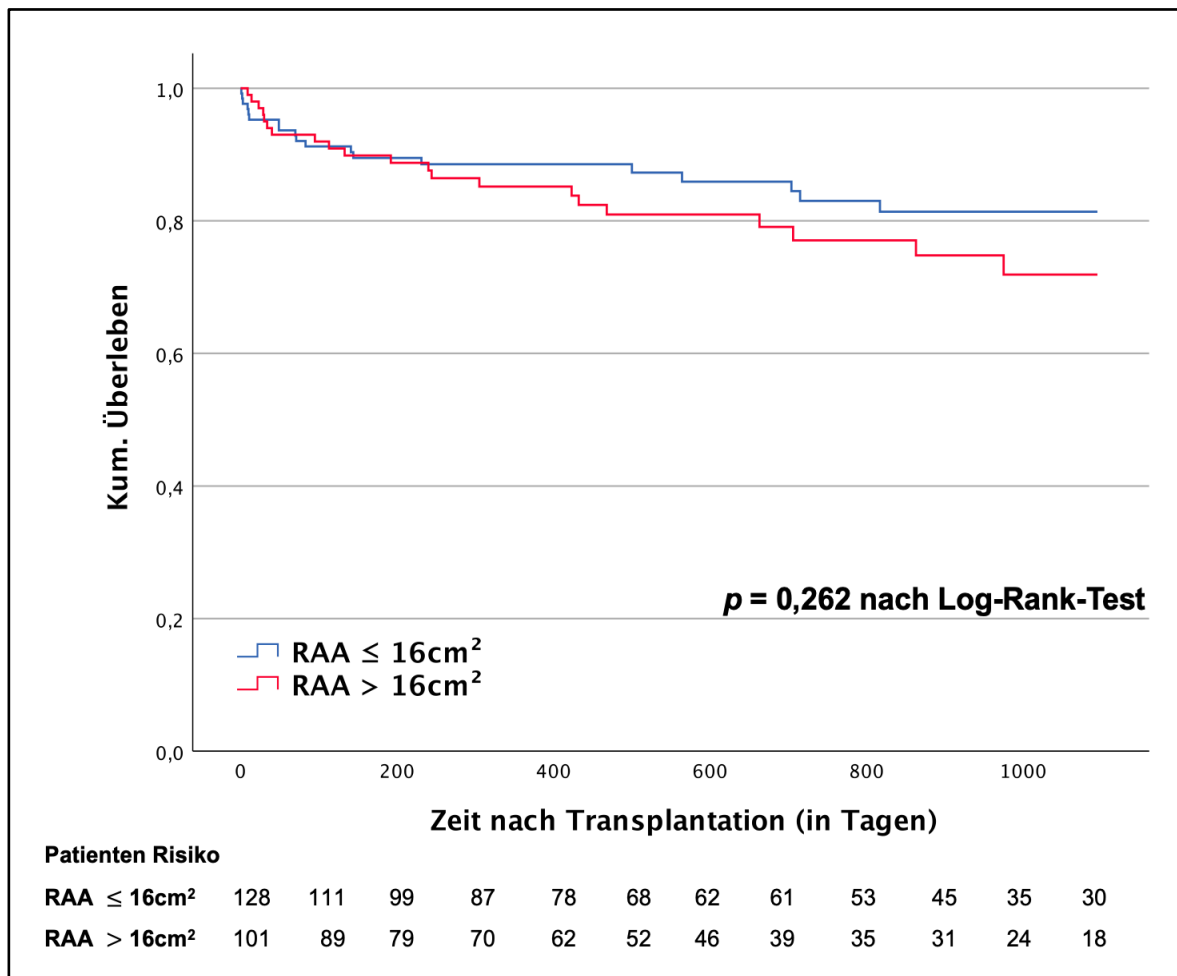


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Vorhofgröße.

Für diese letzte Analyse errechnete sich im Log-Rank-Test ein $p = 0,262$. Somit musste, wie auch bei der Gruppenbildung mittels TAPSE, die H_0 -Hypothese angenommen werden. Letztendlich gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen RAA $\leq 16\text{cm}^2$ und RAA $> 16\text{cm}^2$, hinsichtlich ihres Überlebens, in den ersten drei Jahren nach LTx. Doch auch in dieser Analyse ließ sich zumindest ein Trend für die Patienten der Gruppe RAA $\leq 16\text{cm}^2$ beobachten, die in den ersten drei Jahren nach LTx einen scheinbaren Überlebensvorteil hatten.

5.4. Multivariate Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression

In der weiteren statistischen Auswertung wurde eine multivariate Cox-Regression durchgeführt. Genauso wie bei der univariaten Cox-Regression sollte bei der multivariaten Cox-Regression der Einfluss verschiedener Parameter auf das postoperative Überleben nach LTx untersucht werden. Hier sollte allerdings nicht jeder Parameter einzeln, sondern alle Parameter gemeinschaftlich betrachtet werden. Der Beobachtungszeitraum war, mit drei Jahren nach LTx, der gleiche wie bei der univariaten Cox-Regression. In die multivariate Analyse wurden alle Parameter übernommen, die sich in der univariaten Cox-Regression als signifikant erwiesen, um eine detailliertere Variablenbetrachtung zu ermöglichen.

Nachfolgende Parameter zeigten sich univariat signifikant (für $p \leq 0,05$) und wurden in die Analyse der multivariaten Cox-Regression eingeschlossen: Alter bei LTx, MELD-Score, RVEDd, Erythrozyten, (ln) CRP, (ln) ASAT, (ln) ALAT und der Gerinnungsparameter aPTT. Wie bereits unter 4.7.1. beschrieben, wurde für die Variablen als Untersuchungsverfahren ein Rückwärts-Selektionsverfahren gewählt.

Für das finale Cox-Modell standen insgesamt 216 Fälle mit vollständigem Datensatz zur Verfügung. Während des Beobachtungszeitraumes wurden 35 Ereignisse (16,2 %) registriert, somit galten 181 Fälle als zensiert. Nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse jener Parameter, die nach der Rückwärts-Selektion noch im Modell verblieben sind.

Multivariate Cox-Regression (n = 216, 35 Todesfälle)			
Variable	HR *	95 % KI **	p – Wert
RVEDd (> 39 mm vs. ≤ 39 mm)	2,206	1,105 – 4,404	0,025
(ln) ASAT	1,450	1,078 – 1,950	0,014
MELD-Score (6-40)	1,049	1,005 – 1,096	0,030
aPTT	0,966	0,925 – 1,009	0,117

Tabelle 8: Multivariate Cox-Regression. Abkürzungen: *HR= Hazard Ratio, **95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, verblieben am Ende der Variablenselektion vier Prognosemarker im Cox-Modell. Für den kardialen Prognosefaktor RVEDd als kategoriale Variable errechnete sich ein p -Wert von $p = 0,025$ bei einem Hazard Ratio von 2,206. In diesem Fall bedeutet das Hazard Ratio, dass Patienten mit einem RVEDd > 39 mm (zum Zeitpunkt der Listung) ein 121 % höheres Risiko haben innerhalb von drei Jahren nach LTx zu versterben. Im Vergleich zu Patienten mit RVEDd ≤ 39 mm war das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, damit mehr als doppelt so hoch. Das Leberenzym (In) ASAT verblieb mit einem Hazard von 1,450 ($p = 0,014$) als zweitstärkster Parameter in der Analyse. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass jeder Anstieg um eine logarithmierte Einheit mit einer Risikosteigerung von 45 % assoziiert ist. Auch der MELD-Score erwies sich mit einem $p = 0,030$ als signifikant bei einem Hazard Ratio von 1,049. Ausgehend von dem Hazard Ratio 1,049 lässt sich festhalten, dass die Zunahme des MELD-Scores um die absolute Einheit eins das Risiko in den ersten drei Jahren nach LTx zu versterben um 4,9 % erhöht. Durch die Veränderung des Eliminationskriteriums von $p > 0,2$ verblieb die aPTT als letzte stetige Variable in dem Modell. Für die Gerinnungssituation der Patienten errechnete sich in der multiplen Analyse ein Signifikanzwert von $p = 0,117$ (HR: 0,966). Jedes einzelne Hazard Ratio in der multiplen Analyse ist dabei auf das jeweilige Hazard aller Einflussgrößen im Cox-Modell adjustiert.

5.5. Populationsvergleich für multiple Cox-Regression

Wie bereits unter 4.7.1. aufgeführt, erfolgte ergänzend ein Populationsvergleich zwischen den Patienten, die in dem finalen Cox-Modell berücksichtigt wurden und jenen, die aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden konnten. Die Gesamtkohorte der LTx-Patienten betrug 350 Patienten, wovon 64 Patienten im Beobachtungszeitraum von drei Jahren verstarben. Für das finale Cox-Modell konnten insgesamt 216 Patienten (61,7 %) verwendet werden; es ereigneten sich in dieser Subpopulation 35 Ereignisse. Letztendlich nicht im finalen Cox-Modell berücksichtigt wurden 134 Patienten (38,3 %), wovon 29 Ereignisse in den ersten drei Jahren nach LTx eintraten. Für den Vergleich der Subpopulationen wurde erneut eine Kaplan-Meier-Überlebensschätzung durchgeführt.

Die 3-Jahres-Mortalität in jener Population, die im finalen Cox-Modell berücksichtigt wurde, betrug 20,2 %. Solche Patienten, die aufgrund fehlender Daten nicht im Cox-Modell berücksichtigt werden konnten, wiesen eine 3-Jahres-Mortalität von 23,7 %

auf. Die Differenz der Mortalität innerhalb dieser Gruppen betrug damit 3,5 Prozentpunkte. Für den Log-Rank-Test errechnete sich ein Wert von $p = 0,377$. Somit gab es rechnerisch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die nachfolgende Abbildung 15 zeigt die graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Analyse.

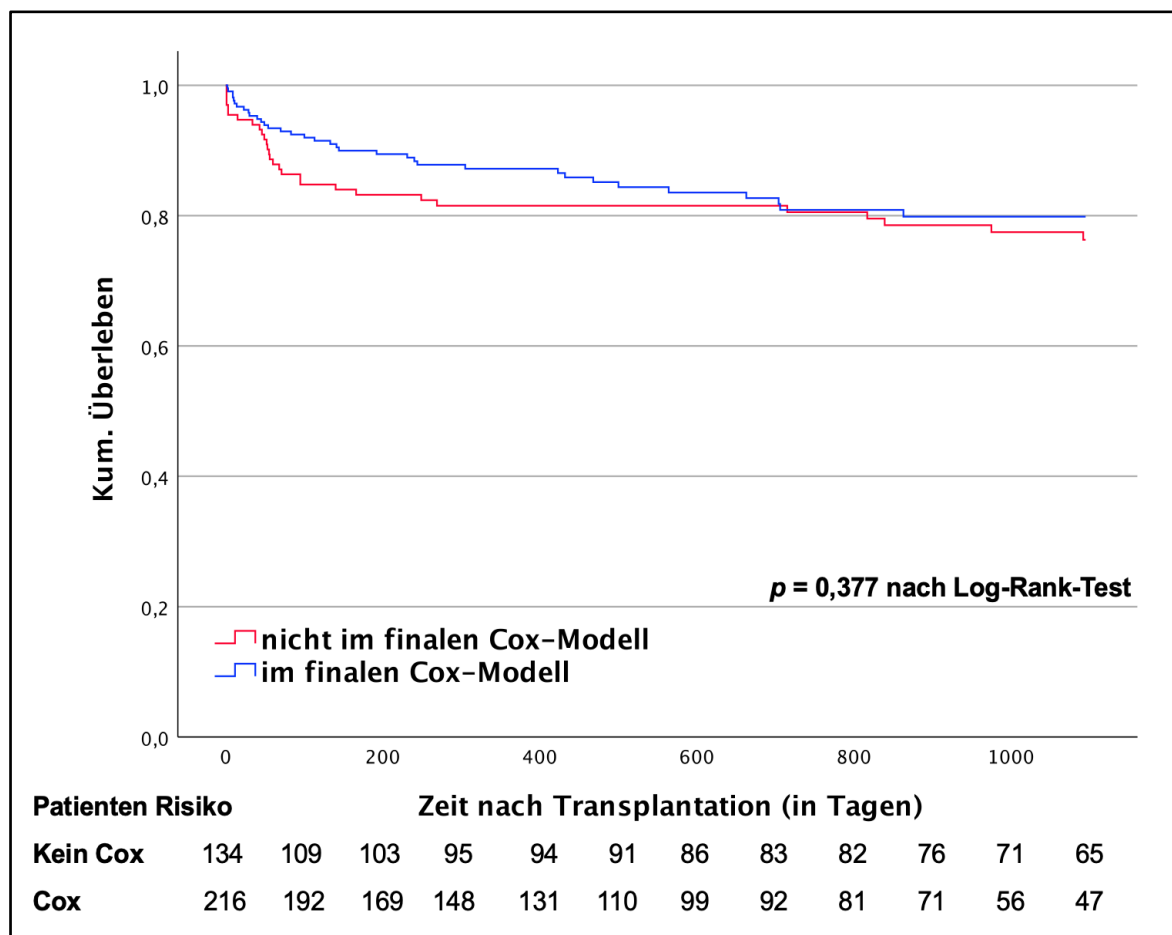


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse der Populationen im Cox-Modell.

5.6. Todesursachen

An dieser Stelle soll die deskriptive Auswertung der Todesursachen erfolgen. Für alle der 64 verstorbenen Patienten konnte die postoperative Todesursache ermittelt werden. Die meisten Patienten starben an bzw. mit einem Multiorganversagen (24 Patienten, 37,5 %), gefolgt von der Kategorie Transplantdysfunktion/-versagen (13 Patienten, 20,3 %) und Herz-Kreislauf-Versagen (9 Patienten, 14,0 %). Jeweils 6 Patienten (9,4 %) ließen sich in die Untergruppen Blutung / hämorrhagischer-Schock und respiratorische Insuffizienz / Pneumonie einordnen. Ebenfalls 6 Patienten wurden in die Kategorie „Sonstiges“ eingeteilt. In dieser letzten Kategorie „Sonstiges“ verstarb jeweils ein Patient an einem hepato-renalen Versagen, einer Mesenterialischämie, einer terminalen Niereninsuffizienz und einer Sepsis bei Pneumonie. Zwei Patienten verstarben an einem septischen Schock.

Todesursache	n
Multiorganversagen	24 (37,5 %)
Transplantdysfunktion/-versagen	13 (20,3 %)
Herz-Kreislauf-Versagen	9 (14,0 %)
Blutung / hämorrhagischer Schock	6 (9,4 %)
Respiratorische Insuffizienz/Pneumonie	6 (9,4 %)
Sonstiges	6 (9,4 %)
Summe	64 (100 %)

Tabelle 9: Übersicht über die Todesursachen der LTx-Kohorte.

In der nachfolgenden Tabelle 10 wurden die Todesursachen in die Kategorien Multiorganversagen, transplant-/leberbedingte Ursache oder kardiopulmonale Ursache zusammengefasst. In die Kategorie transplant-/leberbedingte Ursache wurden Ereignisse wie Transplantdysfunktion bzw. Transplantversagen eingeschlossen. Als kardiopulmonale Ursache galten Ereignisse wie respiratorische Insuffizienz oder Herz-Kreislauf-Versagen. Weiterhin wurden die Patienten der LTx-Kohorte, die verstorben sind, erneut in die Gruppen $RVEDd \leq 39$ mm (insgesamt 20 Todesfälle unter 149 Patienten) und $RVEDd > 39$ mm (insgesamt 24 Todesfälle unter 98 Patienten) aufgeteilt und dann anhand ihrer Todesursachen verglichen. Für diese Tabelle konnten 44 Patienten eindeutig einer der drei Hauptkategorien zugeordnet

werden. Von 20 der 64 verstorbenen Patienten lagen keine echokardiographischen Messungen vor.

Todesursache	RVEDd \leq 39 mm	RVEDd $>$ 39 mm
Multiorganversagen	10	8
Transplantdysfunktion/-versagen	3	3
Kardiopulmonal	4	4
Sonstiges	3	9
Summe	20	24

Tabelle 10: Verteilung der Todesursachen anhand von RVEDd (LTx Kohorte).

20 verstorbene Patienten hatten zum Zeitpunkt der Listung einen RVEDd \leq 39 mm. In dieser Gruppe verstarben zehn Patienten an einem Multiorganversagen, drei Patienten an Transplantdysfunktion/-versagen und vier Patienten an kardiopulmonalen Ereignissen. In der Gruppe mit RVEDd $>$ 39 mm verstarben 24 Patienten, davon acht an einem Multiorganversagen, drei an Transplantdysfunktion/-versagen und vier an kardiopulmonalen Komplikationen. In der Gruppe RVEDd \leq 39 mm konnten drei Ereignisse in die Kategorie Sonstiges eingeteilt werden. Für die gleiche Kategorie ergaben sich in der Gruppe mit RVEDd $>$ 39 mm insgesamt neun Ereignisse. Eine weiterführende Interpretation dieser Verteilung war aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht gewinnbringend.

5.7. Vorher-Nachher-Vergleich

An dieser Stelle sollen weitere Fragestellung für die LTx-Kohorte ausgewertet werden, die hauptsächlich die Auswertung der Verlaufsparemeter betreffen.

Nach erfolgter LTx erscheinen die Patienten regelmäßig in der Transplantations-Ambulanz der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie um sich einer Verlaufskontrolle zu unterziehen. Neben einer körperlichen Untersuchung erfolgt hier auch eine erneute Blutuntersuchung. Mit diesen, im Rahmen der Verlaufskontrolle ermittelten, Blutergebnissen wurde für jeden Patienten ein Blutprofil sechs bzw. zwölf Monate nach LTx erstellt. Dabei wurden solche Parameter, die zum Zeitpunkt der Listung erhoben wurden, auch als Verlaufsparemeter ermittelt, sodass auf dieser Basis ein Vorher-Nachher-Vergleich erfolgen konnte.

Die Tabelle 11 zeigt jeweils den Median für die einzelnen Verlaufsparemeter sechs bzw. zwölf Monate nach LTx sowie die 25. und 75. Perzentile. Da einige Patienten im Beobachtungszeitraum entweder verstorben waren oder noch nicht genügenden Abstand zur LTx hatten, ergaben sich unterschiedliche Patientenzahlen. Aufgrund der unterschiedlichen Wartezeit zwischen Listung und LTx wurde ergänzend die mediane Zeitspanne vom Listungszeitpunkt bis zur Verlaufskontrolle sechs bzw. zwölf Monate nach LTx ermittelt. Hier ergab sich für 303 gültige Fälle eine mediane Zeitspanne von 339 Tagen (Q₁: 214, Q₃: 627) sechs Monate nach LTx bzw. 522 Tage (Q₁: 397, Q₃: 810) zwölf Monate nach LTx. Für 47 Patienten lag kein gültiges Listungsdatum vor, sodass diese nicht in die Berechnung der medianen Zeitspanne einfließen konnten.

Parameter	6 Monate			12 Monate		
	Median	Q ₁ * – Q ₃ **	n	Media	Q ₁ * – Q ₃ **	n
Leukozyten (Gpt/l)	5,2	4,0 – 6,7	279	5,6	4,2 – 6,9	234
Thrombozyten (Gpt/l)	164,0	124 – 224	279	154,0	120 – 212	234
Erythrozyten (Tpt/l)	4,1	3,6 – 4,5	279	4,3	3,9 – 4,8	234
Hämoglobin (mmol/l)	7,3	6,7 – 8,0	279	7,8	7,2 – 8,5	234
Hämatokrit (%)	35,0	33 – 39	279	38,0	34 – 40	234
MCV (fl)	87,0	83 – 92	279	87,0	83 – 92	234
MCH (fmol)	1,8	1,71 – 1,92	279	1,8	1,73 – 1,91	234
MCHC (mmol/l)	20,7	20,0 – 21,2	279	20,9	20,3 – 21,4	234
Kreatinin (µmol/l)	108,0	86 – 146	279	112,0	89 – 149	234
eGFR (ml/min)	61,5	42,9 – 79,7	279	57,9	41,5 – 78,8	234
Bilirubin (µmol/l)	10,0	7 – 15	276	11,0	7 – 16	233
Laktat (mmol/l)	1,0	0,74 – 1,34	279	0,9	0,72 – 1,34	233
CRP (mg/l)	3,8	1,0 – 10,8	279	3,4	1,0 – 8,6	233
ASAT (µmol/l)	0,4	0,32 – 0,55	279	0,4	0,34 – 0,59	234
ALAT (µmol/l)	0,4	0,24 – 0,62	279	0,4	0,26 – 0,66	234
GLDH (nmol/l)	1,0	1 – 78	279	1,0	1,0 – 71,5	234
INR	1,0	1,0 – 1,1	279	1,0	1,0 – 1,1	234
aPTT (Sek.)	29,4	27,7 – 31,5	279	30,1	28,1 – 32,2	233

Tabelle 11: Postoperative Laborwerte der LTx-Kohorte (6 und 12 Monate). Abkürzungen: *Q₁= unteres Quartil (25 %), **Q₃= oberes Quartil (75 %), n= Anzahl gültiger Werte.

Mittels Vorzeichentest sollte nun untersucht werden, ob es innerhalb der einzelnen Parameter eine Veränderung gegenüber dem Listungszeitpunkt gab. Dafür wurden jeweils Paare zwischen dem Listungsparameter und dem Verlaufparameter nach sechs Monaten und nach zwölf Monaten gebildet.

Der Vorzeichentest berechnet in diesem Fall die intraindividuelle Differenz des jeweiligen Merkmals zwischen dem Listungszeitpunkt und dem Zeitpunkt sechs bzw. zwölf Monate nach LTx und kategorisiert diese Veränderung als positiv (Zunahme) und negativ (Abnahme). Wenn es zu keinem Unterschied gekommen war, so wurde

dies als Bindung angegeben. Am Anfang sollte der Vergleich der Variablen sechs Monate nach LTx ausgewertet werden. Nachfolgende Tabelle 12 stellt die Ergebnisse in einer übersichtlichen Form dar.

Parameter	Listung vs. 6 Monate				
	Differenzen		Bindungen	p – Wert	n
	Positive	Negative			
Leukozyten (Gpt/l)	104	172	3	< 0,001	279
Thrombozyten (Gpt/l)	200	78	1	< 0,001	279
Erythrozyten (Tpt/l)	158	111	10	0,005	279
Hämoglobin (mmol/l)	131	140	8	0,627	279
Hämatokrit (%)	145	116	18	0,083	279
MCV (fl)	86	179	14	< 0,001	279
MCH (fmol)	80	196	3	< 0,001	279
MCHC (mmol/l)	84	184	11	< 0,001	279
Kreatinin (μ mol/l)	212	65	2	< 0,001	279
eGFR (ml/min)	66	213	0	< 0,001	279
Bilirubin (μ mol/l)	40	226	9	< 0,001	275
Laktat (mmol/l)	75	201	1	< 0,001	277
CRP (mg/l)	85	181	12	< 0,001	278
ASAT (μ mol/l)	78	200	1	< 0,001	279
ALAT (μ mol/l)	78	200	1	< 0,001	279
GLDH (nmol/l)	76	134	69	< 0,001	279
INR	41	208	30	< 0,001	279
aPTT (Sek.)	58	219	2	< 0,001	279

Tabelle 12: Vorher-Nachher-Vergleich zum Zeitpunkt sechs Monate nach LTx. Abkürzung: n= Anzahl gültiger Werte.

Für die Mehrzahl der hier aufgelisteten Parameter konnte eine Abweichung der Verteilung gegenüber dem Zeitpunkt der Listung festgestellt werden. So konnte vor allem für die Thrombozyten-Konzentration ($p < 0,001$), die Erythrozyten-Konzentration ($p = 0,005$) und die Kreatinin-Konzentration ($p < 0,001$) mehr positive als negative Differenzen errechnet werden. Ihre Mediane lagen also sechs Monate

nach LTx höher als zum Zeitpunkt der Listung. Für die anderen Verlaufsparemeter konnten überwiegend negative Differenzen ermittelt werden. Dies betraf die Leukozyten-Konzentration, MCV, MCH, MCHC, die eGFR, die Bilirubin-Konzentration, die Laktat-Konzentration und die CRP-Konzentration mit jeweils $p < 0,001$. Auch für die Leberenzyme ASAT ($p < 0,001$), ALAT ($p < 0,001$) und GLDH ($p < 0,001$), sowie die Gerinnungsparemeter INR ($p < 0,001$) und aPTT ($p < 0,001$) konnten mehr negative als positive Differenzen errechnet werden. Für die Verlaufsparemeter Hämoglobin ($p = 0,627$) und Hämatokrit ($p = 0,083$) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

In dem zweiten Nachbeobachtungszeitraum, also vom Zeitpunkt der Listung bis zum Zeitpunkt zwölf Monate nach LTx, ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Ein Jahr nach LTx konnten für die Paremeter Thrombozyten ($p < 0,001$), Erythrozyten ($p < 0,001$) und Kreatinin ($p < 0,001$) im Verlauf erneut mehr positive als negative Differenzen ermittelt werden.

Zusätzlich konnten nach zwölf Monaten auch für die Hämatokrit-Konzentration ($p < 0,001$) mehr positive als negative Differenzen errechnet werden. Für die anderen Verlaufsparemeter ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie bereits zum Zeitpunkt sechs Monate nach LTx. Für die Werte MCV, MCH, MCHC, eGFR, Bilirubin, Laktat, CRP, ASAT, ALAT, GLDH, INR und aPTT ergaben sich erneut mehr negative als positive Differenzen, bei jeweils $p < 0,001$.

Lediglich die Leukozyten-Konzentration ($p = 0,086$) konnte, im Vergleich zur Analyse nach sechs Monaten, das Signifikanzniveau von 0,05 nicht unterschreiten; es lag nach zwölf Monaten kein Unterschied in der Leukozyten-Konzentration vor. Die Hämoglobin-Konzentration wies nach zwölf Monaten nun mehr positive als negative Differenzen auf ($p = 0,30$); jedoch war der Unterschied, ähnlich der Leukozyten-Konzentration, nicht signifikant.

Parameter	Listung vs. 12 Monate				
	Differenzen		Bindungen	p – Wert	n
	Positive	Negative			
Leukozyten (Gpt/l)	101	128	5	0,086	234
Thrombozyten (Gpt/l)	161	73	0	< 0,001	234
Erythrozyten (Tpt/l)	158	68	8	< 0,001	234
Hämoglobin (mmol/l)	133	99	2	0,30	234
Hämatokrit (%)	140	74	20	< 0,001	234
MCV (fl)	72	145	17	< 0,001	234
MCH (fmol)	70	160	4	< 0,001	234
MCHC (mmol/l)	87	142	5	< 0,001	234
Kreatinin (µmol/l)	186	48	0	< 0,001	234
eGFR (ml/min)	46	188	0	< 0,001	234
Bilirubin (µmol/l)	31	198	3	< 0,001	232
Laktat (mmol/l)	56	174	2	< 0,001	232
CRP (mg/l)	63	158	11	< 0,001	232
ASAT (µmol/l)	39	194	1	< 0,001	234
ALAT (µmol/l)	55	167	1	< 0,001	234
GLDH (nmol/l)	58	114	62	< 0,001	234
INR	25	181	28	< 0,001	234
aPTT (Sek.)	57	175	1	< 0,001	233

Tabelle 13: Vorher-Nachher-Vergleich zum Zeitpunkt zwölf Monate nach LTx.
Abkürzung: n= Anzahl gültiger Werte.

Zusammenfassend zeigt sich, dass für die meisten der beobachteten Verlaufparameter die erwarteten Veränderungen eingetreten sind. Die Entzündungsparameter wie CRP und Laktat waren rückläufig und die Hämatopoese in Form von Thrombozyten-, Erythrozyten- und Hämatokrit-Konzentration verzeichnete insgesamt mehr positive als negative Differenzen. Ein besonderes Augenmerk sollte aber auf den Nierenparametern eGFR und Kreatinin gelegt werden, da sich hier nicht die erwartete Dynamik zeigte. Sowohl sechs als auch zwölf Monate nach LTx sank die mediane eGFR und die mediane Kreatinin-Konzentration stieg, im Vergleich zum Listungszeitpunkt, an. Die weitere Interpretation dieser Ergebnisse wird in der nachfolgenden Diskussion behandelt.

6. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss von kardialen Risikofaktoren bei Lebertransplantationen zu untersuchen und mit einer retrospektiven Studie am Patientenkollektiv des UKJs zu überprüfen. Aus diesen Überlegungen entwickelte sich das übergeordnete Ziel, die Mortalität von lebertransplantierten Patienten zu analysieren und mögliche Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome nach LTx zu etablieren. Insgesamt konnten für die primäre Analyse 350 Patienten eingeschlossen werden, die zwischen 2011 und 2020 eine LTx erhielten. Von diesen wurden die präoperativen Laborwerte zum Zeitpunkt der Listung, sowie diverse echokardiographische Parameter ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum der Patienten erstreckte sich vom Zeitpunkt der LTx bis drei Jahre danach.

Bereits in der ersten univariaten Cox-Regression konnte für verschiedene Parameter ein individueller Einfluss hinsichtlich des postoperativen Risikos nachgewiesen werden. Besonders der RVEDd ($p = 0,025$) erwies sich als vielversprechender Prognosemarker in der Echokardiographie. Die anderen echokardiographischen Parameter wie TAPSE ($p = 0,248$) und RAA ($p = 0,265$) zeigten sich univariat als nicht signifikant, wurden aber der Vollständigkeit halber in die weiteren Analysen miteingeschlossen.

In der abschließenden multivariaten Cox Analyse wurde ein RVEDd ≤ 39 mm (HR: 2,206, KI: 1,105 – 4,404, $p = 0,025$) als stärkster Einfluss auf das postoperative Überleben nach LTx bestätigt. Neben dem RVEDd verblieben auch die Laborparameter (ln) ASAT (HR: 1,450, KI: 1,078 – 1,950, $p = 0,014$) und aPTT (HR: 0,966, KI: 0,925 – 1,009, $p = 0,117$) in dem finalen Modell. Als letzter Parameter erwies sich auch der MELD-Score (HR: 1,049, KI: 1,005 – 1,096, $p = 0,030$) als ein signifikanter Risikofaktor. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Rechtsherzfunktion und Rechtsherzdimension einen Einfluss auf das postoperative Überleben nach LTx hat. Vor allem der RVEDd differenzierte sich in dieser Analyse als einflussreicher Risikofaktor für die Mortalität von lebertransplantierten Patienten.

6.1. Leistungsdaten im Kontext der Literatur

Die in der Literatur beschriebenen Veränderungen trafen auch auf die Patientenkohorte am UKJ zu. Betrachtet man schwerpunktmäßig die Echokardiographiedaten, so ließ sich für einige der Linksherzparameter bereits eine Abweichung vom Normwert beobachten. Die diastolische posteriore Wanddicke des linken Ventrikels betrug im Mittel für die LTx-Kohorte 10,9 mm und lag damit oberhalb des Referenzwertes von 6 mm bis 9 mm. Auch die Mittelwerte für den enddiastolischen (47,7 mm) und endsystolischen (28,5 mm) linksventrikulären Durchmesser zeigten bereits zum Messzeitpunkt Abweichungen von den Referenzbereichen (50 mm bzw. 32 mm). Für die Rechtsherzdaten konnten ähnliche Veränderungen festgehalten werden. So wichen bereits zum Zeitpunkt der Listung für die LTx 149 Patienten im Parameter RVEDd, 52 Patienten im Parameter TAPSE und 101 Patienten im Parameter RAA von den vormals definierten Grenzwerten ab.

An dieser Stelle ist es noch einmal wichtig zu erwähnen, dass die ausgewerteten Daten alle zum Zeitpunkt der Listung bzw. Evaluierung für die LTx erhoben wurden. Damit stellen sie bis zum Zeitpunkt der LTx nur eine Momentaufnahme dar.

Dass die dimensionalen Veränderungen des Herzens innerhalb der LTx Kohorte nicht stärker verändert waren, kann unter anderem mit dem MELD-Score begründet werden. So hatten 202 Patienten der Kohorte (57,7 %) zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen MELD-Score von 6 – 19 Punkten. Damit bestand also für mehr als die Hälfte der Kohorte zwar bereits ein progressiver Leberschaden mit Indikation zur LTx, allerdings war der Leberschaden im Vergleich zur Kohorte mit MELD-Score ≥ 20 Punkten wahrscheinlich weniger stark ausgeprägt, was eine geringere Belastung für das Herz-Kreislaufsystem bedeutet. Es ist allerdings davon auszugehen, dass bei tendenziell progressivem Leberschaden, die Rechtsherzdaten im unbeobachteten Zeitraum unverändert blieben oder sich sogar verschlechterten.

Interessanterweise zeigte die Kohorte zum Zeitpunkt der Listung keine ausgeprägten Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Die mittlere LVEF der gesamten Kohorte lag unter Ruhebedingungen bei $69,19 \% \pm 8,98$ (Median: 70 %), was keine relevante Linksherzinsuffizienz darstellt. Die Diagnosekriterien der CCM werden insofern bestätigt, dass eine Demaskierung der Kardiomyopathie, in Bezug auf

systolische Dysfunktion, nur unter Stressbedingungen erfolgen kann. Die dimensional Veränderungen in der Echokardiographie lassen aber auf eine diastolische Dysfunktion rückschließen, sodass bei den meisten Patienten von dem Vorliegen oder zumindest dem Beginn einer CCM ausgegangen werden kann.

6.2. Wartezeit innerhalb der Kohorte

Die größte Problematik ergab sich aus der individuellen Wartezeit zwischen dem Listungszeitpunkt und dem tatsächlichen Datum der LTx. Da für jeden Patienten ein individuelles Risiko und ein individueller Progress der Grunderkrankung für die LTx vorherrschte, muss die Wartezeit auf die Transplantation als größter limitierender Faktor der Analysen angesehen werden. Die unterschiedlichen Wartezeiten ergaben sich aber auch aus dem unterschiedlichen MELD-Score der Patienten, der einen großen Einfluss auf das Ranking innerhalb der Listungsprozesse hat. Die entsprechende Verteilung des MELDs wurde im vorherigen Abschnitt bereits rekapituliert. Ein weiterer Faktor ist auch die Vorlage eines passenden Organangebotes. So ist es also durchaus denkbar, dass die Wartezeit für einen Patienten verlängert wurde, weil es keinen kompatiblen Spender gab, obwohl er alle weiteren Dringlichkeitskriterien erfüllt hatte.

Umgekehrt ist aber auch die Möglichkeit der Lebendspende zu berücksichtigen, die eine Transplantation mit einem niedrigeren MELD-Score ermöglicht und die Wartezeit gegenüber dem offiziellen Listungsprozess erheblich verkürzt.

Betrachtet man die Gesamtwartezeit der Kohorte, so ergab sich eine mediane zeitliche Differenz von Listungszeitpunkt bis zum Tag der LTx von 157 Tagen. Unterteilte man die Kohorte anhand des echokardiographischen Risikomarkers RVEDd, so ergaben sich mediane Wartezeiten von 180 Tagen für die Patienten mit $RVEDd \leq 39$ mm und 97 Tage für die Patienten mit einem $RVEDd > 39$ mm. Unter alleiniger Betrachtung der Wartezeit lässt sich rückschließen, dass die Patienten mit einem $RVEDd > 39$ mm wohlmöglich kränker gewesen sein müssen, da sie im Verlauf schneller eine LTx erhielten.

6.3. Einordnung der Mortalitätsdaten im Bundesdurchschnitt

Als primäre Prognosezielgröße sollte in dieser Arbeit die Ermittlung der Gesamtmortalität stehen. Dafür wurden die Überlebensdaten der Gesamtkohorte analysiert und die Untersuchungsergebnisse der Nachkontrollen (follow-up Status) ausgewertet.

Für den gesamten Beobachtungszeitraum konnte am UKJ ein im Bundesvergleich überdurchschnittliches Ergebnis erzielt werden. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ergaben die Qualitätsanalysen des Institutes für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) für Gesamtdeutschland eine 1-Jahres-Mortalität von 14,29 % und eine 3-Jahres-Mortalität von 24,71 %. Die Daten des IQTIG beziehen sich auf den aktuellsten Stand vom 14.07.2020.

Für das beobachtete Patientenkollektiv am UKJ konnten eine 1-Jahres-Mortalität von 14,9 % errechnet werden. Diese lag damit knapp über dem Durchschnittswert in der Bundesrepublik. Die 3-Jahres-Mortalität errechnete sich in den Analysen mit 21,7 % und konnte mit drei Prozentpunkten den Bundesdurchschnitt unterbieten.

6.4. Ermittlung von Risikofaktoren mittels Cox-Regression

Neben der Gesamtmortalität als Prognosezielgröße sollte ein weiterer Schwerpunkt auf der Analyse von Prognosemarkern liegen. Als mögliche Prognosemarker sollten dabei vor allem jene Parameter einfließen, die im Rahmen des Evaluierungsprozesses für die Listung zur LTx erhoben wurden. Dies betraf überwiegend die verschiedenen Blutparameter aus den Standardlaboruntersuchungen und die verschiedenen echokardiographischen Parameter, die im Rahmen der TTE erhoben wurden.

In der Berechnung der deskriptiven Verteilung ergab sich eine linksschiefe Verteilung für Leukozyten, Thrombozyten, CRP, ASAT, ALAT und GLDH. Diese Verteilung konnte bereits am Vergleich von Median und Mittelwert beobachtet werden, weshalb die entsprechenden Werte vor der univariaten Cox-Regression logarithmiert wurden. Mit diesem Verfahren sollte der Einfluss der Verteilung zugunsten korrekterer Ergebnisse für das Hazard Ratio und p -Werte minimiert werden. Die Ergebnisse dieser ersten Analyse wurden bereits in Tabelle 7 dargestellt.

Dass das Alter zum Zeitpunkt der LTx einen univariat signifikanten Einfluss auf das Überleben nach LTx hatte, war nicht überraschend; schließlich ist ein hohes Alter ein bekannter Faktor innerhalb von Mortalitätsstudien. Ähnlich erwartet wurde das signifikante Ergebnis vom MELD-Score. Da dieser die Wahrscheinlichkeit für ein Versterben innerhalb von drei Monaten, bei Ausbleiben einer LTx, modelliert, kann von einem schlechteren präoperativen Allgemeinzustand, kongruent zum Anstieg des Sore-Wertes, ausgegangen werden.

Eine erniedrigte Erythrozyten-Konzentration (HR: 0,751, $p = 0,035$) hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenschance nach LTx und war ein zu erwartendes Ergebnis. Interessanterweise konnte aber für die Parameter Hämoglobin (HR: 0,906, $p = 0,240$) und Hämatokrit (HR: 0,975, $p = 0,163$) kein Einfluss nachgewiesen werden. Dass in dieser Konstellation ausschließlich die Erythrozyten-Konzentration einen Einfluss hatte, muss in Frage gestellt werden, da die Parameter Hämoglobin und Hämatokrit durchaus eine wichtige Rolle in der Beurteilung der präoperativen Hämodynamik besitzen und die Erythrozyten-Konzentration als singulären Wert in seiner Interpretation unterstützen.

Die aktuelle Inflammationssituation der Patienten wurde im Labor mit der CRP-Konzentration gemessen und als (ln) CRP analysiert. Auch hier konnte der Einfluss der Entzündungssituation auf das postoperative Überleben nachgewiesen werden (HR: 1,245, $p = 0,018$). Der Einfluss der präoperativen CRP-Konzentration auf das postoperative Überleben ist aber, ähnlich wie die präoperativ erniedrigte Erythrozyten-Konzentration, in vielen Studien bereits als Mortalitätsfaktor beschrieben. Daher beschränkt sich dieser Effekt nicht nur auf die Tatsache einer LTx sondern auf eine generelle OP-Situation. Gleiches gilt auch für die aPTT (HR: 1,032, $p = 0,015$). Sie wurde bereits ausreichend in diversen Studien als präoperativer Risikofaktor für Mortalität beschrieben, was in dieser Analyse nur bestätigt werden kann.

Diese drei Parameter (Erythrozyten-Konzentration, CRP-Konzentration und aPTT), sowie ihre Einflüsse auf das postoperative Überleben nach LTx, können damit als voraussagbar interpretiert werden. Neben den bis hierhin aufgeführten Parametern zeigten sich auch die Leberenzyme (ln) ASAT (HR: 1,622, $p = < 0,001$) und (ln) ALAT (HR: 1,461, $p = 0,001$) als individuelle Einflussfaktoren. Ihr Einfluss ist mit dem

progredienten Leberschaden und verschlechtertem präoperativen Allgemeinzustand zu interpretieren.

Der MELD-Score wird bekanntermaßen über die Parameter Kreatinin, Bilirubin und INR bestimmt und lässt somit eine Interpretation zu übergeordneten Funktionen der Leber, wie die Eliminierungsleistung schädlicher Substanzen und Synthese von Gerinnungsfaktoren, zu. Der Einfluss der erhöhten Leberenzyme, als postoperativer Mortalitätsfaktor nach LTx, ist somit als Ergänzung zu dem Ergebnis aus dem MELD-Score zu verstehen.

Als letzter und überraschendster Parameter konnte der RVEDd als Prognosemarker errechnet werden und zeigte in der univariaten Analyse das stärkste Einzelergebnis (HR: 1,975, $p = 0,025$). So ist die Veränderung der kardialen Dimensionen bei LZ in der Literatur zahlreich beschrieben worden, aber der präoperative Einfluss dieses Markers im Zusammenhang mit postoperativer Mortalität nach LTx als neu zu bewerten.

Der Einfluss von Dimension und Funktion des rechten Herzens konnte in der weiteren Analyse mit den Kaplan-Meier-Überlebensschätzungen bestätigt werden. So wurde die Kohorte anhand der definierten Grenzwerte für RVEDd, TAPSE und RAA gruppiert und getrennt voneinander analysiert. Vor allem das Ergebnis vom RVEDd, aus der univariaten Cox-Regression, konnte mit den Kaplan-Meier-Überlebensschätzungen bestätigt werden. In der RVEDd – Kohorte zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für jene Gruppe, die zum Zeitpunkt der Listung einen RVEDd ≤ 39 mm hatte (Log-Rank-Test: $p = 0,022$).

Damit konnte im Umkehrschluss nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem RVEDd > 39 mm in den ersten drei Jahren nach LTx ein höheres Risiko hatten zu versterben. Die anderen Analysen, mit den Gruppierungen nach TAPSE ($p = 0,244$) und RAA ($p = 0,262$), konnten keine statistisch eindeutigen Ergebnisse nachweisen. Es ist aber an dieser Stelle zu vermerken, dass für die Gruppierungen TAPSE und RAA ein eindeutiger graphischer Trend nachzuweisen war.

Die schwachen Ergebnisse von TAPSE und RAA in den Kaplan-Meier-Überlebensanalysen müssen auch im Zusammenhang mit dem Selektionsbias betrachtet werden, der in dem nachfolgenden Abschnitt 6.7. genauer beschrieben wird. In diesem Patientenkollektiv sind nur jene Patienten analysiert worden, die auch am Ende eine LTx erhielten. Patienten, die zum Beispiel aufgrund von fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder schlechtem Allgemeinzustand keine operative Freigabe erhielten, fanden keinen Eingang in diese Studie. So ist festzuhalten, dass in diesem Patientenkollektiv überwiegend die scheinbar gesünderen Patienten mit LZ betrachtet wurden. Dies könnte eine Ursache für das Ausbleiben der Signifikanz der Parameter TAPSE und RAA in den Kaplan-Meier-Analysen sein.

Die univariat ermittelten Prognosemarker wurden darüber hinaus in ein multivariates Cox-Modell überführt, um den kombinierten Einfluss der Parameter zu ermitteln. Dabei wurde ein Rückwärts-Selektionsverfahren gewählt, bei dem schrittweise Variablen aus dem Modell entfernt werden. Um ein robustes Endmodell zu erhalten, wurde als Eliminationskriterium ein p -Wert $> 0,2$ gewählt, so wie es bei Selektionsverfahren das empfohlene Vorgehen ist. Im Kontext der Cox-Regression kann das Hazard Ratio als Ereignisrisiko benutzt werden. Von den acht Faktoren, die jeweils für sich univariat signifikant (für $p \leq 0,05$) waren, verblieben im Endmodell vier Parameter.

Der Prognosefaktor aPTT (HR: 0,966, $p = 0,117$) verblieb zwar nur aufgrund des Eliminationskriteriums $p > 0,2$ in dem Endmodell, bestätigt aber dennoch den Einfluss der Gerinnungssituation auf den postoperativen Verlauf. Auch der MELD-Score (HR: 1,049, $p = 0,030$) konnte im finalen Endmodell bestehen. Bereits bekannt ist, dass jeder Anstieg des Scores um eine Einheit mit einem höheren Mortalitätsrisiko in den nächsten drei Monaten, ohne adäquate Therapiemaßnahme (LTx), assoziiert ist. Die multivariate Cox-Regression zeigt aber auch, dass jeder Anstieg des Scores um eine weitere Einheit, bereits zum Zeitpunkt der Listung, das postoperative Ereignisrisiko um 5 % erhöht (HR: 1,049). In dem Fall bezieht sich das Ereignisrisiko auf das Versterben in den ersten drei Jahren nach LTx. Damit wird der MELD-Score um eine Eigenschaft als postoperativer Prognosemarker ergänzt.

Als dritter Prognosefaktor verblieb das Leberenzym (In) ASAT im Modell (HR: 1,450, $p = 0,014$). Für diesen Marker kann postuliert werden, dass der Anstieg um eine

logarithmierte Einheit zum Zeitpunkt der Listung mit einer Steigerung der momentanen Ereignisrate um das 1,4-fache einhergeht. Das Leberenzym ASAT ist hauptsächlich in den Mitochondrien der Hepatozyten vorhanden, währenddessen das Leberenzym ALAT überwiegend im Zytosol der Mitochondrien lokalisiert ist. Daraus lässt sich ableiten, dass der Anstieg der Konzentration von ALAT im Blut mit einem leichteren Leberschaden assoziiert ist und der Anstieg der Konzentration von ASAT im Blut mit einem höhergradigen Leberschaden korreliert. An dieser Stelle sei auch auf den De-Ritis-Quotienten verwiesen, der das Verhältnis zwischen ASAT und ALAT angibt und damit die Schwere einer Leberzellschädigung beurteilt. Unter Berücksichtigung der pathophysiologischen Prozesse ist der Verbleib von (ln) ASAT im Vergleich zu (ln) ALAT durchaus voraussag- und erklärbar, da die Konzentration von ASAT bei vermehrten Leberschäden deutlich höher ist als die von ALAT.

Wie in den Analysen zuvor, konnte der RVEDd auch in der multivariaten Cox-Regression als stärkster Parameter in der Analyse verbleiben (HR: 2,206, $p = 0,025$). Dies liegt sicherlich auch daran, dass der Prognosemarker RVEDd, im Vergleich zu aPTT, MELD-Score und (ln) ASAT, die einzige kategoriale Variable im Endmodell war. Dennoch ist der Einfluss der Rechtsherzdilatation auf das Outcome nach LTx erheblich. So haben im Gruppenvergleich jene Patienten, die zum Zeitpunkt der Listung einen RVEDd > 39 mm hatten, ein 2,2-fach höheres Risiko in den ersten drei Jahren nach LTx zu versterben als die Vergleichsgruppe mit RVEDd ≤ 39 mm. Anders ausgedrückt, stieg das individuelle Risiko in der Beobachtungszeit zu versterben für die Gruppe mit RVEDd > 39 mm um mehr als 120 %, wenn dieses Kriterium erfüllt wurde.

Wichtig im multiplen Cox-Modell ist noch zu erwähnen, dass das jeweilige Hazard Ratio auf die anderen Einflussgrößen im Modell adjustiert ist, im Gegensatz zu dem univariaten Cox-Modell, wo der jeweilige Einfluss der Prognosemarker einzeln betrachtet wurde.

Schlussendlich konnte sich aber der RVEDd als Gruppenvariable in allen Analysen durchsetzen und einen deutlich relevanten Einfluss auf das Überleben nach LTx vorweisen.

6.5. Populationsvergleich im finalen Cox Modell

In der Arbeit standen insgesamt 350 Patientendaten zur Verfügung aus denen 64 Ereignisse registriert werden konnten. Ein großes Problem innerhalb der verschiedenen Analysen war die unterschiedliche Anzahl an Patientendaten, die dafür berücksichtigt werden konnten, weil für einige Patienten einzelne Daten nicht retrospektiv nachvollziehbar waren. Das Problem der reduzierten Fallzahl betraf auch die multivariate Cox-Regression, die den RVEDd als stärksten Einflussfaktor auf die Mortalität nach LTx ermittelte. Für das Endmodell konnte nur auf 216 Fälle mit 35 Ereignissen zurückgegriffen werden, sodass 134 Patienten (mit 29 Ereignissen) nicht in dem finalen Cox-Modell berücksichtigt wurden. Um der Limitation entgegenzuwirken, wurde eine weitere Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchgeführt. Hierbei wurde die Kohorte in die Gruppen aufgeteilt, die entweder in der finalen Cox-Analyse berücksichtigt wurden, oder in jene Gruppe, die nicht in das finale Cox-Modell eingegangen war. Für die Gruppe „im finalen Cox-Modell“ (216 Patienten, 35 Ereignisse) errechnete sich eine 3-Jahres-Mortalität von 20,2 %. Die Vergleichsgruppe „nicht im finalen Cox-Modell“ (134 Patienten, 29 Ereignisse) wies eine 3-Jahres-Mortalität von 23,7 % auf; unterschied sich also um 3,5 Prozentpunkte. Der ergänzende Log-Rank-Test mit einem $p = 0,377$ konnte keinen signifikanten Unterschied für die Mortalität innerhalb der beiden Gruppen feststellen.

Das Überleben der Patienten, die nicht im finalen Cox-Modell eingeschlossen wurden, war damit nur geringfügig schlechter als das der Vergleichsgruppen, wobei der Unterschied innerhalb der Gruppen als nicht signifikant bewertet werden kann.

6.6. Diskussion weiterer Fragestellungen der Arbeit

Neben der Auswertung einzelner Prognosemarker für das Outcome nach LTx wurde auch die Todesursache der einzelnen Patienten nachvollzogen. Die erste Limitation bei dieser Analyse war die Ermittlung der genauen Todesursache, da die meisten Patienten in der Regel nicht aufgrund eines singulären Ereignisses verstarben, sondern die Kausalität des Todes meistens multifaktoriell begründet war. Dennoch wurde versucht, anhand von Akten, Fieberkurven und Briefen, jedem Todesereignis eine hauptsächliche Todesursache zu zuschreiben. Dass viele der Todesfälle multifaktorieller Genese waren, kann durch die Beschreibung der Todesursache „Multiorganversagen“ bestätigt werden. Von insgesamt 64 Todesfällen entfielen 37

Ereignisse (37,5 %) auf diese Ursache, was den größten Anteil innerhalb der beobachteten Kohorte ausmachte. Weitere Todesursachen wie Transplantdysfunktion/-versagen (13 Ereignisse, 20,3 %) oder Herz-Kreislauf-Versagen (9 Ereignisse, 14,0 %) sind zwar als eindeutige Todesursache klassifiziert, jedoch ist der Einfluss von weiteren Faktoren, die zu dieser Todesursache führten, nicht auszuschließen.

Zur Überprüfung des kardialen Prognosemarkers RVEDd wurden die Todesursachen separat in den Kategorien $RVEDd \leq 39$ mm und > 39 mm betrachtet. Ziel dabei war es, zu evaluieren, ob für die Kohorte $RVEDd > 39$ mm mehr kardial-assoziierte Todesfälle zu registrieren waren als in der Vergleichsgruppe. Dies konnte allerdings nicht bestätigt werden.

In beiden Gruppen konnten jeweils drei Ereignisse der Kategorie „Kardiopulmonal“ zugeordnet werden. Auffällig war an dieser Stelle aber, dass in der Gruppe mit $RVEDd \leq 39$ mm 50 % der Todesfälle auf die Kategorie „Multiorganversagen“ entfielen. In der Vergleichsgruppe $RVEDd > 39$ mm traf dies nur auf 33 % der Fälle zu. Aufgrund der geringen Fallzahl war dieser Verteilungsunterschied in der Voranalyse, mittels exaktem Chi-Quadrat-Test, nicht signifikant, weshalb auf diese und weitere Analysen verzichtet wurde. Wie bereits unter 5.6. beschrieben, war die weitere Interpretation der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen nicht gewinnbringend, sodass an dieser Stelle nur eine deskriptive Beschreibung der Todesursachen erfolgte. Ob also Patienten mit $RVEDd > 39$ mm auch häufiger an kardiopulmonalen Ursachen versterben, konnte mit dieser Arbeit nicht bestätigt werden, lässt aber einen weiteren Forschungsbedarf erkennen.

Die letzte Analyse der Arbeit umfasste einen Vorher-Nachher Vergleich zwischen dem Listungsprozess und dem postoperativen Verlauf. Dafür wurden die Vergleichspunkte sechs Monate bzw. zwölf Monate nach LTx gewählt, da in diesen Zeitintervallen eine routinemäßige Einbestellung der Patienten für follow-up Untersuchungen durch die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie erfolgt. Als Basis der Analysen wurden die Blutergebnisse von diesen Zeitpunkten jeweils mit den Ausgangswerten zum Listungszeitpunkt verglichen. Ziel dieses Vergleiches war es, eine mögliche Regredienz der hämatologischen Parameter im Sinne von Restitutio ad Integrum nach

LTx nachzuvollziehen. Das statistische Instrumentarium war in dem Fall ein klassischer Vorzeichentest, der die Unterschiede als negative und positive Differenzen analysierte.

In dem Vergleichszeitraum Leistungszeitpunkt vs. sechs Monate nach LTx konnten bereits erste Unterschiede festgestellt werden. Für die Inflammationssituation konnten mehr negative als positive Differenzen festgestellt werden. Dies betraf die Parameter Leukozyten ($p = < 0,001$), CRP ($p = < 0,001$) und Laktat ($p = < 0,001$). Auch die leberspezifischen Parameter Bilirubin ($p = < 0,001$), ASAT ($p = < 0,001$), ALAT ($p = < 0,001$) und GLDH ($p = < 0,001$) verzeichneten nach 6 Monaten mehr negative als positive Differenzen, ebenso wie die Gerinnungsparameter INR ($p = < 0,001$) und aPTT ($p = < 0,001$). Diese Ergebnisse sind auf die LTx als kurativen Therapieansatz der LZ zurückzuführen und stehen somit im Einklang zur Therapieindikation. Für alle hier aufgeführten Parameter konnte ein ähnliches Ergebnis auch nach 12 Monaten ermittelt werden.

Die einzige Ausnahme bildet der Vergleich der Leukozyten-Konzentration, der nach 12 Monaten mit $p = 0,086$ das Signifikanzniveau knapp verfehlte. Auch die niedrigen Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrationen stiegen in der Beobachtungszeit erneut an. So wurden für die Erythrozyten-Konzentrationen nach sechs Monaten ($p = 0,005$) bzw. nach zwölf Monaten ($p = < 0,001$) mehr positive als negative Differenzen ausgewertet. Gleiches konnte auch für die Thrombozyten-Konzentrationen mit jeweils $p = < 0,001$ nachgewiesen werden. Insgesamt konnte also im einjährigen postoperativen Verlauf eine deutliche Regredienz für die hämatologischen Marker nachgewiesen werden.

Besondere Aufmerksamkeit lag aber bei den Faktoren Kreatinin und eGFR. So zeigte sich bereits im halbjährlichen Verlauf nach LTx eine verminderte eGFR (66 positive und 213 negative Differenzen, $p = < 0,001$) und ein steigendes Kreatinin (212 positive und 65 negative Differenzen, $p = < 0,001$). Dieser Trend war auch noch ein Jahr nach LTx für beide Faktoren zu beobachten: eGFR mit 46 positiven und 188 negativen Differenzen ($p = < 0,001$), Kreatinin mit 186 positiven und 48 negativen Differenzen ($p = < 0,001$). Dementsprechend war also für beide Vergleichszeiträume eine deutliche Abnahme der Nierenfunktion zu beobachten. Die Niereninsuffizienz in

Zusammenhang mit LZ lässt schnell auf ein hepatorenales Syndrom (HRS) rückschließen. Jedoch sind diese Beobachtungen im postoperativen Verlauf, also nach LTx, aufgetreten. Da für alle leberspezifischen Parameter rückläufige Tendenzen nachgewiesen werden konnten, ist ein Zusammenhang mit LZ als unwahrscheinlich anzusehen und wäre nur bei gleichzeitigem Progress der Lebererkrankung eine Erklärung für diese Beobachtung. Dass der einzige kurative Therapieansatz für das Hepatorenale-Syndrom, genau wie die LZ, die LTx ist, schließt eine weitere Kausalität dieser Beobachtungen nahezu aus. Um einen weiteren Zusammenhang zum HRS auszuschließen, wäre die Albumin-Bestimmung, sowie die Abfrage von Diuretika-Einnahmen hilfreich gewesen. Dies konnte jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht nachvollzogen werden.

Als wahrscheinlichste Ursache für die eingeschränkte Nierenfunktion nach LTx, ist auf die Substitution von Medikamenten mit Immunmodulation zurückzuführen. Wegen ihrer immunsuppressiven Wirkung werden solche Immunmodulatoren häufig nach Transplantationen eingesetzt, um eine Abstoßungsreaktion des transplantierten Organs zu verhindern. Bei dem Einsatz von Immunsuppressiva werden häufig auch toxische Potenziale beschrieben. Es ist zum Beispiel bekannt, dass solche Medikamente auch über ein deutliches nephrotoxisches Potenzial verfügen. Die kontinuierliche Substitution von Immunsuppressiva nach LTx würde eine plausible Kausalität für die Abnahme der Nierenfunktion im postoperativen Intervall liefern.

6.7. Limitationen der Arbeit

Alle Ergebnisse der in dieser Arbeit angestellten Berechnungen müssen vor dem Hintergrund des Selektionsbias interpretiert werden. So wurden im Rahmen der Evaluierung für eine LTx bereits jene Patienten herausselektiert, die für eine solche Prozedur, aufgrund von Vorerkrankungen oder schlechtem Allgemeinzustand, nur eingeschränkt geeignet waren.

Einer der dafür bereits validierten Parameter ist der mPAP, der bereits in der Einleitung beschrieben wurde. Für eine LTx am UKJ wurden nur solche Patienten zugelassen, die keine pathologisch erhöhten mPAP-Werte hatten. Somit wurde das untersuchte Patientenkollektiv also bereits im Vorhinein selektiert. Vor dem Hintergrund, dass die herausselektierten Patienten in einer solchen Analyse mitberücksichtigt würden, wäre

der Prognosemarker RVEDd wahrscheinlich noch deutlicher signifikant in seinen Ergebnissen gewesen. Ähnliches gilt auch für die Prognosemarker TAPSE und RAA, die unter solchen Gesichtspunkten in den Kaplan-Meier-Überlebenskurven wahrscheinlich nicht nur einen Trend, sondern stärkere Unterschiede gezeigt hätten. Auch wäre der individuelle Einfluss der Prognosemarker RAA und TAPSE in der univariaten Cox-Regression wahrscheinlich stärker zur Geltung gekommen.

Als weitere und wohl stärkste Limitation ist die Zeitdifferenz zwischen Datenerhebung und dem Beobachtungszeitraum zu nennen. Es wurden die Laborwerte und Echokardiographie-Ergebnisse zum Zeitpunkt der Listung untersucht. Der Beobachtungszeitpunkt, bezüglich der Mortalität, begann jedoch erst ab dem Zeitpunkt der LTx. Diese Zeitdifferenz wurde als Wartezeit definiert und schon im Methodenteil hinreichend beschrieben. Obwohl die Zeitdifferenz in diesem Fall die wahrscheinlich stärkste Limitation für eine statistische Analyse ist, muss festgehalten werden, dass sich die verschiedenen Prognosemarker innerhalb der Wartezeit wahrscheinlich nicht regredient gezeigt hätten. Es ist sogar eher davon auszugehen, dass die Prognosemarker zum tatsächlichen Zeitpunkt der LTx noch etwas schlechter ausfielen. Dessen ungeachtet, konnten mit den Analysen gute und statistische signifikante Risikofaktoren identifiziert werden.

Weiterhin zeigt die Auswertung der Wartezeiten, dass Patienten mit einem RVEDd > 39 mm eine mediane Wartezeit von 97 Tagen hatten und Patienten mit RVEDd ≤ 39 mm durchschnittlich 180 Tage auf die LTx warteten. Auch der MELD – Score erwies sich in den beiden Populationen als unterschiedlich. So zeigten Patienten mit einem RVEDd > 39 mm einen medianen MELD – Score von 16 Punkten (IQR: 12 – 22). Die Kohorte mit RVEDd ≤ 39 mm hingegen, wies einen niedrigeren medianen MELD – Score von 13 Punkten (IQR: 9 – 19) auf. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann man ableiten, dass Patienten mit einem RVEDd > 39 mm wohlmöglich kränker gewesen sind als ihre Vergleichsgruppe, da sie schneller einem Transplant zugeführt wurden und einen höheren MELD – Score hatten. Das wäre ebenfalls eine weitere Bestätigung dafür, dass eine progrediente LZ mit einer verstärkten Rechtsherzbelastung, im Sinne eines vergrößerten RVEDd, einhergeht.

Gleichermaßen muss erwähnt werden, dass eine LTx außerhalb von Lebendspenden nicht planbar ist, da sie von vielen weiteren Faktoren, wie passendes Organangebot oder Höhe des MELD-Scores, abhängig ist. Eine Wartezeit zwischen Listungsprozess und tatsächlichem Datum der LTx ist also nur schwer vermeidbar und in einer retrospektiven Analyse nur schwer umzusetzen.

Es muss an dieser Stelle auch auf die unterschiedlichen Fallzahlen in den Analysen hingewiesen werden. Aufgrund der retrospektiven Datensammlung war es nicht möglich von allen Patienten einen vollständigen Datensatz zu generieren, was ein genereller Nachteil von retrospektiven Studienansätzen ist.

Eine weitere Limitation betrifft die multivariate Cox-Regression. Zu Beginn der Analyse wurden alle acht signifikanten Parameter aus der univariaten Cox-Regression in das Modell aufgenommen. Allerdings konnten für dieses Modell nur 216 Patienten mit 35 Ereignissen eingeschlossen werden. Wenn man davon ausgeht, dass bei einer Fallzahlplanung für jede untersuchte Variable zehn Ereignisse benötigt würden, hätten in dieser Analyse theoretisch nur drei bis vier Variablen gleichzeitig untersucht werden können (analog zu den Ereignissen). Unter diesen Aspekten könnte ein statistischer Fehler erster Art vermutet werden, also eine Überschätzung der Aussagekraft.

Dem muss allerdings gegenübergestellt werden, dass alle Prognosemarker, die zuletzt im Endmodell der multivariaten Cox-Regression verliehen, auch in der univariaten Cox-Regression eindeutig ihren Einfluss auf die postoperative Mortalität bewiesen haben.

6.8. Ausblick

In dieser Arbeit konnte vorrangig der RVEDd als Prognosefaktor für das Überleben nach LTx eingeführt und der Einfluss von LZ auf die rechtsventrikuläre Belastung bestätigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass ein RVEDd > 39 mm bereits zum Zeitpunkt der Listung einen erheblichen Einfluss auf die postoperative Mortalität hat. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten durch weitere Studien ergänzt werden.

Auf Grundlage der Ergebnisse könnte zum Beispiel eine Biomarker Studie angeschlossen werden. In der Literatur sind bereits erhöhte Konzentrationen von

Troponin I und BNP im Zusammenhang mit CCM beschrieben (Liu et al. 2017). Würde man diese potenziellen Prognosemarker in das Screeninglabor für LTx aufnehmen, könnte ihr Einfluss auf das Outcome nach LTx gezielt untersucht werden. Auch wäre es denkbar, dass mit einer breit angelegten Biomarker Panel Untersuchung noch weitere potenzielle Prognosemarker identifiziert werden können, deren Einfluss bis zum jetzigen Zeitpunkt noch unbekannt ist.

Die Auflage einer prospektiven Studie könnte den limitierenden Faktor der Wartezeit vermeiden. So wäre es zum Beispiel denkbar, dass Patienten am Tag der LTx eine Blutabnahme und Echokardiographie erhalten, um so den eventuellen Einfluss der Wartezeit auf ein Minimum zu begrenzen.

Aber auch andere Fragestellungen könnten in weiterführenden Arbeiten untersucht werden. So könnte zum Beispiel eine Gruppierung anhand $RVEDd \leq 39$ mm und $RVEDd > 39$ mm erfolgen und die Anzahl der postoperativen Tage auf der Intensivstation miteinander verglichen werden. Auch ein Vergleich von Volumenbedarf im Rahmen der Protokollierung von Volumensubstitution oder Transfusionsbedürftigkeit wäre ein solcher Ansatz, den man untersuchen könnte.

In der Literatur wird auch beschrieben, dass Patienten mit Leberzirrhose eine verlängertes QT-Intervall aufweisen (Bernardi et al. 1998). Anhand der Listungsdaten wäre eine Beurteilung des EKG und der entsprechenden QT-Intervalle eine Möglichkeit die Daten von Bernardi et al. zu überprüfen. Falls die QT-Intervalle in der Kohorte der lebertransplantierten Patienten verlängert wären, könnten die elektrophysiologischen Veränderungen auch auf ihre mögliche Regredienz nach der LTx untersucht werden.

In Bezug auf den Vorher-Nachher-Vergleich, der in dieser Arbeit nur mit hämatologischen Faktoren durchgeführt werden konnte, wäre eine postoperative Echokardiographie im Zeitraum sechs bzw. zwölf Monate nach LTx eine gute Möglichkeit, um die Regredienz der kardialen Funktion und Dimension zu überprüfen. Zwar ist in Studien bereits die strukturelle Regredienz von kardialen Dimensionen beschrieben worden, allerdings konnte dieser Effekt nur für kleine Fallzahlen nachgewiesen werden. In einer Arbeit von Torregrosa et. al wurde für 15 Patienten die

Reversibilität von diastolischer Dysfunktion und Zunahme der ventrikulären Wanddicke nach LTx beschrieben (Torregrosa et al. 2005).

Durch eine routinemäßige Echokardiographie-Kontrolle innerhalb der Nachsorge von LTx-Patienten könnte so die regrediente Auswirkung der LTx auf die kardialen Dimensionen überprüft und gegebenenfalls bestärkt werden.

Alles in allem leisten die vorgestellten Ergebnisse einen Beitrag in der Risikoabwägung für lebertransplantierte Patienten und lassen weiterführenden Forschungsbedarf auf diesem interdisziplinären Gebiet erkennen.

7. Schlussfolgerungen

In der durchgeführten Arbeit wurden verschiedene Parameter zum Zeitpunkt der Listung für LTx analysiert und ihr Einfluss auf die postoperative Mortalität, im Sinne eines Prognosemarkes, untersucht. Hierbei stand besonders die Analyse der echokardiographischen Parameter im Vordergrund. Dafür wurde zu Beginn die Gesamtmortalität der Kohorte mit einer Überlebenszeitanalyse berechnet (21,7 %). Die verschiedenen echokardiographischen Parameter und Laborwerte wurden auf ihren individuellen Einfluss hinsichtlich der Gesamtmortalität untersucht. Dafür wurden Regressionsmodelle erstellt und analysiert. Bereits in der univariaten Cox-Regression konnte sich der RVEDd als signifikanter Einflussfaktor auf die Mortalität nach LTx hervorheben (HR = 1,975, $p = 0,025$).

Auf Grundlage der univariaten Cox-Regression wurden weitere Überlebenszeitanalysen, mit den spezifischen echokardiographischen Parametern, durchgeführt. Anhand aktueller Literatur wurden für die Parameter RVEDd, TAPSE und RAA kritische Grenzwerte definiert und die Gesamtkohorte nach den jeweiligen Kriterien aufgeteilt.

In den durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen konnte das Ergebnis, dass der RVEDd einen Einfluss auf die postoperative Mortalität hat, bestätigt werden. Patienten mit einem RVEDd > 39 mm wiesen ein schlechteres postoperatives Überleben als ihre Vergleichsgruppe RVEDd ≤ 39 mm auf ($p = 0,022$). Für die anderen echokardiographischen Rechtsherzparameter konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Jedoch konnte in den graphischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen für die Parameter TAPSE ≤ 17 mm und RAA > 16 cm² ein deutlicher Trend beobachtet werden. Auf Grundlage dessen ist davon auszugehen, dass diese beiden Parameter wohlmöglich auch einen Einfluss auf das postoperative Überleben haben, auch wenn dies in dieser Arbeit rechnerisch nicht zu beweisen war.

Alle univariat signifikanten Ergebnisse wurden in ein weiteres Regressionsmodell überführt, um ihren Einfluss auf das postoperative Überleben multivariat betrachten zu können. Das Ergebnis der multivariaten Cox-Regression konnte den Einfluss von RVEDd noch weiter bestärken. Im Endmodell verblieben die Parameter aPTT (HR = 0,966, $p = 0,117$), (ln) ASAT (HR = 1,450, $p = 0,014$), MELD-Score

(HR = 1,049, $p = 0,030$) und RVEDd (HR = 2,206, $p = 0,025$). Unter Berücksichtigung der anderen Einflussgrößen im Modell konnte für den RVEDd die stärkste Hazard Ratio nachgewiesen werden.

Analog zu den Untersuchungen der multivariaten Cox-Regression kann festgehalten werden, dass Patienten mit einem RVEDd > 39 mm zum Zeitpunkt der Listung, adjustiert auf die anderen Prognosemarker, in den ersten drei Jahren nach LTx ein um 121 % erhöhtes Risiko zu versterben hatten. Damit hat die Dimension des rechten Ventrikels bereits zum Zeitpunkt der Listung einen erheblichen Einfluss auf das postoperative Überleben und ist in diesem Zusammenhang als neue Erkenntnis zu interpretieren.

Neben der Untersuchung von präoperativen Risikokonstellationen bei LTx, wurden auch die Untersuchungsergebnisse von postoperativen Nachkontrollen ausgewertet. In einem Vorher-Nachher-Vergleich konnte gezeigt werden, dass sich viele der präoperativ veränderten Laborparameter nach der LTx, wie erwartet, regredient zeigten. Allerdings konnte eine Einschränkung der Nierenfunktion für die Zeitpunkte sechs bzw. zwölf Monate nach LTx nachgewiesen werden. Dies wurde vor allem durch die Parameter Kreatinin und eGFR aufgezeigt. Eine zweifelsfreie Kausalität für diese Veränderungen konnte nicht erwiesen werden. Die routinemäßige Gabe von Immunsuppressiva zur Prävention der Organabstoßung scheint in diesem Zusammenhang aber die wahrscheinlichste Ursache für diese Beobachtung zu sein. Die Frage um die Regredienz von hämodynamischen Faktoren nach LTx lässt an dieser Stelle einen weiteren Forschungsbedarf erkennen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass in dieser Arbeit verschiedene Parameter auf ihren Einfluss für das Überleben nach einer LTx analysiert wurden. Dabei konnte gezeigt werden, dass vor allem die Rechtsherzfunktion und -dimension einen starken Einfluss auf die postoperative Mortalität hat. In allen Analysen konnte sich der RVEDd als stärkster Einflussfaktor für das Überleben nach LTx durchsetzen.

Das besonders die Rechtsherzdilatation einen Einfluss auf die postoperative Mortalität hat, könnte in Zukunft, komplementär zur Stratifizierung von Risikopatienten nach mPAP, eine Unterstützung in der prognostischen Risikoabwägung bei LTx werden.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. 1994. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis*, 14 (1):44-58.
2. Assad TR, Maron BA, Robbins IM, Xu M, Huang S, Harrell FE, Farber-Eger EH, Wells QS, Choudhary G, Hemnes AR, Brittain EL. 2017. Prognostic Effect and Longitudinal Hemodynamic Assessment of Borderline Pulmonary Hypertension. *JAMA Cardiology*, 2 (12):1361-1368.
3. Ayoub T. 2011. Pulmonary hypertension in liver transplant. *Curr Opin Organ Transplant*, 16 (3):331-337.
4. Bendel RB, Afifi AA. 1977. Comparison of Stopping Rules in Forward "Stepwise" Regression. *Journal of the American Statistical Association*, Vol. 72:46-53.
5. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G. 1998. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology*, 27 (1):28-34.
6. Bundesärztekammer Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20190924.pdf.
7. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. 2008. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*, 3:17.
8. Carvalho MVH, Kroll PC, Kroll RTM, Carvalho VN. 2019. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. *Braz J Med Biol Res*, 52 (2):e7809.
9. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, Meregaglia D, Nicolini A. 2007. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*, 56 (6):869-875.

10. Chen HS, Xing SR, Xu WG, Yang F, Qi XL, Wang LM, Yang CQ. 2013. Portopulmonary hypertension in cirrhotic patients: Prevalence, clinical features and risk factors. *Exp Ther Med*, 5 (3):819-824.
11. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. 2019. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Res*, 8.
12. Cosarderelioglu C, Cosar AM, Gurakar M, Pustavoitau A, Russell SD, Dagher NN, Gurakar A. 2016. Portopulmonary Hypertension and Liver Transplant: Recent Review of the Literature. *Exp Clin Transplant*, 14 (2):113-120.
13. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. 2018. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Controversies and Practical Issues. *Heart Fail Clin*, 14 (3):467-477.
14. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. 2018. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*, 68 (3):563-576.
15. Dancygier H. 2011. Diagnostik der Leberzirrhose.
16. Deffke PO, Westphal JG, Settmacher U, Schulze PC. 2021. Risk stratification and survival in patients after liver transplantation: the role of right heart function and dimension. *European Heart Journal*, 42 (Supplement_1).
17. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSD S2k Leitlinie – Komplikationen der Leberzirrhose,
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021017I_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf.
18. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, Kaplan LM, Jacoby C, Freeman R, Kaplan MM. 1998. Analysis of Impaired Exercise Capacity in Patients with Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* 43:1701–1707.

19. Farber HW, Loscalzo J. 2004. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 351 (16):1655-1665.
20. Friedman HS, Fernando H. 1992. Ascites as a marker for the hyperdynamic heart of Laennec's cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res*, 16 (5):968-970.
21. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Group ESD. 2015. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 37 (1):67-119.
22. Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. 2014. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol*, 20 (42):15492-15498.
23. Gerbes AL. 2011. Hepatorenales Syndrom. *Hepatitis & more*, 1.
24. Ginès P, Graupera I, Lammert F, Angeli P, Caballeria L, Krag A, Guha IN, Murad SD, Castera L. 2016. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1 (3):256-260.
25. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. 2002. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*, 123 (6):1839-1847.
26. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. 2001. Arterial compliance in patients with cirrhosis: stroke volume-pulse pressure ratio as simplified index. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 280 (4):G584-594.

27. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S. 2003. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*, 52 (10):1511-1517.
28. IQTIG. 2019. Beschreibung der Qualitätsindikatoren und Kennzahlen nach QSKH-RL. Lebertransplantation. Erfassungsjahr 2018. Berlin: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen.
29. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariaga J, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. 2000. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*, 232 (4):490-500.
30. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Brown RS, Jr., Fallon MB. 2008. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*, 48 (1):196-203.
31. Keller M, Pignier C, Niggli E, Egger M. 2004. Mechanisms of Na⁺-Ca²⁺ exchange inhibition by amphiphiles in cardiac myocytes: importance of transbilayer movement. *J Membr Biol*, 198 (3):159-175.
32. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, Pardo M, Jr., Marotta P, Uemoto S, Stoffel MP, Benson JT. 2004. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*, 10 (2):174-182.
33. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, Shaikh JD, Kaur R, Aljadah M, Kichloo A, Shiwalkar N, Keshavamurthy S. 2021. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *RCM*, 22 (1):147-158.
34. Lang F, Tschernko E, Schulze E, Ottl I, Ritter M, Völkl H, Hallbrucker C, Häussinger D. 1991. Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology*, 14 (4 Pt 1):590-594.

35. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. 1990. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*, 12 (3 Pt 1):481-485.
36. Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès J-P, Landais P, Feray C, Azoulay D. 2017. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver International*, 37 (5):684-693.
37. Liberal R, Grant CR, Baptista R, Macedo G. 2015. "Porto-pulmonary hypertension: a comprehensive review". *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 39 (2):157-167.
38. Liu H, Ma Z, Lee SS. 2000. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology*, 118 (5):937-944.
39. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. 2006. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*, 12 (6):837-842.
40. Liu H, Jayakumar S, Traboulsi M, Lee SS. 2017. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl*, 23 (6):826-835.
41. Luo P, Wu S, Yu Y, Ming X, Li S, Zuo X, Tu J. 2020. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage. *Pathol Oncol Res*, 26 (2):599-603.
42. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, Joynt KE, Kass DJ, Stephens T, Stanislawski MA, Swenson ER, Goldstein RH, Leopold JA, Zamanian RT, Elwing JM, Plomondon ME, Grunwald GK, Barón AE, Rumsfeld JS, Choudhary G. 2016. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*, 133 (13):1240-1248.
43. McElwee SK, Velasco A, Doppalapudi H. 2016. Mechanisms of sudden cardiac death. *Journal of Nuclear Cardiology*, 23 (6):1368-1379.

44. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA, Diaz LG, Rusi MB, Viveiros Mde M, Almeida MD, Pedroso PT, Rocco RA, Meira Filho SP. 2015. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*, 13 (1):149-152.
45. Mickey RM, Greenland S. 1989. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol*, 129 (1):125-137.
46. Miller C, Uso TD. 2013. The liver transplant operation. *Clin Liver Dis*, 2 (4):192 - 196.
47. Mishra PK. 2016. *Textbook of Surgical Gastroenterology*. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Pub.
48. Møller S, Henriksen JH. 2002. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart*, 87 (1):9-15.
49. Møller S, Bendtsen F. 2018. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int*, 38 (4):570-580.
50. Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J, Henriksen O, Henriksen JH. 1995. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology*, 22 (2):472-478.
51. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. 1958. Circulatory changes in chronic liver disease. *The American Journal of Medicine*, 24 (3):358-367.
52. Nadalin S, Bockhorn M, Malagó M, Valentin-Gamazo C, Frilling A, Broelsch CE. 2006. Living donor liver transplantation. *HPB (Oxford)*, 8 (1):10-21.
53. Niederau C. 2011. *Epidemiologie der Leberzirrhose*.
54. Organtransplantation DS. 2020. *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019*. Frankfurt am Main: Deutsche Stiftung Organtransplantation.
55. Organtransplantation DS. 2021. *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020*. Frankfurt am Main.

56. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. 1988. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) - Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 373 (2):127-130.
57. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. 2011. Liver cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 25 (2):281-290.
58. Porres-Aguilar M, Mukherjee D. 2015. Portopulmonary hypertension: an update. *Respirology*, 20 (2):235-242.
59. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancina G. 1997. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*, 26 (5):1131-1137.
60. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 60 (8):646-649.
61. Robalino BD, Moodie DS. 1991. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol*, 17 (2):492-498.
62. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, Tighiouart H, Knowles JA, Rabinowitz D, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Kawut SM. 2009. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 179 (9):835-842.
63. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. 2015. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*, 21 (41):11502-11521.

64. Savale L, Sattler C, Coilly A, Conti F, Renard S, Francoz C, Bouvaist H, Feray C, Borentain P, Jaïs X, Montani D, Parent F, O'Connell C, Hervé P, Humbert M, Simonneau G, Samuel D, Calmus Y, Duvoux C, Durand F, Duclos-Vallée JC, Sitbon O. 2017. Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. *Hepatology*, 65 (5):1683-1692.
65. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. 2009. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7 (10):1104-1112.
66. Shao Y, Yin X, Qin T, Zhang R, Zhang Y, Wen X. 2021. Prevalence and Associated Factors of Portopulmonary Hypertension in Patients with Portal Hypertension: A Case-Control Study. *Biomed Res Int*, 2021:5595614.
67. Siegenthaler W, Amann-Vesti BR. 2006. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme.
68. Siegmund-Schultze N. 2012. Gastroenterologie: Wie sich Therapien fortentwickeln. *Dtsch Arztebl International*, 109:863-864.
69. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. 2019. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53 (1):1801913.
70. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ, Jr., Porter KA. 1968. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*, 168 (3):392-415.
71. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. 2008. Survival in Portopulmonary Hypertension: Mayo Clinic Experience Categorized by Treatment Subgroups. *American Journal of Transplantation*, 8 (11):2445-2453.
72. Torregrosa M, Agudé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genescà J. 2005. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*, 42 (1):68-74.
73. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. 2014. Liver cirrhosis. *Lancet*, 383 (9930):1749-1761.

74. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, Masini A, De Castro S, Merli M. 2000. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol*, 95 (11):3200-3205.
75. Wolf G, A Schrenck Tv. 2000. Das hepatorenale Syndrom: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*, 97 (43).
76. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, Afeltra A, Sanyal AJ. 2010. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 56 (7):539-549.

9. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Die Pathophysiologie des hepato-renalen Syndroms.	8
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer konventionellen Lebertransplantation.	9
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Splitlebertransplantation.	10
Abbildung 4: Lebertransplantationen in Deutschland im Überblick. (2011-2020)	11
Abbildung 5: Berechnung des Child-Pugh-Score bei Leberzirrhose.	12
Abbildung 6: Formel zur MELD-Score Berechnung.	13
Abbildung 7: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie.	14
Abbildung 8: Zeitstrahl für die Datenerhebung der LTx-Kohorte.	28
Abbildung 9: Verteilung des MELD-Scores in der LTx-Kohorte.	37
Abbildung 10: Übersicht über die Echokardiographiedaten vom rechten Herzen.	39
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung der LTx-Kohorte.	42
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Ventrikelgröße.	47
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Kontraktionsfähigkeit.	48
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebensschätzung nach Vorhofgröße.	50
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse der Populationen im Cox-Modell.	53

10. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Parameter „Allgemeine biometrische Merkmale“.	30
Tabelle 2: Übersicht über die Parameter „Echokardiographie“.	30
Tabelle 3: Übersicht über die Parameter „Labor“.	31
Tabelle 4: Grenzwerte für die Parameter RVEDd, TAPSE und RAA.	34
Tabelle 5: Zusammenfassung der Echokardiographiedaten vom linken Herzen und ihre statistische Auswertung.	38
Tabelle 6: Zusammenfassung der Labordaten und ihre statistische Auswertung.	41
Tabelle 7: Univariate Cox-Regression.	44
Tabelle 8: Multivariate Cox-Regression.	51
Tabelle 9: Übersicht über die Todesursachen der LTx-Kohorte.	54
Tabelle 10: Verteilung der Todesursachen anhand von RVEDd (LTx Kohorte).	55
Tabelle 11: Postoperative Laborwerte der LTx-Kohorte (6 und 12 Monate).	57
Tabelle 12: Vorher-Nachher-Vergleich zum Zeitpunkt sechs Monate nach LTx.	58
Tabelle 13: Vorher-Nachher-Vergleich zum Zeitpunkt zwölf Monate nach LTx.	60

11. Anhang

11.1. Lebenslauf

Die Seite *Lebenslauf* enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

Die Seite *Lebenslauf* enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

11.2. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. P. Christian Schulze für die Überlassung des Themas, das wissenschaftliche Arbeiten sowie die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei dem Verfassen dieser Dissertation bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Utz Settmacher danke ich für die Bereitstellung der Daten und die Kooperation mit der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Julian G. Westphal für die geduldige Hilfestellung und die gemeinsame Zusammenarbeit.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dr.-Ing. Heike Hoyer, die mich vor allem bei der statistischen Bearbeitung unterstützt und begleitet hat.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken, die mich in meinen Entscheidungen und bei der Umsetzung meines Studiums immer unterstützt.

11.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. P. Christian Schulze,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 15.11.2022

Philipp O. Deffke