Übersicht

Aus der Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Wien

Perioperatives Management bei orthotoper Lebertransplantation: eine anästhesiologische Herausforderung

W. Oczenski, Ch. Weinstabl, A. Werba, M. Felfernig,
H. Andel und M. Zimpfer

Schlüsselwörter: Lebertransplantation – Anästhesieverfahren – terminale Hepatopathie – intraoperative Überwachung.

Key-words: Liver transplantation – anaesthetic techniques – end stage liver disease – intraoperative care.

Zusammenfassung: Grundlagen: Die orthotope Lebertransplantation entwickelte sich in den letzten Jahren zu einem etablierten Therapieverfahren terminaler Hepatopathien unterschiedlicher Genese.

Methodik: Die Kenntnis der komplexen pathophysiologischen Veränderungen einer terminalen Leberinsuffizienz ist Voraussetzung für ein adäquates anästhesiologisches Management bei einer Lebertransplantation, das durch Dysfunktion von Organsystemen beim Empfänger, den Einfluß der anhepatischen und Reperusionsphase, die Massivtransfusion mit Koagulopathie, die Operationstechnik und durch die Effekte des Spenderorgans kompliziert wird. Vor allem auch die Optimierung der durch die hepatale Funktionsstörung beeinträchtigten Blutgerinnung stellt eine wesentliche Voraussetzung für den primären Operationserfolg dar. Die anhepatische Phase, die nach Abklemmung von V. cava, V. porta und A. hepatica beginnt, ist bei Patienten ohne Anlegen eines venovenösen Bypasses durch Abnahme des venösen Rückstroms mit konsekutivem Abfall des Cardiac Index (CI), des arteriellen Mitteldrucks und der Nierenperfusion mit Auftreten einer Oligo-Anurie gekennzeichnet. Der Ausfall jeglicher Synthese- und Metabolismusfunktion der Leber verursacht eine Verminderung des Ganzkörperstoffwechsels mit Abfall der Körpertemperatur sowie eine weitere Aggravierung von Gerinnungsstörungen. Das nach Öffnung der V. cava auftretende Reperfusionssyndrom ist charakterisiert durch eine akute Volumen- und Druckbelastung des rechten Herzens mit der Gefahr von kardialer Dekompensation, Herzrhythmusstörungen, pulmonaler Hypertension, Hyperkaliämie, Azidose und hämodynamischer Instabilität. Die in dieser Operationsphase auftretende Hypertibrinolyse kann durch Applikation von Aprotinin gehemmt werden. Als wesentliche Parameter eines gut funktionierenden Transplantats sind ein Anstieg der Körpertemperatur, der CO₂-Produktion, des O₂-Verbrauchs, eine Verbesserung der Gerinnungsparameter, Galleproduktion innerhalb von 4 Stunden sowie abfallende Plasmaspiegel von Laktat, Citrat und Glukose zu nennen.

Von dieser Problemstellung ausgehend werden in den folgenden Abschnitten zunächst die organspezifischen Auswirkungen terminaler Hepatopathien, danach die spezifischen anästhesiologischen Besonderheiten in der präanhepatischen, anhepatischen und Reperusionsphase abgehandelt.

Ergebnisse: Durch verbesserte chirurgische und anästhesiologische Techniken sowie Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapiemöglichkeiten konnte die 1-Jahres-Überlebensrate international auf fast 80% angehoben werden.

Schlußfolgerungen: Die Lebertransplantation gilt heute als etablierte Methode in der Behandlung terminaler Hepatopathien, die mit einem vertretbar niedrigen perioperativen Risiko durchgeführt werden kann und gleichzeitig sowohl eine Verbesserung der Lebensqualität als auch der Überlebenszeit ermöglicht.

Perioperative Management of Orthotopic Liver Transplantation: an Anaesthesiological Challenge

Summary: Background: Hepatic surgery presents the surgeon and the anaesthesiologist with an extraordinary challenge. Liver transplantation is a well-established and effective treatment for end-stage liver disease of various aetiology.

Methods: The problems associated with the individual phases of transplantation ranging from the preoperative assessment to anaesthesia to postoperative care as well as the pathophysiology of end stage liver disease, their complications and therapeutic strategies are discussed.

In the preanhepatic phase both obvious and insidious blood losses can occur, particularly in patients with portal hypertension. Correction of pre-existing coagulopathies accompanied by clinically significant bleeding and abnormal TEG should be attempted. Rapid Infusion System and Cell Saver for volume and blood products replacement are used routinely.

Significant cardiovascular changes occurred immediately after clamping of the inferior vena cava and the portal vein. The decrease of cardiac output leads to a decrease in renal perfusion and oliguria is not uncommon. In critical cases, bypass support may provide reasonable hemodynamic control during the anhepatic period and reduce postoperative renal impairment, but the advantages of this technique when used on a routine basis have not yet been definitely determined.

The initial period of the postanhepatic phase is a critical time marked by the potential development of the reperfusion syndrome. It is characterized by hypotension, bradycardia, arrhythmias, increased pulmonary artery pressures, right ventricular dysfunction and rarely circulatory collapse and ventricular fibrillation. The aetiology appears to be related to the sudden circulatory influx of a cold, acidic, hyperkalaemic solution. Fibrinolysis may be observed following reperfusion and can be treated with aprotinin.

Signs of a well functioning graft include good hepatic arterial flow, early bile formation within 4 hours, increasing body temperature, improvement in coagulation status, a decrease in liver enzymes and potassium, correction of acidosis, and an increase in carbon dioxide production and O₂-consumption.

Results: There have been numerous improvements in surgical techniques, anaesthesia management, perioperative care and immunosuppression resulting in an overall 1-year survival about 80%.

Conclusions: Liver transplantation has proven to be an established method in the treatment of end-stage liver disease, which owns an acceptable risk and offers an excellent improvement of live quality and survival.

Einleitung

Thomas Starzl führte 1963 in Denver die erste erfolgreiche Lebertransplantation in den USA durch. Seither entwickelte sich die orthotope Lebertransplantation (OLT) zu einem etablierten Therapieverfahren terminaler Hepatopathien unterschiedlicher Genese. Durch verbesserte chirurgische und anästhesiologische Techniken sowie Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapiemöglichkeiten mit Cyclosporin A konnte das perioperative Risiko auf ein vertretbares Maß gesenkt werden und die 1-Jahres-Überlebensrate international auf fast 80% angehoben werden (39). Diese guten Ergebnisse führten zu einer enormen Steigerung an durchgeführten Lebertransplantationen, die eine große Herausforderung für das Operations- und Anästhesieteam sowie für die Intensivstation darstellen.

Betreuung des Organspenders

Die Verfügbarkeit geeigneter Spenderorgane ist heute ein limitierender Faktor bei der Lebertransplantation. Die pathophysiologischen Veränderungen, die mit dem Hirntod auftreten, werden vom Ausfall der zentralregulatorischen Funktion des Hirnstam-

Korrespondenzanschrift: Dr. W. Oczenski, Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien.

mes geprägt. Ohne therapeutische Intervention würden diese Veränderungen innerhalb von Stunden zur Asystolie führen. Die Aufgabe des Anästhesisten ist es, hämodynamische und metabolische Veränderungen beim Organspender, die primär durch Erkrankung bzw. Trauma und sekundär durch den Eintritt des Hirntodes entstanden sind, zu korrigieren und stabilisieren und damit die Vitalität der potentiellen Spenderorgane aufrecht zu erhalten. Beim potentiellen Organspender wird von der „zerebroprotektiven“ zu einer „organerhaltenden“ Therapie übergegangen. Der Ausfall der Spontanatmung macht eine maschinelle Ventilation erforderlich, wobei die inspiratorische Sauerstoffkonzentration so gewählt sein soll, daß ein arterieller PaO₂ von mindestens 100 mm Hg gewährleistet ist. Um die hämodynamischen Nebenwirkungen der maschinellen Beatmung auf die Leberdurchblutung möglichst gering zu halten, sollte mit niedrigem PEEP bei normalem Atemzeitverhältnis normoventiliert werden. Der Ausfall der zentralen Kreislaufregulation imponiert klinisch als „neurogener Schock“ mit Bradykardie und peripherer Vasodilatation. Um eine ausreichende Organperfusion sicherzustellen, sind kreislaufunterstützende Maßnahmen erforderlich, wenn die Herzfrequenz unter 60/min und der Blutdruck unter 100 mm Hg systolisch abfällt. Das therapeutische Management besteht in großzügiger Flüssigkeitssubstitution bei möglichst geringer Vasopressorapplikation, da in den meisten Fällen bei Feststellung des Hirntodes eine Kombination von relativer Hypovolämie infolge neurogener Vasoplegie und absoluter Hypovolämie durch die vorausgegangene Dehydratationstherapie im Rahmen der Hirnödembehandlung vorliegt. Zielgröße der Volumentherapie ist ein zentraler Venendruck um 10 cm H₂O unter Beatmungsbedingungen. Gelingt es trotz adäquater Volumensubstitution nicht den Blutdruck anzuheben, ist der zusätzliche Einsatz adrenerger Substanzen wie Dopamin in einer Dosierung bis zu 10 µg/kg/min indiziert (41). Bis zu dieser Dosierung dominieren die Betaeffekte. Gemeinsam mit den dopaminergen fördern sie Nieren- und Pfortaderperfusion. Höhere Dosen oder reine Vasopressoren führen zu einer Abnahme der Splanchnikus- und Leberdurchblutung mit konsekutiver Beeinträchtigung der Funktion des Spenderorgans. Zur Therapie der durch Ausfall des Nucleus ambiguus atropinresistenten Bradykardie werden direkt chronotrop wirkende Substanzen wie Orciprenalin verabreicht. Als weitere Mitursache für die Hypovolämie mit konsekutiver Minderperfusion der Spenderorgane ist der Diabetes insipidus infolge fehlender Freisetzung von antidiuretischem Hormon (ADH) aus dem Hypophysenhinterlappen anzuführen. Stundenurinmengen bis zu 1 l führen zu massiven Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten. Das therapeutische Management besteht neben einer kontinuierlichen Flüssigkeitssubstitution in der Applikation von synthetischem ADH (Minirin®) als intravenöse Dauerinfusion in einer Dosierung von 0,5 bis 10 U/h (41). Da die primäre Überlebenschance des Organempfängers von einer guten initialen Funktion des Spenderorgans abhängt, ist dessen optimale Betreuung von entscheidender Bedeutung. Das Spenderalter ist kaum mehr relevant, 60 Jahre biologisches Alter werden durchaus akzeptiert (31). Zudem darf die Anamnese auf keine Lebererkrankung hindeuten, insbesondere muß eine chronische Hepatitis ausgeschlossen werden. Da die Leberentnahme eine nicht alltägliche Operation darstellt und die Verwendbarkeit des Organs endgültig erst intraoperativ entschieden werden kann, wird der Eingriff durch das Transplantationsteam vorgenommen. Die Leberparameter des Spenderorgans sollen im Normbereich sein. In Grenzfällen obliegt die Eignungsbeurteilung dem Transplantationschirurgen. Da die Leber ein ischämieempfindlicheres Organ als die Niere ist und kein maschineller Ersatz wie für die Niere existiert, schließen protrahierte Schockzustände eine Lebertransplantation aus. Bis zur Implantation wird das Organ bei 4 °C in der Perfusionslösung (Wisconsin-Lösung) gelagert. Die kalte Ischämiezeit soll 16 h nicht überschreiten (39). Im eigenen Arbeitsbereich beträgt die kalte Ischämiezeit durchschnittlich 11,2 h (2 bis 22 h) (31).

Präoperative Beurteilung des Patienten

Einen Überblick über die Lebererkrankungen, bei denen eine Lebertransplantation indiziert sein kann, gibt Tabelle 1. Die Hauptindi-

kationsgruppe bilden verschiedene Formen der Leberzirrhose. Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß das akute Leberversagen, welches mit konservativen Maßnahmen nicht zu beherrschen ist, eine aussichtsreiche Indikationsgruppe zur Lebertransplantation darstellt, da das fulminante Leberversagen unter konservativer Behandlung mit einer Mortalität von bis zu 80% behaftet ist (24). Durch das Fehlen einer langen Krankheitsphase ist die Gesamtsituation dieser Patienten wesentlich günstiger (fehlende portale Hypertension, guter Ernährungszustand), weswegen diese Indikationsgruppe eine relativ hohe Erfolgsquote mit 1-Jahres-Überlebensraten je nach Ätiologie und Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie bis zu 80% aufweist (24).

Tab. 1. Indikationen zur Lebertransplantation.

Chronische Lebererkrankungen mit vorwiegendem Parenchymschaden

primär biliäre Zirrhose
chronische Hepatitis
alkoholische Zirrhose
metabolische Zirrhose (Morbus Wilson, Hämochromatose)
kryptogene Zirrhose

Chronische Lebererkrankungen mit vorwiegender Cholestase

Leberzirrhose bei chronisch destruierender nicht eitrig Cholangitis
Leberzirrhose bei eitrig Cholangitis
Caroli-Syndrom mit diffus Leberbefall
Leberzirrhose bei familiärem Cholestasesyndrom

Vaskuläre Lebererkrankungen

Budd-Chiari-Syndrom
„veno-occlusive disease“
Angiomatose der Leber

Akutes Leberversagen

akute virale Virushepatitis
Intoxikation (Knochenblätterspilz)
medikamentös (Halothan, Paracetamol)
metabolisch (Morbus Wilson)
Polytrauma

Primäre Malignome der Leber

hepatozelluläres Karzinom
cholangiozelluläres Karzinom
Hämangioendotheliom

Sekundäre Malignome der Leber

Die Kontraindikationen der Lebertransplantation sind in Tabelle 2 angeführt. Generalisierte Infektion und metastasierende Tumorerkrankungen schließen eine Lebertransplantation aus; dasselbe gilt für HIV-positive Patienten, persistierenden Alkohol- oder Drogenabusus sowie für allgemeinmedizinische Kontraindikationen wie kardiopulmonale Insuffizienz. Psychische Erkrankungen wie schwere Depressionen oder Psychosen führen zu Complianceproblemen und relativieren damit ebenfalls die Indikation zur Lebertransplantation.

Tab. 2. Kontraindikationen zur Lebertransplantation.

Absolute Kontraindikationen

Sepsis
metastasierendes Malignom
HIV-Infektion
persistierender Alkohol- oder Drogenabusus
kardiopulmonale Insuffizienz
aktive Psychose

Relative Kontraindikationen (erhöhtes Transplantationsrisiko)

Pfortaderthrombose
biologisches Alter über 65 Jahre
Diabetes mellitus
HBsAg- und HBe-Ag-Positivität

Jeder Patient wird präoperativ dem Anästhesisten zur Beurteilung des Anästhesierisikos in der Leberambulanz vorgestellt. Die anästhesiebezogene Anamnese beinhaltet die Erfassung der internen Risikofaktoren, kardiopulmonale Begleiterkrankungen,

Dauermedikation, Allergien, frühere Operationen, Anästhesien, verabreichte Bluttransfusionen und im Zusammenhang damit aufgetretene Besonderheiten. Von essentieller Bedeutung zur Abschätzung etwaiger Intubationsschwierigkeiten ist die Erhebung des Zahnstatus, die Mobilität des Kiefergelenkes und der Halswirbelsäule sowie Inspektion von Hals und Mundhöhle (Beurteilung nach Mallampati I bis IV). Die präoperative Befunderhebung umfaßt Blutgruppe, Blutbild, Gerinnungsstatus, Blutzemie sowie Hepatitis-, Cytomegalie- und HIV-Serologie. Zur Einschätzung des pulmonalen Risikos wird bei allen Patienten eine Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie) und eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt. Zur Beurteilung der kardiozirkulatorischen Leistungsfähigkeit erfolgt neben EKG und Thoraxröntgen eine echokardiographische Untersuchung zur Beurteilung der Linksventrikelfunktion und des Klappenapparates. Einige Arbeitsgruppen empfehlen als Prädiktor zur Erfassung perioperativ auftretender Myokardischämien die präoperative Durchführung der sogenannten „Dobutamin-Streß-Echokardiographie“ (9, 27, 30). Bei dieser Untersuchung wird Dobutamin in einer Dosierung bis zu 50 µg/kg/min während der Echokardiographie appliziert. Ein positiver „Cardiac-stress test“ liegt vor, wenn es unter Dobutaminapplikation zu neu auftretenden oder an Ausdehnung zunehmenden segmentalen Wandbewegungsstörungen kommt. So konnte Eichelberger in einer kürzlich publizierten Studie an gefäßchirurgischen Patienten zeigen, daß bei keinem Patienten mit negativer „Dobutamin-Streß-Echokardiographie“ perioperative Myokardischämien auftraten, bei positivem Befund betrug die Inzidenz an perioperativen Myokardischämien knapp 20% (9). Die klinische und laborchemische Klassifizierung der funktionellen Leberreserve bei Zirrhose erfolgt anhand des Score-Systems nach Child und Pugh (Tab. 3). Erst nach einem gemeinsamen Konsilium mit dem Transplantationschirurgen kommt der Patient auf die Warteliste zur Transplantation. Die präoperative Risikobeurteilung ist bei diesem Patientenkollektiv besonders schwierig, da eine terminale Leberinsuffizienz pathophysiologische Auswirkungen auf praktisch alle Organsysteme hat (4):

Tab. 3. Einschätzung des Operationsrisikos bei Leberzirrhose nach Child und Pugh.

Punkte	1	2	3
Enzephalopathie	–	1-2	> 2
Bilirubin	< 1,7	1,7 bis 3	> 3
Aszites	–	gering	ausgeprägt
Albumin	> 3,5	2,8 bis 3,5	< 2,8
PTZ	> 70	40 bis 70	< 40
Risikogruppe	A = 5 bis 6	B = 7 bis 9	C ≥ 10

Blutgerinnung

Da die Leber Syntheseort nahezu aller gerinnungsaktiven Substanzen ist, sind Gerinnungsstörungen bei diesem Krankengut entsprechend häufig. Die parenchymatöse Funktion der Leber wird unter anderem anhand der Gerinnungsparameter beurteilt, wobei der Normotest einen wichtigen Lebersyntheseparameter darstellt. Im Verlauf von Lebertransplantationen kommt es – verglichen mit anderen großen Gefäßoperationen – in einem hohen Prozentsatz zu massiven Blutungen. Hierfür sind mehrere Ursachen verantwortlich (25):

- Die eingeschränkte Leberfunktion ist mit einer schweren Störung der plasmatischen und thrombozytären Blutgerinnung vergesellschaftet. Die Folge ist eine **Thrombozytopenie** sowie eine **verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren, Fibrinolysefaktoren und Inhibitoren**.
- Neben der parenchymalen Leberfunktion ist auch die mesenchymale Funktion gestört. Die herabgesetzte „Clearance-Funktion“ des retikuloendothelialen Systems der Leber führt zu einem **verminderten Abbau aktivierter Gerinnungs- sowie Fi-**

brinolysefaktoren, was für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse von Bedeutung sein dürfte (21).

- Es überlagern sich die Gerinnungsstörungen als Folge der schwer gestörten Leberfunktion mit den Gerinnungsstörungen, die typischerweise in den einzelnen Phasen der Operation auftreten. So kann eine Hyperfibrinolyse, beginnend während der anhepatischen Phase und besonders in der Reperfusion, die diffuse Blutungsneigung verstärken.
- Hinzu kommen Beeinträchtigungen der Gerinnung durch therapeutische Maßnahmen, etwa eine Verdünnungskoagulopathie bei Massivtransfusionen.
- Bei Vorliegen einer portalen Hypertension können erhebliche chirurgisch-technische Probleme auftreten, die den Blutverlust drastisch ansteigen lassen.

Die Arbeitsgruppe in Pittsburgh wies eine statistisch signifikante **Korrelation** zwischen dem Schweregrad der präoperativen **Gerinnungsstörung** und dem intraoperativen Blutverlust sowie der **Mortalität** nach (6). Pathologische Veränderungen des präoperativen Gerinnungsstatus sind bei Patienten mit Zirrhose am stärksten und bei Tumorpatienten am geringsten ausgeprägt. Eine wesentliche Voraussetzung für den primären Operationserfolg bei OLTx ist daher die Optimierung der Blutgerinnung. Um schon präoperativ eine Verbesserung der plasmatischen Gerinnung zu erzielen, wurde bis vor kurzem bei Patienten mit einem **NT < 30% ein präoperativer Plasmaaustausch** mittels Plasmapherese und Frischplasmasubstitution durchgeführt. In einer von Hackl durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, daß durch einen präoperativen Plasmaaustausch ein mittlerer NT von 55% erzielt wird, was einer Steigerung des Ausgangswertes um 103% entspricht (16). Außerdem konnte durch einen präoperativen Plasmaaustausch die perioperative Komplikationsrate und Letalität gesenkt werden (16). In letzter Zeit wurde das Management der präoperativen Plasmapherese zugunsten einer Substitution des Prothrombinkomplexes sowie AT III und Fibrinogen mittels Perfusor verlassen, so daß wir derzeit die Indikation für eine präoperative Plasmapherese wesentlich restriktiver durchführen.

Herz-Kreislauf

Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz zeigen ein **hyperdynamisches Kreislaufverhalten mit gesteigertem Herzzeitvolumen und erniedrigtem peripherem Gefäßwiderstand** als Folge einer peripheren Vasodilatation verursacht durch erhöhte Konzentration von zirkulierendem Glukagon, vasoaktive intestinale Polypeptide, Prostaglandin, Bradykinin, Histamin, atrialnatriuretisches Peptid, Stickstoffmonoxid durch Induktion der NO-Synthase, herabgesetzte Noradrenalinempfindlichkeit sowie durch Ausbildung arteriovenöser Shunts mit konsekutiver Störung der peripheren Sauerstoffextraktion (12). Durch kompensatorische Steigerung des CI und damit der Sauerstofftransportkapazität (O_2AVI) wird bei extrem reduzierter arteriovenöser Sauerstoffdifferenz ($avDO_2$) eine ausreichende nutritive Organperfusion aufrechterhalten (59).

Lunge

Häufig läßt sich eine **respiratorische Alkalose** nachweisen, die durch **Hyperventilation** ausgelöst wird. Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß **Ammoniak** eine Hyperventilation durch Stimulation des Atemzentrums auslösen kann (19).

Die Lungenfunktion wird im weiteren klinischen Verlauf durch basale Kompressionsatektasen, hervorgerufen durch Aszites und Pleuraergüsse, beeinträchtigt. Folge der Atektasenbildung ist eine Beeinträchtigung des Gasaustausches durch **Vergrößerung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts** mit Zunahme der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz. Die Vergrößerung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts mit Störung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses ist neben den erwähnten mechanischen Faktoren auch funktionell bedingt. Dieses sogenannte „**hepatopulmonale Syndrom**“, vergleichbar mit dem hepatorenalen Syndrom, ist voll reversibel. Nach erfolgreicher Lebertransplantation kommt es zu einer Normalisierung des gestör-

ten Ventilations-/Perfusionsverhältnisses mit Verschwinden des pathologisch vergrößerten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts. Pathogenetisch wird eine erhöhte Konzentration an endogenen Vasodilatoren wie Endotoxin, Prostaglandine, vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Substanz P diskutiert, die aufgrund der herabgesetzten Leber-Clearance verzögert metabolisiert werden. Es entsteht somit eine Imbalance zwischen endogenen Vasodilatoren und Vasokonstriktoren mit Aufhebung der „hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion“ (10).

Patienten mit terminaler Hepatopathie haben eine erhöhte Inzidenz an pulmonaler Hypertonie. Ihr Auftreten ist vor allem vergesellschaftet mit portaler Hypertension, nicht jedoch mit Leberzirrhose. Pathogenetisch scheinen humorale Vasokonstriktoren, die nur verzögert von der Leber abgebaut werden, von Bedeutung zu sein (8).

Niere

Störungen der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz mit konsekutivem Nierenversagen treten bei etwa 50% der Patienten auf: 2 Formen des Nierenversagens (NV) sind zu unterscheiden:

Prärenales Nierenversagen: Das prärenale NV kommt durch unzureichende Vorlast der Niere als Folge von Hypovolämie durch zu geringe Flüssigkeitszufuhr, chronische Diuretikagabe, Fieber, Verringerung des intravasalen Volumens durch Ödembildung, Aszites oder gastrointestinale Blutung zustande.

Hepatorenales Syndrom (funktionelles Nierenversagen): Unter dem Begriff „hepatorenales Syndrom“ wird ein funktionelles NV bei terminaler Leberinsuffizienz verstanden, wenn keine anderen Ursachen der Niereninsuffizienz vorliegen. Pathophysiologisch bedeutet dies das Vorliegen einer Vasokonstriktion des Vas afferens mit Verminderung der kortikalen Nierendurchblutung bei ungestörter extrarenalen Zirkulation. Die Ursache des funktionellen NV ist letztlich unbekannt. Diskutiert werden, daß Endotoxine, die normalerweise von den Kupffer-Zellen der Leber aufgenommen werden, über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems einen stark vasokonstriktischen Effekt auf die Nierengefäße ausüben (19). Die renale Minderdurchblutung würde demnach in einer verminderten Inaktivierung von vasoaktiven Substanzen (Endotoxin und Angiotensin II) bzw. Umgehung der Leber über portosystemische Shunts begründet sein. Das hepatorenale Syndrom ist im Prinzip reversibel, dessen Entwicklung aber als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten. Eine erfolgreiche Lebertransplantation führt zur Normalisierung der Nierenfunktion, und umgekehrt kann die Niere eines Patienten mit hepatorenalem Syndrom erfolgreich einem Patienten mit gesunder Leber transplantiert werden (13).

Nervensystem

Störungen der Bewußtseinslage (Stupor-Koma) und des Bewußtseinsinhaltes (Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit) sowie ein „flapping tremor“ (= repetitive unwillkürliche Flexions-Extensions-Bewegungen des dorsalflektierten Handgelenkes bei Armvorhalteversuch) sind Kardinalsymptome der „**hepatischen Enzephalopathie**“. Es handelt sich dabei um metabolische Störungen, die potentiell reversibel sind. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind bis heute nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden (19):

1. Bildung endogener Neurotoxine (NH_3 , Fettsäuren und andere),
2. Bildung sogenannter falscher Neurotransmitter (z. B. Oktopamin),
3. Aktivierung des GABA-Neurotransmitterrezeptorsystems,
4. Erhöhte zerebrale Konzentration an 1,4-Benzodiazepinen (1).

Es besteht außerdem eine gesteigerte Empfindlichkeit auf Hypnotika, Benzodiazepine und Opiode. Die lebensgefährliche **Komplikation des akuten Leberversagens** besteht in der Entwicklung eines vasogenen und zytotoxischen **Hirnödems** mit der Gefahr der Hirnstammeinklemmung, welche trotz moderner intensivmedizinischer Überwachungs- und Therapiemöglichkeiten die häufigste Todesursache dieser Patienten darstellt. EEG-Ver-

änderungen können schon frühzeitig auftreten und sind durch eine Abnahme der Potentialfrequenz und im präkoma-tösen Stadium durch das anfallsweise Auftreten von langsamen hohen Deltawellen charakterisiert. Bei zunehmender Bewußtseinstrübung muß eine CT zum Nachweis eines Hirnödems sowie zum Ausschluß extra- oder intrazerebraler Blutungen durchgeführt werden. Gleichzeitig besteht die Indikation zur maschinellen Beatmung zur Sicherstellung des pulmonalen Gasaustausches und zur Prophylaxe von Aspirationen. In fortgeschrittenen Stadien des Leberversagens mit hepatischer Enzephalopathie hat sich die perioperative Überwachung mittels epiduraler intrakranieller Druckmessung bewährt, um eine prä-, intra- und postoperative Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes frühzeitig erkennen zu können (3). Hierbei muß auf die Möglichkeit letaler Komplikationen dieses Verfahrens im Zusammenhang mit Gerinnungsstörungen hingewiesen werden (2). Das Monitoring des intrakraniellen Druckes ermöglicht einerseits eine bessere Überwachung therapeutischer Maßnahmen wie Osmotherapie, Beatmungsmuster, Volumentherapie, andererseits von Pflegehandlungen wie Bronchialtoilette und Lagerung des Patienten. Eine weitere immer mehr an Bedeutung gewinnende Untersuchungsmethode zur Beurteilung der intrakraniellen Hämodynamik stellt die transkraniale Dopplersonographie zur Messung der Blutflußgeschwindigkeit in der A. cerebri media dar, die semiquantitativ mit der zerebralen Durchblutung korreliert (18). Die therapeutischen Maßnahmen des Hirnödems umfassen 30%ige Oberkörperhochlagerung, kontrollierte Hyperventilation mit PaCO_2 -Werten zwischen 30 und 35 mm Hg sowie wiederholte 20%ige Mannitinfusionen in einer Dosierung von 0,5 bis 1 g/kg KG. Zur Sicherstellung eines ausreichend hohen intrazerebralen Perfusionsdruckes von > 55 mm Hg ist häufig die zusätzliche Applikation von Noradrenalin notwendig. Als Ultima-ratio-Therapie der Hirndruckkrise empfiehlt Weinstabl die Applikation einer hypertonen, hyperonkotischen Hydroxyäthylstärke-lösung in einer Dosierung von 4 ml/kg KG als Kurzinfusion über 15 min (58).

Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt

Bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen, in der Regel solche mit zirrhotischem Umbau, finden sich Störungen des Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie der Nierenfunktion, die pathogenetisch eng miteinander verknüpft sind. Nach der gängigen Hypothese führt die intrahepatische sinusoidale Hypertension zur Aszitesbildung und damit zu einem **verminderten „effektiven intravasalen Volumen“**. Die Hypovolämie führt zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Auftreten eines sekundären Hyperaldosteronismus sowie zu einer nonosmolaren ADH-Sekretion. Der Hyperaldosteronismus hat eine Hypokaliämie zu Folge, die wiederum mit einer metabolischen Alkalose und konsekutiver Linksverschiebung der O_2 -Dissoziationskurve mit erschwerter O_2 -Abgabe an die Gewebe vergesellschaftet ist. Die erhöhte ADH-Sekretion führt zu einer Verdünnungshyponatriämie mit Vergrößerung des Verteilungsvolumens.

Gastrointestinaltrakt

Eine gefürchtete Komplikation der dekompenzierten Leberzirrhose ist die **akute gastrointestinale Blutung aus Ösophagus- und Magenfundusvarizen**. Weiters neigen viele Patienten aufgrund des verzögerten Gastrinabbaus zum Auftreten einer erosiven Gastritis bzw. eines Ulcus ventriculi.

Anästhesie während orthotoper Lebertransplantation

Die technische Durchführung der Anästhesie mit erweiterten Überwachungsmaßnahmen ist dabei nur eine der Aufgaben, die sich dem Anästhesisten stellen; vielmehr muß er den Anforderungen dieses operativen Großeingriffes durch adäquate Volumentherapie, Blutersatz, Gerinnungsoptimierung und verschiedene pharmakologische Interventionen gerecht werden.

Die Anästhesie bei Lebertransplantation läßt sich in mehrere Phasen unterteilen:

1. Einleitung.
2. präanhepatische Phase.
3. anhepatische Phase.
4. Reperusionsphase.

Einleitung der Anästhesie

Vor Einleitung der Anästhesie sind sowohl organisatorische wie personelle Probleme zu lösen. Eine Rücksprache mit der Blutbank zur Sicherstellung von genügend ausgekreuzten Blutkonserven und Frischplasma vor Beginn der Operation ist unbedingt notwendig. Ein gut funktionierendes Labor in der Nähe des Operationssaales soll zur Verfügung stehen. Unsere technische Ausstattung des Anästhesiearbeitsplatzes umfaßt den Narkoserespirator Cicero der Firma Dräger, das Rapid Infusion System und den Cell-Saver der Firma Hämonetics sowie das transösophageale Echokardiographiegerät HP Sonos 1500 der Firma Hewlett Packard.

Je nach hämodynamischer Stabilität erfolgt die Narkoseeinleitung mit 3 bis 4 mg/kg KG Thiopental oder 0,2 mg/kg KG Etomidate und 1 bis 5 µg/kg KG Fentanyl. Im Vergleich zu Thiopental und Propofol hat Etomidate die geringsten kardiovaskulären Nebenwirkungen. Propofol führt zu einer deutlichen Abnahme von systolischem und diastolischem Blutdruck, basierend auf einem Kontraktilitätsverlust und peripherer Vasodilatation (50). Ketamin in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg KG eignet sich zur Narkoseeinleitung vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen einer ausgeprägten Hypovolämie, da die Substanz eine dosisabhängige Stimulation des kardiovaskulären Systems bewirkt. Ketamin sollte jedoch nicht bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck verwendet werden, da dieses Narkotikum zu einem transitorischen Anstieg des zerebralen Blutflusses führt. Da die meisten Patienten aufgrund von Aszites erhöhte intraabdominale Drücke aufweisen, sollte die Narkoseeinleitung wegen des erhöhten Aspirationsrisikos nach erfolgter Präoxygenierung als „rapid sequence induction“ mit 1 mg/kg KG Succinylcholin durchgeführt werden. Ist eine schnelle Muskelrelaxierung nicht notwendig, stellt Atracurium eine sinnvolle Alternative dar, da die Elimination von Atracurium unabhängig von Leber- und Nierenfunktion ist (57). Bei der intraoperativen Applikation von Muskelrelaxanzien müssen die hepatischen und renalen Eliminationswege berücksichtigt werden. So wies O'Kelly in einer Studie nach, daß der Dosisbedarf von Vecuronium und Pancuronium während der anhepatischen Phase deutlich reduziert war, im Gegensatz zu Atracurium, dessen Dosisbedarf sich während der einzelnen Operationsphasen nicht änderte (37). Zur Schlafinduktion wird während der Narkose Diazepam und/oder Isofluran, als Analgetikum Sufentanil verwendet. Im Gegensatz zu Halothan und Enfluran, die zu einer Abnahme der Leberdurchblutung führen, bleibt der hepatische Blutfluß unter Isofluran unverändert, da Isofluran im Bereich der A. hepatica einen direkt vasodilatatorischen Effekt hat und den arteriellen Lebereinstrom auch bei einem erniedrigten arteriellen Mitteldruck nicht reduziert (15). Während für Fentanyl und Sufentanil keine Hinweise auf schwerwiegende Veränderungen der Pharmakokinetik bestehen, ist die Wirkdauer von Alfentanil verlängert (36). Diazepam und Midazolam weisen bei leberinsuffizienten Patienten eine verminderte hepatische Clearance mit konsekutiver Verlängerung der Wirkdauer auf (36).

Zur Nierenprotektion wird vor Klemmung bzw. während der Reperusionsphase 100 bis 200 ml 20%ige Mannitlösung infundiert (35). Die standardisierte intraoperative immunsuppressive Therapie besteht aus einer Bolusgabe von 40 mg Dexamethason (Fortecortin®) zu Beginn der Reperfusion.

Beatmung: Die Patienten werden volumenkontrolliert, druckbegrenzt und zeitgesteuert mit Luft/Sauerstoff unter Anwendung eines positiv endexpiratorischen Druckes von etwa 5 cm H₂O und einem Atemzeitverhältnis von 1 : 2 unter engmaschiger Blutgaskontrolle beatmet. Die Verwendung von N₂O ist umstritten, da hierbei sowohl das Ausmaß einer Luftembolie als auch die N₂O-Diffusion in den Darm verstärkt werden kann. Weiters führt N₂O zu einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet mit

konsekutiver Abnahme der nachgeschalteten Leberdurchblutung. Neben dem positiven Effekt der maschinellen Beatmung, nämlich einem verbesserten Gasaustausch mit gesteigerter O₂-Transportkapazität finden sich eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen. Diese sind vor allem auf den mechanischen Effekt des erhöhten intrathorakalen Druckes, insbesondere bei der Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) zurückzuführen: Der erhöhte intrathorakale Druck führt zu einer Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen. Hieraus resultieren Abnahmen der kardialen Füllungsdrücke, des Herzminutenvolumens und des arteriellen Druckes. Die Folge ist eine **Abnahme der Leber-, Splanchnikus- und Nierendurchblutung**. Während darüber hinaus eine unbeabsichtigte Hyperventilation mit konsekutiver Hypokapnie zu einer **Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet** führt, kommt bei PEEP-Beatmung und/oder Beatmung mit umgekehrtem Atemzeitverhältnis („inversed-ratio-ventilation“) die **lebervenöse Druckerhöhung** als Folge des behinderten Abstroms als Ursache für die Durchblutungsabnahme hinzu. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollen demnach normoventiliert sowie mit niedrigem PEEP und normalem Atemzeitverhältnis beatmet werden, sofern dies der pulmonale Gasaustausch zuläßt.

Anästhesiologisches Monitoring: Neben der kontinuierlichen Registrierung des EKG wird bei allen Patienten eine **arterielle Verweilkannüle** zur invasiven Blutdruckmessung in die linke A. radialis gelegt. Zur kontinuierlichen Aufzeichnung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung sowie zur Messung der Ejektionsfraktion wird ein **Pulmonalkatheter mit integrierter Fiberglasoptik** über die rechte V. jugularis interna eingeschwenkt (Baxter Right Ventricular Ejection Fraction/Volume-tric Oxymetry TD Catheter). In Verbindung mit der fiberoptischen Bestimmung der gemischtvenösen O₂-Sättigung und des Herzzeitvolumens sind Informationen über O₂-Transportkapazität und O₂-Verbrauch verfügbar. Die arterielle Sauerstoffsättigung wird mittels **Pulsoxymetrie**, endexpiratorisches CO₂ mittels **Kapnometrie** gemessen. An zentralvenösen Zugängen wird routinemäßig ein doppelumiger Dialysekatheter in die rechte V. jugularis interna sowie ein A.-und-V.-femoralis-Katheter gelegt. Die kontinuierliche Überwachung des **unteren Hohlvenendruckes** ist vor allem in der Reperusionsphase und postoperativ von Bedeutung, da ein Druckgradient von > 10 mm Hg zwischen unterer Hohlvene und rechtem Vorhof auf ein venöses Strombahnhindernis der transplantierten Leber hinweist.

Einen wesentlichen Fortschritt im perioperativen Monitoring von beatmeten Risikopatienten stellt die **transösophageale zweidimensionale Echokardiographie (TEE)** dar. Durch die kontinuierliche visuelle Darstellung des myokardialen Kontraktionsablaufs ermöglicht die TEE dem Anästhesisten eine unmittelbare **Beurteilung des linksventrikulären Füllungszustandes (Preload) und der Kontraktilität**. Im eigenen Arbeitsbereich konnten *Steltzer* und *Tüchy* eine gute Korrelation zwischen dem Cardiac output, gemessen mittels Thermodilutionsmethode und Blutflußmessung über der Mitralklappe mittels transösophagealer Echokardiographie, nachweisen (45, 54). Weiters konnte gezeigt werden, daß keine lineare Korrelation zwischen enddiastolischem Volumen und dem kapillären Verschußdruck (PCWP) besteht. In Abhängigkeit von der linksventrikulären Compliance können sich PCWP und linksventrikuläres Füllungsvolumen konträr verhalten, d. h. bei einem bestimmten pulmonalkapillären Verschußdruck kann sowohl ein hohes als auch ein niedriges Ventrikelvolumen vorliegen. Unterschiedliche Einflüsse wie Myokardischämien, Inhalationsnarkotika, maschinelle Beatmung und eine rechtsventrikuläre Druckbelastung unterschiedlicher Genese können eine Veränderung der linksventrikulären Compliance verursachen und damit zu einer veränderten Beziehung zwischen Füllungsdruck und Füllungsvolumen führen. Die Einschränkung der Aussagekraft des PCWP für das enddiastolische Linksventrikelvolumen verdeutlicht die Überlegenheit der transösophagealen Echokardiographie bei der intraoperativen Überwachung von Risikopatienten. Regionale Wandbewegungsstörungen in Form von Hypokinesie, Dyskinesie und Akinesie er-

möglichen einen spezifischen und sensiblen **Nachweis von intraoperativen Ischämien**. Die TEE ist weiters die sensitivste Methode zur **Erkennung venöser Luftembolien**. Mit Beginn der Reperfusion können bei vielen Patienten Kontrastphänomene als Ausdruck embolischer Ereignisse im rechten Ventrikel beobachtet werden, die sich echokardiographisch wie ein „Schneege-stöber“ darstellen. Hämodynamische und respiratorische Komplikationen unmittelbar nach diesen Ereignissen sind keine Seltenheit. Das Auftreten einer pulmonalen Hypertension im Rahmen des Reperfusionssyndroms wird unter anderem auf solche embolischen Ereignisse zurückgeführt. Da während orthotoper Lebertransplantation während der verschiedenen Phasen hämodynamische Instabilitäten auftreten, bietet sich der Einsatz der TEE bei diesem risikoreichen Eingriff geradezu an, um kardiale Veränderungen möglichst frühzeitig zu erfassen.

Das **Gerinnungsmonitoring** umfaßt Thrombelastographie (TEG), Orbitometrie und Gerinnungsstatus. Die Thrombelastographie gestattet es, den gesamten Vorgang der Gerinnung und der fibrinolytischen Aktivität exakt und reproduzierbar zu verfolgen. Bei der Auswertung des Thrombelastogramms werden unter anderem die Reaktionszeit (r) und die maximale Amplitude (ma) erfaßt. Während die Dauer der Reaktionszeit die Funktion der plasmatischen Gerinnung widerspiegelt, ist die maximale Amplitude ein Parameter für Thrombozytenzahl und -funktion. Vor allem die während der anhepatischen und Reperfusionsphase auftretende Hyperfibrinolyse kann mittels TEG gut dokumentiert werden (20). Abbildung 1 zeigt typische Thrombelastogramme wie sie während einer Lebertransplantation auftreten können. Bei Massivtransfusionen muß dem adäquaten Ersatz von Thrombozyten, die die primäre Hämostase stark beeinflussen, eine besondere Beachtung geschenkt werden. Die absoluten Thrombozytenzahlen sind kein verlässlicher Anhaltspunkt für die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion, da bei diesen Patienten häufig auch die Thrombozytenfunktion gestört ist. Zur Erfassung der Thrombozytenfunktion hat sich die Bestimmung mittels Orbitometer (17) und Thrombostat (26) bewährt. Das Orbitometer ermöglicht eine Erweiterung der begrenzten diagnostischen Möglichkeiten der Thrombelastographie, in dem vor allem zwischen dem Effekt der Fibrinbildung und der zusätzlichen Aktivität der Thrombozyten unterschieden werden kann (17).

Der Vorbeugung einer intraoperativ auftretenden **Hypothermie** muß besondere Beachtung geschenkt werden (33): Die Hypothermie führt zu einer **Abnahme der Myokardkontraktilität** und Zunahme der **Arrhythmiegeneigung** bis zum Kammerflimmern oder zur Asystolie. Gleichzeitig kommt es zu einer **Einschränkung der Leberfunktion** und der **glomerulären Filtrationsrate**. Suboptimale Enzym- und Proteinfunktion bedingen eine Zellschwellung und führen zu einer **Aggravierung der Gerinnungsstörung** durch einerseits Fibrinogen-, Prothrombin- und Faktor-VII-Erniedrigung, andererseits gesteigerte fibrinolytische und Antithrombinaktivität. Weiters bewirkt die intraoperative Hypothermie die Sequestration von Thrombozyten in der Leber und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation. Diese beiden Mechanismen verstärken im Sinne eines Circulus vitiosus die Blutungsneigung (33). Zur Vermeidung einer intraoperativen Hypothermie kommen routinemäßig zum Einsatz:

- Wärmematte auf dem Operationstisch,
- Anwärmung und Befeuchtung der Atemgase,
- Applikation von Infusionen über Wärmepumpen (Rapid Infusion System, Cell-Saver),
- Bair-Hugger.

Der **Bair-Hugger** besteht aus einem 600-W-Heizelement, einem mikroprozessorgesteuerten Temperaturregler und einem effizienten Ventilator, der einen kontinuierlich gewärmten Flow garantiert. In 3 Temperaturstufen wird einer aufblasbaren Decke gefilterte, gewärmte Luft zugeführt, die über kleine Öffnungen wie ein sanfter warmer Luftstrom über die ausgekühlte Haut des Patienten strömt (34).

Erythrozytenkonzentrate und Frischplasma werden über das **Rapid-Infusion System (RIS)** verabreicht (33, 34). Dieses System gestattet eine fein titrierte, pumpengetriebene Volumenzu-

fuhr, wobei neben der Zufuhr von körperwarmen Transfusionen auch Massivtransfusionen bis zu 1500 ml/min aufgrund eines Transfusions-schlauchradius von 10 Gauge über einen Dialysekathe-ter durchgeführt werden können. Neben dem RIS wird der perioperative Blutersatz durch unmittelbare Autotransfusion mittels **Cell-Saver** durchgeführt, welcher jedoch bei malignen Lebertumoren kontraindiziert ist. Intraoperativ lassen sich bis zu 35% der verlorenen Erythrozyten aufbereiten und retransfundieren. Durch den kombinierten hohen technischen Aufwand von RIS und Cell-Saver kann eine intraoperative Hypothermie verhindert werden. Bisherige Ergebnisse sprechen selbst bei massivem Volumenersatz (44 bis 55 l) für eine geringere Inzidenz postoperativer pulmonaler Komplikationen (33). In den letzten Jahren wurden an unserer Klinik intraoperativ im Durchschnitt 13 Erythrozytenkonzentrate (2 bis 120) transfundiert (31).

Präanhepatische Phase

In dieser Phase erfolgt die Präparation des Leberstiels sowie die Freilegung der Leber und der großen Gefäße. **Anästhesiologische Probleme** können auftreten durch den großen Blutverlust aus portosystemischen Kollateralen, vor allem bei Vorliegen einer portalen Hypertension sowie durch Störungen der Blutgerinnung. Im Rahmen von Massivtransfusionen entwickelt sich vor allem bei Kindern durch Abfall des ionisierten Calciums ($Ca^{++} < 0,9 \text{ mmol/l}$) eine Citratintoxikation, die wiederum eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation durch Reduktion der myokardialen Kontraktilität und Herzrhythmusstörungen mit Verlängerung des QT-Intervalls verursacht (20). Schon bei Ca^{++} -Werten unter $0,7 \text{ mmol/l}$ können kardiale Symptome auftreten (23). Darüber hinaus trägt zur Verminderung der Kalziumionenkonzentration auch ein pH-Abfall bei. Eine Substitution mit $CaCl_2$ in einer Dosierung von 10 bis 15 mg/kg KG unter wiederholter Bestimmung des ionisierten Kalziums ist erforderlich, um einen für die kardiovaskuläre Funktion adäquaten Kalziumionenspiegel zu erhalten.

Anhepatische Phase

Nach Abklemmen von V. cava inferior, V. porta und A. hepatica beginnt die sogenannte anhepatische Phase. Die **anästhesiologische Problematik** ist gekennzeichnet durch:

- Abnahme des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdruckes. Eine Kompensation kann durch vorherige Anlegung eines venovenösen Bypasses erreicht werden (40, 42).
- Ausfall jeglicher Synthese- und Metabolismusfunktion der Leber verursacht eine Verminderung des Ganzkörperstoffwechsels mit Abfall der Körpertemperatur, verstärktes Auftreten von Gerinnungsstörungen, eine Verminderung der „Lactat- und Citrat-Clearance“ sowie eine Störung der Glukoneogenese mit Auftreten einer Hypoglykämie.
- Hypoxiebedingte Anhäufung von sauren Metaboliten und Kalium, vasoaktiven Mediatorsubstanzen (Endotoxin, Metaboliten des Arachidonsäurezyklus wie Prostaglandin und Thromboxan A_2) sowie eine verstärkte Flüssigkeitssequestration ins Splanchnikusgebiet.
- Zunahme der portalen Hypertension durch Abklemmung der Portalvene.
- Abnahme der Nierenperfusion durch Abklemmung der V. cava.

Im eigenen Arbeitsbereich zeigte **Zadrobilek**, daß es nach Klemmung der unteren Hohlvene und der Pfortader durch die drastische Abnahme des venösen Rückstroms zu einem Abfall des CI um etwa 60% kommt. Ein kritischer Abfall des mittleren arteriellen Druckes unter 50 mm Hg kann aber durchaus bei eingeschränkter Ventrikelfunktion auftreten. Die aus den Änderungen des CI resultierende Abnahme der Sauerstofftransportkapazität wird durch eine vermehrte Sauerstoffextraktion ausreichend kompensiert (59).

Die Abnahme der Nieren- und Splanchnikusdurchblutung ist einerseits Folge der arteriellen Minderperfusion durch das herabgesetzte Herzzeitvolumen, andererseits durch die Behinderung des venösen Abstroms als Folge der Kavaklemmung. Die Folge ist ein Rückgang der glomerulären Filtration und bei längerer

Klemmdauer sowie zusätzlicher Verabreichung von Katecholaminen eine ischämiebedingte Tubulusschädigung. Obwohl die initialen Störungen der Nierenfunktion als Folge der Gefäßklemmung voll reversibel sind (56), sollten dennoch mit niedrig dosiertem Dopamin (2 bis 4 µg/kg/min) und Mannitinfusion eine Steigerung der glomerulären Filtration induziert werden. Die Mannitgabe stellt eine effektive nierenprotektive Maßnahme dar, wodurch sich isolierte ischämiebedingte Tubulusschäden rasch erholen können (35). Der Nutzen einer perioperativen Dopaminapplikation zur Aufrechterhaltung der Diurese bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist jedoch umstritten (52).

Der Patient muß in dieser Operationsphase in bezug auf die Volumentherapie „trocken“ geführt werden, zur hämodynamischen Stabilisierung müssen oft Katecholamine gegeben werden. Kreislauf- und Herzventrikelfüllung werden anhand der transösophagealen Echokardiographie und des pulmonalkapillären Verschußdruckes beurteilt. Es sollen Wedge-Werte im unteren Normbereich angestrebt werden.

Um die hämodynamischen und metabolischen Auswirkungen und den intraoperativen Blutverlust während der Klemmphase sowie die Inzidenz an postoperativen renalen Funktionsstörungen zu reduzieren, wird von manchen Arbeitsgruppen die Anlegung eines venovenösen Bypasses empfohlen (42, 53). Bei dieser von Shaw und Starzl erstmals 1984 durchgeführten Methode wird Blut aus der V. femoralis und der V. porta aus dem Pfortaderstumpf abgeleitet und über eine Kreislumpumpe in die V. axillaris geleitet (42). Durch Verwendung eines heparinbeschichteten Schlauchsystems kann auf eine systemische Heparinisierung verzichtet werden. Mit dieser Methode konnten Shaw et al. bei einem extrakorporalen Blutfluß von durchschnittlich 2,8 l/min den mittleren arteriellen Blutdruck um 83 mm Hg halten, während der CI von 4,4 auf 3,4 l/min abnahm. In dieser Studie konnte durch die stabile Hämodynamik während der anhepatischen Phase zwar die Inzidenz renaler Funktionsstörungen gesenkt werden, eine Verbesserung des Behandlungserfolges damit aber nicht erreicht werden. Demgegenüber konnte Rimola eine Verbesserung der Nierenfunktion nur intraoperativ während der Klemmphase, jedoch nicht postoperativ nachweisen (40). Veroli sieht die Indikation für das Anlegen eines venovenösen Bypasses bei Patienten mit präoperativem Nierenversagen oder wenn der Patient nach probeweiser Abklemmung von supra- und infrahepatischer V. cava und V. porta einen Abfall seines arteriellen Mitteldruckes um 30% bzw. seines CI um 50% zeigt (55). Für Taura besteht die Indikation für einen venovenösen Bypass bei Patienten mit einem CI < 2,8 l/min/m² und einem mittleren arteriellen Druck < 80 mm Hg bei einem pulmonalkapillären Verschußdruck > 12 mm Hg (53). Dieselbe Arbeitsgruppe fand weiters ein Patientenkollektiv, welches die Klemmung von V. cava und V. porta nicht toleriert und daher eine Indikation für das Anlegen eines venovenösen Bypasses darstellt. Charakteristisch für diese Patienten ist ein CI > 5 l/min/m², ein systolischer Index (SI) > 60 ml/syst/m² und ein systemischer Widerstand (SVR) < 1000 dyn x s x cm⁻⁵ x m². Ein Überblick über die verfügbare Literatur zeigt, daß der venovenöse Bypass kontrovers diskutiert wird und daß es derzeit keine harten Indikationskriterien für das intraoperative Anlegen eines venovenösen Bypasses gibt. Wenn auch der venovenöse Bypass unter bestimmten hämodynamischen Umständen von Vorteil sein dürfte, die damit verbundenen Risiken dürfen keinesfalls außer acht gelassen werden: So wurde in der Literatur über das Auftreten von Luft- oder Thrombembolien während der Bypassperiode berichtet (55). Als weitere Nachteile müssen eine Verlängerung der Operationsdauer und der warmen Ischämiezeit mit dem damit assoziierten erhöhten Risiko eines primären Transplantatversagens („primary non function“) angeführt werden. Der Einsatz des venovenösen Bypasses hat keinen Einfluß auf das Ausmaß der kardiovaskulären Veränderungen, die mit der Reperfusion der Transplantatleber auftreten. Auch die Aggravierung der Hypothermie darf nicht außer acht gelassen werden (55). An der Wiener chirurgischen Universitätsklinik wird derzeit kein venovenöser Bypass angelegt.

Dem **Serumkalium** muß in der anhepatischen Phase besondere Beachtung geschenkt werden. Die Serumkaliumkonzentration soll im unteren Normbereich liegen, da es nach Öffnen der Kavaklemme zu einem „Kaliumloading“ aus dem Splanchnikusgebiet und der transplantierten Leber kommt. Zur Vorbeugung einer Reperfusionshyperkaliämie werden 33%ige Glukose/Insulin-Infusionen verabreicht (32), weiters wird kurz vor Öffnen der Kavaklemme 20 bis 40 mmol CaCl₂ gegeben. Eine Pufferung der metabolischen Azidose mittels Na-Bikarbonat erfolgt erst bei einem pH < 7,15. Als weitere Korrekturmöglichkeit des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes kann eine kompensatorische Hyperventilation durch Erhöhung der Atemfrequenz und Steigerung des Atemhubvolumens durchgeführt werden.

Trotz strikter Vermeidung von Temperaturverlusten kommt es in der anhepatischen Phase zu einer Verstärkung der Hypothermie durch Ausfall der hepatischen Thermogenese. Die Abnahme des Sauerstoffverbrauchsindex (VO₂I) kann dadurch teilweise erklärt werden (59).

Reperusionsphase

Nach Spülung der transplantierten Leber mit Humanalbumin, um das Kalium der Preservationslösung auszuwaschen, und Bestimmung des Kaliumgehaltes in der Spülflüssigkeit, welcher < 12 mmol/l betragen soll, erfolgt die Öffnung der großen Gefäße (A. hepatica, V. porta und V. cava inferior). Das Öffnen der Kavaklemme ist die „kritischste Phase“ der Operation, da es zu einem massiven Rückstrom von Blut aus der unteren Körperhälfte zum Herzen kommt, wodurch die Gefahr der rechtsventrikulären Dekompensation als Folge einer **schlagartigen Zunahme der rechtsventrikulären Nachlast** gegeben ist, verbunden mit der Embolisation von Luft und Thromben aus der Transplantatleber. Weiters werden saure Metaboliten und Kalium sowie vasoaktive Mediatorsubstanzen (Kinine) aus dem Splanchnikusgebiet und der transplantierten Leber in die Zirkulation eingeschwenkt (29). Mit Beginn der Reperfusion konnte Gabriel eine Steigerung der Pulmonalisdrukke im Mittel um 35% nachweisen. Als Folge der pulmonalen Vasokonstriktion wurde mittels transösophagealer Echokardiographie eine Dilatation des rechten Ventrikels mit Zunahme des enddiastolischen Volumens im Mittel um 21% gemessen (11). Die Körpertemperatur sinkt schlagartig um bis zu 2 °C ab, weil die Transplantatleber vorher auf 4 °C gekühlt war. Das Zusammenwirken dieser Faktoren führt ohne Intervention häufig zu Herzrhythmusstörungen mit der Gefahr eines Herz-Kreislauf-Stillstandes. Das Anästhesieteam ist in dieser Phase stets in **Reanimationsbereitschaft**. Medikamente zur Reanimation sowie der Defibrillator sind „stand by“. Im eigenen Arbeitsbereich konnten mit Kalziumbolusgaben bedrohliche kardiale Rhythmusstörungen und ein weiterer Abfall des arteriellen Mitteldruckes vermieden und gleichzeitig eine Maximierung des CI durch Steigerung der Inotropie erreicht werden (59).

Die schwerwiegenden hämodynamischen Veränderungen sind meist passager und verschwinden binnen 15 min nach Reperfusion. Eine pulmonale Hypertonie, ein erhöhter zentralvenöser Druck und eine leichte arterielle Hypotonie können bestehen bleiben. Zur Senkung der pulmonalen Hypertension empfiehlt De Wolf die Applikation von Prostaglandin E₁ in einer Dosierung von 0,1 µg/kg/min (8).

Dieses **Reperusions-syndrom** ist demnach durch folgende Symptomatik charakterisiert:

- Akute Volumen- und Druckbelastung des rechten Herzens,
- Herzrhythmusstörungen,
- pulmonale Hypertension,
- akute Hyperkaliämie und Azidose,
- Hypothermie,
- hämodynamische Instabilität (Hypotonie).

Mit der Reperfusion der Leber tritt weiters die **Reperusionskoagulopathie** auf, die durch folgende Symptome charakterisiert ist (18):

- Dilutionseffekt der Spüllösung,

- aktive Fibrinolyse (Freisetzung von Plasminaktivatoren aus den Endothelien der Spenderleber),
- disseminierte intravasale Gerinnung durch a) Verlust der hepatischen Clearance-Funktion, b) Antigen-Antikörperreaktion,
- Freisetzung von Heparin aus der konservierten Leber („Heparineffekt“),
- Hypokalziämie.

Diese akuten Veränderungen im Gerinnungssystem werden durch die hämodynamische Instabilität und die Hypothermie noch zusätzlich verstärkt.

Zur Optimierung der Blutgerinnung müssen in dieser Phase häufig Gerinnungskonzentrate – je nach Blutungsneigung und NT zwischen 2000 bis 4000 E – als kontinuierliche Infusion verabreicht werden. Die **Hyperfibrinolyse**, die meistens während der anhepatischen Phase und besonders in der Reperfusion auftritt, kann mit Aprotinin (Trasylol®), einem Plasmin- und Kallikreininhibitor, gehemmt werden (7, 14). Im Thrombelastogramm findet sich die für die Hyperfibrinolyse typische Spindelform (Abb. 1). In klinischen Studien führte die Applikation von Aprotinin zu einer Reduzierung des intraoperativen Blutverlustes, zu einem geringeren Bedarf an Blutkonserven und Gerinnungsfaktoren sowie zu einer Verkürzung der Operationsdauer und des Intensivaufenthaltes (28, 43). *Große* empfiehlt die Applikation von 2.000.000 E Aprotinin nach Narkoseeinleitung gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 500.000 E/Stunde. Unter diesem Regime konnte der intraoperative Blutverbrauch um bis zu 50% gesenkt werden (14).

Eine Hyperglykämie während dieser Operationsphase ist häufig und nur schwer durch Insulin zu korrigieren. Eine Abnahme der erhöhten Glukosewerte erfolgt erst nach zunehmender Glukoseutilisation im weiteren postoperativen Verlauf (22).

Nach Funktionsaufnahme der Leber entsteht durch das Auffüllen der intrazellulären Kaliumdefizite eine oft erhebliche Hypokalziämie. Die Metabolisierung von Lactat und Citrat bedingt die Entwicklung einer metabolischen Alkalose. Als weitere **Zeichen eines gut funktionierenden Transplantats** wären anzuführen:

- Anstieg der CO₂-Produktion,
- Anstieg der Körpertemperatur,
- Galleproduktion innerhalb von 4 Stunden,
- Anstieg des Normotests,
- Abfall der Glukosekonzentration im Blut bei gleichzeitigem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs um 40 bis 50% (46).

Als „metabolischen Index“ bezeichnet *Steltzer* den Quotient aus Plasmaglukosespiegel und Gesamtsauerstoffverbrauch. Patienten mit primären Transplantatversagen („primary non-function“) haben einen signifikant höheren metabolischen Index als Patienten mit gut funktionierendem Transplantat, so daß der metabolische Index einen Frühindikator für ein beginnendes Transplantatversagen darstellt (48).

Postoperative Betreuung

Nach der Transplantation wird der Patient zur postoperativen Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Eine rasche Entwöhnung vom Respirator, wenn möglich innerhalb der ersten 24 Stunden, wird wegen der hohen Infektionsgefahr angestrebt. Generalisierte Infektionen durch *Candida*-Spezies bzw. Viren (Herpes, Cytomegalie) und *Pneumocystis-carinii*-Infektionen können den Behandlungserfolg bedrohen und sind die häufigste Todesursache nach einer Organtransplantation (38).

Wichtige Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Infektion sind:

- Immunsuppression (Dosis, Art der Immunsuppression),
- Schwere der Grunderkrankung (latente Keimflora, lange Antibiotikatherapie),
- virale Infektionen, die durch das Spenderorgan übertragen werden (z. B. Cytomegalie),
- Diabetes mellitus.

Die Patienten erhalten eine **perioperative Antibiotikaphylaxe** mit einem Breitbandantibiotikum. Die selektive orale

Darmdekontamination wird mit 2 x 5 ml einer Mischlösung von Amphotericin B, Polymyxin und Tobramycin durchgeführt.

Die weitere **Infektionsprophylaxe** umfaßt die Applikation von Acyclovir in einer Dosierung von 4 x 200 mg i. v. für 8 Tage (31).

Zur **Streßulkusprophylaxe** zur lokalen Mukosaprotektion werden Sucralfat und H₂-Blocker gegeben.

Die **postoperative Immunsuppression** wird als „**sequentielles 3-Drogen-Schema**“ mit 2,5 mg/kg KG Antithymozytenglobulin (ATG) über 10 Tage und **Dexamethason** (Fortecortin®), beginnend mit 40 mg intraoperativ und täglicher Dosisreduktion um 8 mg bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg, fortgesetzt. Ab dem 8. postoperativen Tag wird mit der kontinuierlichen Zufuhr von Cyclosporin A (Sandimmun®) in einer Anfangsdosierung von 2 mg/kg/die begonnen. Die weitere Einstellung von Cyclosporin A richtet sich nach der aktuellen Plasmakonzentration (therapeutischer Bereich: 150 bis 250 ng/ml, Messung mit der HPLC-Methode). Bei Abstoßung wird ein Steroidbolus von 100 mg Dexamethason (Fortecortin®) über 3 Tage gegeben (31). Bei Nichtansprechen der hochdosierten Steroidtherapie werden neben Antithymozytenglobulin einer anderen Tierart auch gegen Lymphozyten gerichtete gentechnologisch hergestellte Anti-CD3-monoklonale Antikörper (Orthoclone OKT3) therapeutisch angewandt (51). Eine neuere immunsuppressive Substanz ist FK 506, ein Makrolidantibiotikum, das derzeit in klinischer Erprobung ist. Obwohl strukturell von Cyclosporin A komplett verschieden, hat die Substanz eine ähnliche Wirkung auf T-Zellen, indem sie die Lymphokinsynthese blockiert. Die immunsuppressive Stärke von FK 506 ist jedoch über 100mal größer als die von Cyclosporin A. FK 506 wurde bisher erfolgreich durch *Starzl* in Pittsburgh klinisch angewandt (44).

Das **postoperative Monitoring** der Leberfunktion umfaßt die tägliche Bestimmung der Leber- und Gerinnungsparameter inklusive Faktor V, die Beurteilung der Leberdurchblutung erfolgt durch tägliche Dopplersonographie der V. cava, V. porta und der A. hepatica. Nach Substitution mit FFP oder Gerinnungskonzentraten kann die Lebersyntheseleistung durch Bestimmung des Faktors V beurteilt werden, da dieser in keinen der beiden Präparate enthalten ist. Die Beurteilung der Thrombozytenfunktion erfolgt mittels Thrombelastogramm.

Zahlreiche Komplikationen wie Infektion, Abstoßung, primäres Transplantatversagen, Thrombose oder Blutungen können den postoperativen Verlauf nach Lebertransplantation erschweren. Die häufigste **Komplikation** in der Frühphase der Lebertransplantation ist die Nachblutung, die nicht selten zur operativen Revision zwingt. Eine weitere gefürchtete Komplikation stellt das primäre Transplantatversagen („**primary non function**“ [PNF]) dar, das meistens nur durch eine Retransplantation innerhalb der ersten postoperativen Tage behandelt werden kann. Die **Primary non-function** ist durch folgende Symptome gekennzeichnet:

- persistierende Hyperkaliämie,
- metabolische Azidose,
- niedriger Normotest,
- eingeschränkte oder fehlende Galleproduktion,
- exzessiv erhöhte Leberenzyme,
- extrem hyperdynamisches Kreislaufverhalten, verbunden mit hämodynamischer Instabilität,
- niedriger Sauerstoffverbrauch mit erhöhter gemischtvenöser Sauerstoffsättigung,
- eventuell akutes Nierenversagen.

In einer von *Steltzer* durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, daß ein Anstieg des Sauerstoffverbrauchs um weniger als 40% als Frühindikator für das Auftreten einer „primary non function“ gilt (47, 49). Als „**primary poor function**“ oder „**primary dysfunction**“ bezeichnet man eine über Tage anhaltende verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats mit den oben erwähnten Symptomen, jedoch ohne extrahepatische Organmanifestation. Da nur eine geringe Zeitspanne, bis zu etwa 48 Stunden, für die dringlich indizierte Retransplantation zur Verfügung steht, muß die Diagnose des definitiven Organversagens, unter

Einbeziehung sonographischer Untersuchungsmethoden und eventueller Biopsie, frühzeitig gesichert werden. Wird die Diagnose der PNF zu spät gestellt, so sind die Erfolgsaussichten einer Retransplantation wegen der bereits eingetretenen septischen Komplikationen nur gering. Die konservative Therapie der PNF umfaßt symptomatische Maßnahmen wie Optimierung der Blutgerinnung mittels Gerinnungskonzentraten und Frischplasma, hämodynamische Stabilisierung mit Katecholaminen, augmentierende oder kontrollierte Beatmung zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Gasaustausches, maschinelle Nierenersatztherapie mittels kontinuierlicher Hämofiltration. Ein weiterer therapeutischer Ansatzpunkt besteht in der Applikation von Prostacyclin (PGI₂) (Flolan®) in einer Dosierung bis zu 12 ng/kg/min (60). Prostacyclin führt als potenter Vasodilatator und Thrombozytenaggregationshemmer zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation im Bereich des arteriellen Leberstrombettes. Als Pathogenese der PNF wird ein Ungleichgewicht zwischen endogenen Vasodilatoren wie Prostacyclin und Vasokonstriktoren wie Thromboxan B₂ diskutiert (5). In einer von Zubike durchgeführten Studie führte die PGI₂-Therapie bei 7 von 9 Patienten zu einer mittels Dopplersonographie nachgewiesenen Zunahme der arteriellen Leberdurchblutung mit konsekutiver Verbesserung der Leberfunktion, so daß eine Retransplantation vermieden werden konnte (60), deren Häufigkeit international etwa 20% beträgt (39).

Die Fortschritte in Chirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin sowie auf dem Gebiet der Immunsuppression und nicht zuletzt die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit haben wesentlich zu einer Senkung der perioperativen Morbidität und Mortalität sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität beigetragen. Damit ist die Lebertransplantation zu einem erfolversprechenden und deshalb zunehmend häufigeren Therapieverfahren für die Behandlung konservativ nicht mehr zu beherrschender Lebererkrankungen geworden.

Literatur

- (1) Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, Murata Y, Pannell L, Jones A, Williams R, Skolnick P: Elevated Brain Concentrations of 1,4-Benzodiazepines in Fulminant Hepatic Failure. *N Engl J Med* 1991;325:473-478.
- (2) Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R: Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157-158.
- (3) Brajtford D, Parks R, Ramsay MAE: Management of acute elevations of intracranial pressure during hepatic transplantation. *Anesthesiology* 1989;70:139-141.
- (4) Brems JJ, Hiatt JR, Colonna JO: Variables influencing the outcome following orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1987;122:1109-1111.
- (5) Briegel J, Haller M, Zülke C, Kilger E, Pratschke E, Jauch KW, Berger H, Forst H: Primary Graft Nonfunction Following Orthotopic Liver Transplantation: Treatment With Prostacyclin. *Transplant Proc* 1992;24:2693-2695.
- (6) Bontempo FA, Lewis JH, Van Thiel DH, Spero JA, Ragni MV, Butler P, Israel L, Starzl TE: The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage and survival in adult liver transplantation. *Transplantation* 1985;39:532-536.
- (7) Cottam S, Hunt B, Segal H: Aprotinin inhibits tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1933.
- (8) De Wolf AM, Gasior T, Kang Y: Pulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:2000-2001.
- (9) Eichelberger JP, Schwarz KQ, Black ER, Green RM, Ouriel K: Predictive value of dobutamine echocardiography just before noncardiac vascular surgery. *Am J Cardiol* 1993;72:602-607.
- (10) Eriksson LS, Södermann CH, Ericson BG, Eleborg L, Wahren J, Hedenstierna G: Normalization of Ventilation/Perfusion Relationships after Liver Transplantation in Patients with Decompensated Cirrhosis: Evidence for a Hepatopulmonary Syndrome. *Hepatology* 1990;12:1350-1357.
- (11) Gabriel A, Müller C, Tüchy G, Hackl W, Zimpfer M: Reperfusion during orthotopic liver transplantation: Analysis of right ventricular dynamics. *Transplant Proc* 1993;25:1811-1812.
- (12) Gelman S: Hemodynamic Support in Patients With Liver Disease. *Transplant Proc* 1991;23:1899-1901.
- (13) Gonwa T, Morris CA, Goldstein RM: Long term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome - experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428-430.
- (14) Grosse H, Lobbes W, Frambach M, von Broen O, Ringe B, Barthels M: The use of high dose aprotinin in liver transplantation: the influence on fibrinolysis and blood loss. *Thromb Res* 1991;63:287-297.
- (15) Grundman U, Ziehm H, Raahimi H, Altmayer P, Larsen R, Büch HP: Einfluß der volatilen Anästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran auf die Leberdurchblutung beim Menschen. *AINS* 1992;27:406-413.
- (16) Hackl W, Zadrobilek E, Mauritz W, Längle F, Höcker P, Sporn P: Präoperativer Plasmaaustausch zur Therapie plasmatischer Gerinnungsstörungen vor Lebertransplantation. *Anaesthesist* 1989;38:539-543.
- (17) Hartert H: Resonanzthrombographie, theoretical and practical elements. *Biochemistry* 1981;18:693-701.
- (18) Haufmann R, Motsch J, Bach A: Anästhesie bei Lebertransplantation. *AINS* 1993;28:525-528.
- (19) Hütteroth TH, Meyer KH: Akutes Leberversagen, in Schuster HP, Schölmerich P, Schönborn H, Baum PP (eds): *Intensivmedizin*. 3. Aufl. Stuttgart-New York, Thieme 1988, pp 281-292.
- (20) Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, Starzl TE: Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888-896.
- (21) Kang YO, Gelman S: Liver transplantation, in Gelman S (ed): *Anesthesia and organ transplantation*. Philadelphia, Saunders, 1987, p 139.
- (22) Koller J, Komberger R, Wieser Ch, Furtwängler W, Mair P: Anästhesiologische Problematik bei orthotoper Lebertransplantation. *Anästhesiologie* 1990;31:31-33.
- (23) Kost GJ, Jammal MA, Ward RE, Safwat AM: Monitoring of ionized calcium during human hepatic transplantation. Critical values and their relevance to cardiac and hemodynamic management. *Am J Clin Pathol* 1986;86:61-70.
- (24) Kramer DJ, Aggarwal S, Martin M, Darby J, Obrist W, Rosenbloom A, Murray G, Linden P, Miro A: Management Options in Fulminant Hepatic Failure. *Transplant Proc* 1991;23:1895-1898.
- (25) Kratzer MAA, Dieterich HJ, Denecke H, Knedel M: Intraoperative Überwachung der Blutgerinnung während Lebertransplantation, in Just OH, Krier C (eds): *Hämostase in Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1988, pp 122-133.
- (26) Kratzer MAA, Born GVR: Simulation of primary haemostasis in vitro. *Haemostasis* 1985;15:357-362.
- (27) Lalka SG, Sawada SG, Dalsing MC, Kikrit DF, Sawchuk AP, Kovacs RL: Dobutamine stress echocardiography as a predictor of cardiac events associated with aortic surgery. *J Vasc Surg* 1992;15:831-840.
- (28) Mallett S, Rolles K, Cox D, Burroughs A, Hunt B: Intraoperative Use of Aprotinin (Trasylol) in Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1931-1932.
- (29) Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Shaw BW Jr, Pinsky MR: Liver Transplantation: hemodynamic and electrolyte changes seen immediately following revascularisation. *Anesth Analg* 1984;63:246A.
- (30) Mertes H, Savada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H: Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1,118 patients. *Circulation* 1993;88:15-19.
- (31) Mühlbacher F: Lebertransplantation. *Acta Chir Austriaca* 1993;25:54-56.
- (32) Müller C, Gabriel A, Andel H, Steltzer, Langenecker S, Steininger R, Tüchy GL, Zimpfer M: Glucose/Insulin (G/I) to adjust Potassium Levels during Orthotopic Liver Transplantation (OLT). *Transplant Proc* 1993;25:1835-1836.
- (33) Müller C, Gabriel A, Langenecker S, Andel H, Zimpfer M: Hypothermieprävention durch den kombinierten Einsatz von Cell-Saver und Rapid Infusion System (RIS) bei Massivtransfusionen. *Acta Chir Austriaca* 1992 (suppl 98): abstr 148.
- (34) Müller C, Gabriel A, Langenecker S, Hartmann T, Steltzer H, Werba A, Mühlbacher F, Zimpfer M: Effectiveness of Rapid Infusion and Bair Hugger Systems in maintaining Normothermia during Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1833-1834.
- (35) Myers BD, Moran SM: Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med* 1986;314:97.
- (36) Nöldge G, Pannun P, Armbruster K, Geiger K: Anästhesie bei Leberinsuffizienz. *AINS* 1993;28:520-525.
- (37) O'Kelly B, Jayas P, Veroli P, Lhuissier C, Ecoffey C: Dose requirements of vecuronium, pancuronium, and atracurium during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1991;73:794-798.
- (38) Park GR, Gomez-Arma J, Lindop MJ: Mortality during intensive care after orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia* 1989;44:959-963.
- (39) Ramsay MAE, Swygert TH: Anaesthesia for hepatic trauma, hepatic resection and liver transplantation, in Bailliere's Clinical Anaesthesiology - Liver and Anaesthesia. Bailliere, 1992, pp 863-894.
- (40) Rimola A, Grande L, Cugat E, Alvarez L, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, Taura P, Visa J, Rodes J: Effect of venous bypass on perioperative renal function in liver transplantation. Preliminary results of a controlled trial. *Hepatology* 1992;16:288A.
- (41) Scherer R, Erhard J, Giebler R, Schmutzler M, Schoeppe W: Versorgung des Organspenders. *Zbl Chir* 1992;117:637-641.
- (42) Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee Acjr, Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE: Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg* 1984;200:524-534.
- (43) Smith O, Hazlehurst G, Brozovic B, Rolles K, Burroughs A, Mallett S, Dawson K, Metha A: Impact of aprotinin on blood transfusion requirements in liver transplantation. *Transfus Med* 1993;3:97-102.
- (44) Starzl T, Fung J, Venkatarammam R, Todo S, Demetris A, Jain A: FK506 for Liver, Kidney and Pancreas Transplantation. *Lancet* 1989, pp 1000-1004.
- (45) Steltzer H, Blazek G, Gabriel A, Leitner K, Mayer N, Müller C, Tüchy GL, Zimpfer M: Two-Dimensional Transesophageal Echocardiography in Early Diagnosis and Treatment of Hemodynamic Disturbances During Liver Transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1957-1958.
- (46) Steltzer H, Tüchy GL, Gabriel A, Müller C, Roky M, Schindler I, Zimpfer M: Kinetics of Oxygen During Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1960.
- (47) Steltzer H, Hiesmayer M, Mauritz W, Zadrobilek E, Sporn P: Total body oxygen consumption is an early predictor of hepatic function following orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1988;69:A174.
- (48) Steltzer H, Tüchy G, Hiesmayer M, Müller C, German P, Zimpfer M: Perioperative liver graft function: Monitoring using relationship between blood glucose and oxygen consumption during anaesthesia. *Anaesthesia* 1992;47:955-958.
- (49) Steltzer H, Hiesmayer M, Tüchy G, Zimpfer M: Perioperative liver graft function: The role of oxygen transport and utilisation. *Anesthes Analg* 1993;76:574-579.
- (50) Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kettler D, Khambatta HJ: Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1986;58:969-975.
- (51) Stratta R, Shaefer M, Bradshaw K, Wood R, Langnas A, Zetterman R, Donovan J, Sorrel M, Markin R, Shaw BW Jr: Experience With OKT3 After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1970.

- (52) Swygert T, Roberts LC, Valek TR, Brajtford D, Brown MR, Gunning TC, Paulsen AW, Ramsay MA: Effect of intraoperative low-dose dopamine on renal function in liver transplant recipients. *Anesthesiology* 1991;75:571-576.
- (53) Taura P, Beltran J, Garcia-Valdecasas JC, Zavala E, Lacy AM, Balust J, Bouda J, Anglada T, Grande L, Visa J: The need for venovenous bypass in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;52:730-733.
- (54) Tüchy G, Gabriel A, Müller C, Tüchy E, Naderer M, Steltzer H, Zimpfer M: Titrating the Preload by Using the Rapid Infusion System: Use of Echocardiography During Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1858-1860.
- (55) Veroli Ph, Hage CE, Ecoffey C: Does adult liver transplantation without venovenous bypass result in renal failure? *Anesth Analg* 1992;75:489-494.
- (56) Wall WJ, Grant DR, Duff JH, Kutt JL, Ghent CN, Bloch MS: Liver transplantation without venous bypass. *Transplantation* 1987;43:56-61.
- (57) Ward S, Neill EAM: Pharmacokinetics of Atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure). *Br J Anaesth* 1983;55:1169-1172.
- (58) Weinstabl C, Hammerle AF: Hypertone, Hyperonkotische Hydroxyäthylstärke Lösung zur Senkung des intrakraniellen Druckes. *Fortschr Anästh* 1992;6:105-107.
- (59) Zadrobilek E, Mauritz W, Feil W, Wenzel E, Sporn P: Hämodynamische und metabolische Änderungen während orthotoper Lebertransplantation. *Anaesthesist* 1988;37:672-679.
- (60) Zubike CE, Anthuber M, Pratschke E, Merkle R, Briegel J: Color Flow Doppler Imaging During Epoprostenol (PGI₂) Therapy of Primary Nonfunction following Liver Transplantation. *Transplant Proc* 1992;24:1985-1986.

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin und der *Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Rudolf Virchow, Freie Universität Berlin

Eingeladener Kommentar: „Perioperatives Management bei orthotoper Lebertransplantation: eine anästhesiologische Herausforderung“

R. Rossaint und P. Neuhaus*

Die orthotopie Lebertransplantation (OLT) hat sich in den letzten Jahren zu einer klinischen Standardmethode in der Therapie des akuten Leberversagens und chronisch progredienter Lebererkrankungen entwickelt. Das früher noch beträchtliche Risiko des operativen Eingriffes mit erheblichem Bluttransfusionsbedarf konnte durch die Weiterentwicklung der chirurgischen und anästhesiologischen Technik deutlich reduziert werden. In Ergänzung des in dieser Ausgabe der „Acta Chirurgica Austriaca“ erschienenen Artikels von *Oczenski et al.* (6) zum perioperativen anästhesiologischen Management bei OLT möchten wir 3 Aspekte weitergehend diskutieren:

1. die prä- und intraoperative Korrektur bestehender Gerinnungsstörungen,
2. die intraoperative Volumenersatztherapie sowie
3. die postoperative Nachbeatmung.

Die präoperative Korrektur der aufgrund der Lebererkrankung pathologisch veränderten Gerinnungsparameter wird von vielen Arbeitsgruppen als eine wesentliche Voraussetzung für den primären Operationserfolg bei OLT betrachtet (2, 5, 6). Jedoch stehen diesen Studien unsere eigenen Erfahrungen entgegen, die zeigen, daß weder die Ursache der zur OLT führenden Lebererkrankung noch das Ausmaß der Gerinnungsstörungen mit dem intraoperativen Blutverbrauch korreliert (3). So führen wir in unserem eigenen Patientenkollektiv nur dann eine präoperative Korrektur der Gerinnungsparameter durch, wenn bedingt durch ein akutes Leberversagen Quick-Wert sowie AT III auf Werte unterhalb von 15 bis 20% des Normalwertes abfallen. Auch Thrombozytentransfusionen erfolgen in dieser Situation nur, wenn die Thrombozyten unter 20.000/µl abfallen. Intraoperativ läßt sich ein weitergehender Abfall der Gerinnungsparameter in der Regel allein durch Transfusion von Frischplasma verhindern: eine Indikation zur intraoperativen selektiven Faktorengabe bzw. Thrombozytentransfusion besteht aus unserer Sicht ausgesprochen selten (4). Nur 1 unserer Patienten erhielt während des Eingriffes 2 Thrombozytenkonzentrate. Bei nunmehr über 500 OLT zeigte sich, daß bei diesem Vorgehen auch auf die Thrombelastographie als einem doch relativ aufwendigen Gerinnungsmonitoring verzichtet werden kann, insbesondere wenn innerhalb der

Routine eine prophylaktische Gabe von Aprotinin zur Verhinderung einer Hyperfibrinolyse vorgesehen ist (1). Dieses Regime verlangt allerdings, daß die intraoperative Volumenersatztherapie strikt auf Erythrozytenkonzentrate und Frischplasmen beschränkt wird, da eine zusätzliche mehrlitrige Kristalloidzufuhr oder Plasmaexpanderinfusion durch die auftretende Hämodilution die Blutungsneigung im Sinne einer Verdünnungs-koagulopathie fördern würde.

Sicherlich wird der intraoperative Blutverlust aber nicht nur durch die vorhandene Koagulopathie, sondern auch durch die anästhesiologische Strategie der intraoperativen Volumenersatztherapie mitbestimmt (7). So erscheint es uns wichtig, die Volumenzufuhr in der präanhepatischen Phase maximal zu begrenzen, während dann später in der anhepatischen und postanhepatischen Phase das intravasale Blutvolumen wieder normalisiert wird. Patienten mit einer Leberzirrhose weisen aufgrund der portalen Hypertension ausgedehnte Kollateralen und ein erhöhtes intravasales Blutvolumen auf. Somit können insbesondere bei Aufrechterhaltung des präoperativen intravasalen Volumenstatus gerade während der Präparation des Leberhilus große Blutverluste aus diesen portosystemischen Kollateralen auftreten. Daher versuchen wir, den Umstand des erhöhten intravasalen Ausgangsvolumens auszunutzen und in der Dissektionsphase den Volumenersatz zu minimieren. Diese restriktive Volumenersatztherapie reduziert den Druck und das Volumen in den Kollateralgefäßen und verringert so die Blutung während der chirurgischen Präparation. Ausgehend von dem deutlich erhöhten intravasalen Volumen und dem gleichzeitig weit über der Norm erhöhten Herzminutenvolumen wird ein Blutverlust von 1 bis 2 l in der Regel zunächst ohne Katecholaminzufuhr, ohne eine Reduktion des Herzminutenvolumens unterhalb von $2,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ und ohne einen Abfall des mittleren arteriellen Druckes unterhalb von 65 mm Hg toleriert. In dieser Operationsphase ergibt sich aus unserer Sicht nur dann eine Transfusionsindikation, wenn das Herzminutenvolumen sowie der mittlere arterielle Druck unter diese willkürlich festgelegten Werte sinkt; ansonsten erfolgen die in der präanhepatischen Phase zur Normalisierung des intravasalen Blutvolumens eigentlich notwendig gewordenen Erythrozyten- und Frischplasmatransfusionen erst nach Explantation der erkrankten Leber unter Verzicht auf ein Rapid Infusion System. Da dieses Vorgehen häufig mit einer durch den relativen Volumenmangel induzierten Vasokonstriktion einhergeht, empfiehlt es sich, dieser Vasokonstriktion zusätzlich zur Volumenersatztherapie durch Infusion von Trinitroglycerin pharmakologisch mit Beginn der anhepatischen Phase entgegenzusteuern. Hierdurch wird in der anhepatischen Phase eine so weitgehende Volumenzufuhr auch ohne Anstiege der Füllungsdrücke ermöglicht, daß der während der Reperfusion auftretende Blutverlust zwischen 500 und 800 ml selten zu hypovolämen Druckabfällen führt. Diese Form der restriktiven intraoperativen Volumenersatztherapie erfordert allerdings während der anhepatischen Phase die Verwendung eines venösen Bypasses, da ansonsten bei einem relativ hypovolämen Patienten das Abklemmen der V. cava zu einem Kreislaufzusammenbruch führen könnte.

Insgesamt entspricht diese Strategie nicht anderen publizierten Empfehlungen; allerdings sehen die Autoren aufgrund der eigenen insgesamt niedrigen Transfusionsraten (Tab. 1) im Vergleich zu anderen Publikationen bisher keinen Anlaß, dieses auch sehr kostensparende Management der prä- und intraoperativen Korrektur von Gerinnungsparametern und der intraoperativen Volumenersatztherapie zu ändern.

Tab. 1. Volumenersatz während Lebertransplantation bei 500 Patienten.

	Mittelwerte $\pm$ SEM	Minimum – Maximum
Erythrozytenkonzentrate	$7,9 \pm 0,3$	0 – 45
Frischplasmen	$9,5 \pm 0,3$	0 – 55
Kristalloide (ml)	$820,0 \pm 25,0$	250 – 2000

Als einen weiteren positiven Aspekt unserer Volumenersatztherapie betrachten wir die frühe Extubationsmöglichkeit. Da Massentransfusionen vermieden werden, die Füllungsdrücke des rechten wie des linken Vorhofes immer unter 10 mm Hg gehalten werden, erfolgt eine postoperative Beatmung nur sehr selten auf-

Korrespondenzanschrift: Priv.-Doz. Dr. R. Rossaint, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Freie Universität Berlin, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Deutschland.