

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie  
Städtisches Klinikum München – Bogenhausen  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München  
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. W. Schepp)

**Der herzchirurgische Eingriff bei Patienten mit chronischer Leberzirrhose:  
Unkalkulierbares Risiko oder gerechtfertigte Therapie?**

**Eine retrospektive Analyse der Überlebensrate bei**

**47 Patienten innerhalb von 8 Jahren**

Laura Sophie Gansera

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. W. Schepp

2. Univ.-Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 02.04.2014 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.09.2014  
angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung	3
2. Pathogenese und Epidemiologie der Leberzirrhose	4
3. Graduierung des Schweregrades der Leberzirrhose	5
4. Historie der koronaren Bypass- und Herzklappenchirurgie	7
a) Aortokoronare Bypasschirurgie	
b) Herzklappenchirurgie	
5. Klinische Ergebnisse bei Patienten mit Leberzirrhose nach herzchirurgischen Eingriffen	10
6. Ziele der Arbeit	12
7. Patientenkollektiv und Methodik	
8. Statistische Auswertung	16
9. Ergebnisse	17
a) Operative Daten	
b) Perioperative Komplikationen	
c) 30-Tage-Mortalität	
d) Mittelfristiges Follow-Up über 3, 5 und 8 Jahre	
10. Diskussion	25
11. Zusammenfassung	30
12. Literaturverzeichnis	32
13. Lebenslauf	45
14. Danksagung	47

## **1. Einleitung**

### **Herzchirurgische Eingriffe bei Patienten mit Leberzirrhose**

Mit zunehmendem Fortschritt der operativen Techniken sowie Verbesserung der postoperativen Nachsorge und epidemiologisch zunehmender Lebenserwartung steigt gleichzeitig die Anzahl von Patienten mit präoperativ multiplen Komorbiditäten und fortgeschrittenem Alter, die eines herzchirurgischen Eingriffes bedürfen. Unter den wesentlichen Begleiterkrankungen gilt die assoziierte Leberzirrhose nach wie vor als ein Hauptrisikokriterium bzw. als eine relative Kontraindikation für den Eingriff<sup>3,11,32,47,62,66</sup>.

Wegen des meist schwer reduzierten Allgemeinzustandes zirrhotischer Patienten sind die postoperativen klinischen Ergebnisse häufig nicht zufrieden stellend<sup>3,4,11,23,27,32,47,62,66</sup>.

Insbesondere im kardiochirurgischen Bereich sind eine hohe postoperative Morbidität und Mortalität bei Patienten mit begleitender Leberzirrhose dokumentiert<sup>3,11,32,47,58,62,66</sup>.

Für die publizierten enttäuschenden postoperativen Ergebnisse sind verschiedene mit der Zirrhose und weniger mit primär kardialen Komplikationen assoziierte Faktoren verantwortlich. Die postoperative Prognose korreliert eindeutig mit dem Schweregrad der Zirrhose<sup>2,52,54,104,107</sup>. Die Notwendigkeit der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation bei den meisten herzchirurgischen Eingriffen erhöht das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei diesen schwerkranken Patienten zusätzlich signifikant im Vergleich zu Patienten, die sich einem allgemeinchirurgischen Eingriff unterziehen müssen. Verschiedene Begleitfaktoren, wie der häufig kompromittierte Ernährungszustand, Störung der Homöostase, eine erhöhte Suszeptibilität für Infektionen oder die komplex alterierte Hämodynamik scheinen für die oftmals infauste Prognose dieser Patienten mitverantwortlich zu sein.

Empirisch besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass herzchirurgische Eingriffe unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation (Herzlungenmaschine) bei Patienten mit weit

fortgeschrittener Leberzirrhose kontraindiziert sind. Ungeachtet dessen beruht die Datenlage bezüglich herzchirurgischer Eingriffe bei Patienten mit Zirrhose auf überwiegend kleinen Studien mit geringer Fallzahl. In der Literatur existieren kaum definitive Empfehlungen oder Guidelines zur optimalen therapeutischen Strategie und Indikationstellung zum herzchirurgischen Eingriff bei diesen Patienten.

## **2. Pathogenese und Epidemiologie der Leberzirrhose**

Die Leberzirrhose ist die Folge einer hepatozellulären Nekrose unterschiedlicher Genese wie zum Beispiel Virushepatitiden, Autoimmunerkrankungen, chronischem Alkoholismus, prolongierter Cholestase aber auch Folgeerscheinung struktureller kardialer Grunderkrankungen<sup>99</sup>. Inflammatorische Prozesse, initiiert durch die hepatozelluläre Nekrose, stimulieren die Bildung von Kollagen um Hepatozyten und in sinusoidalen Membranen. Dies resultiert in einer Alteration der hepatozellulären Funktion und der hepatischen Zirkulation. Die alterierte hepatische Gewebearchitektur und perisinusoidale Fibrose verursacht einen erhöhten hepatovaskulären Widerstand der zur portalen Hypertension und ihren assoziierten Komplikationen wie diffuser Blutungsneigung, hepatischer Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizen und Splenomegalie führt. Das Vollbild der Leberzirrhose ist irreversibel. Derzeit besteht keine verfügbare kausale Therapie dieses Krankheitsbildes, sodass die Behandlung symptomatisch ist. Chronische Hepatitis B und C- Infektionen und chronischer Alkoholismus sind die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose<sup>10,24,25,30,34,99</sup>. Verschiedene epidemiologische Studien haben gezeigt, dass ungefähr 170 Millionen Menschen weltweit (ca. 3%) mit dem Hepatitis C-Virus infiziert sind<sup>13,30,94</sup>. Circa 3-20 % dieser chronisch infizierten Patienten entwickeln eine Zirrhose<sup>24,103</sup>. Führend ist die alkoholische Lebererkrankung mit 8619 Todesfällen und einer Sterbeziffer

von 8,9/ 100 000 Einwohner im Jahr 2009. Sie zählt damit zu den 20 häufigsten Todesursachen der deutschen Allgemeinbevölkerung<sup>105</sup>.

Darüber hinaus führen Myokardinfarkte mit konsekutivem Herzversagen, Kardiomyopathien, rheumatische Herzerkrankungen, kongenitale Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt oder konstriktive Perikarditiden zu einer Erhöhung des venösen hepatischen Drucks und zu einer Erniedrigung des hepatischen Blutflusses mit konsekutiver Leberfibrose und Zirrhose<sup>80</sup>.

Angesichts der reduzierten Lebenserwartung von Patienten mit Zirrhose muss ein herzchirurgischer Eingriff bei diesem Patientenkollektiv nur selten durchgeführt werden.

In einer neueren Studie wird die Inzidenz von Patienten mit Leberzirrhose, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen mit 0.27% angegeben<sup>9</sup>. Dies erklärt die geringe Patientenzahl der publizierten Studien zu diesem Thema.

### **3. Graduierung des Schweregrades der Leberzirrhose**

Die Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose erfolgt im klinischen Alltag anhand der Kriterien von Child-Turcotte<sup>14</sup> und Child-Pugh<sup>92</sup>. Die Kriterien wurden festgelegt, um die Langzeit-Prognose und das operative Outcome zirrhotischer Patienten abzuschätzen<sup>58,92</sup>. Die Child-Pugh Einteilung erfolgt anhand der fünf folgenden Faktoren mit einer Graduierung von 1 bis 3: Vorhandensein einer Enzephalopathie, Ausmass des Aszites, Gesamt-Bilirubin-Wert, Albuminwert und der International Normalized Ratio (INR). Der Status zirrhotischer Patienten wird in 3 Gruppen klassifiziert, entsprechend der Summe des Scores (Stadium A von 5 bis 6; Stadium B von 7 bis 9, Stadium C von 10 bis 15), wie in Tabelle 1 dargestellt. Nachdem diese Variablen zwischenzeitlich relativ einfach mit geringer Invasivität in der täglichen klinischen Praxis verfügbar sind, hat diese Klassifikation breite Akzeptanz als

Methode zur Einschätzung des funktionellen hepatischen Status und zur Risikostratifizierung für chirurgische Eingriffe erlangt.

Eine weitere Möglichkeit der Beurteilung des Schweregrades einer fortgeschrittenen Lebererkrankung stellt der MELD-Score (Model for Endstage Liver Disease) dar. Dieser berechnet sich anhand einer Formel in die der Gesamt-Bilirubin-Wert, der Kreatininwert sowie die Gerinnungszeit als INR angegeben, eingehen. Im klinischen Alltag beschränkt sich die Verwendung des MELD-Scores auf die Evaluation der Transplantatbedürftigkeit eines Patienten. Je nach Wahrscheinlichkeit des Versterbens innerhalb der nächsten drei Monate ohne Transplantat werden Werte zwischen 6 und 40 ermittelt. Da er der Transplantatbedürftigkeit bei einigen Erkrankungen nicht gerecht wird, wurde der Exceptional-MELD eingeführt um Patienten mit z.B. Primär sklerosierender Cholangitis und Virushepatitis besser vergleichen zu können<sup>107</sup>.

**Tabelle 1:**Child-Pugh-Klassifizierung

Punkte	1	2	3
Serum-Bilirubin (gesamt in mg/dl)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Serum-Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Aszites im	keiner	leicht	mittelgradig
Ultraschall Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I-II	Stadium III-IV

## **4. Historie der koronaren Bypass- und Herzklappenchirurgie**

### **a) Aortokoronare Bypasschirurgie**

Die operative Myokardrevaskularisation zur Therapie der koronaren Herzerkrankung gilt seit den sechziger Jahren als Behandlungsform mit hoher und vor allem lang anhaltender Erfolgsquote. Die koronare Bypasschirurgie nahm ihren Ursprung 1967, als Favalaro die ersten Venentransplantate zur Überbrückung stenosierter Koronararterien verwendete<sup>29</sup>.

Die Frequenz der koronaren Bypassoperation in Deutschland liegt derzeit bei ca. 55.000 pro Jahr und stellt mit ungefähr 63% den mit Abstand höchsten Anteil aller herzchirurgischen Eingriffe dar [Bundesqualitätssicherung Herzchirurgie 2012]. Die Früh- und Spätergebnisse nach aortokoronaren Bypass-Operationen im letzten Jahrzehnt sind ausgezeichnet. So liegt die perioperative Letalität (30-Tage) im elektiven Patientengut bei unter siebzigjährigen Patienten derzeit unter 3% [Bundesqualitätssicherung Herzchirurgie 2012].

In Pionierzeiten der Bypasschirurgie wurden zunächst überwiegend bzw. ausschließlich Venentransplantate, vor allem die *Vena saphena magna*, als Überbrückungstransplantat verwendet. Langzeituntersuchungen ergaben, dass diese Venentransplantate mit einer Verschlussrate von 60-70% innerhalb von 10 Jahren behaftet sind<sup>33,43,68</sup>.

In den Achtziger und Neunziger Jahren wurden verschiedene autologe arterielle Transplantate wie die *A. radialis*, *A. gastromentalis dextra*, *A. epigastrica inferior*<sup>12</sup> und bereits 1970<sup>42</sup> die *A. thoracica interna* (oder *A. mammaria interna* genannt) verwendet.

Gleichzeitig wurde begonnen mit Xenotransplantaten wie der *A. thoracica interna* vom Rind und Prothesen aus Kunststoffmaterial zu arbeiten. Die Ergebnisse des Xenografts waren hinsichtlich der Offenheitsraten ungünstig, ihre Verwendung wurde vor allem wegen hoher Frühverschlussraten bald verlassen.

Die linke *A. thoracica interna* (LITA) als arterielles Graft erwies sich bald als ein Transplantat mit ausgezeichneten Früh- und Spätergebnissen bei operativ-technisch einfacher Durchführung. Durch die deutlich höheren Verschlussraten von Venengrafts im Vergleich zu *A. thoracica interna*-Transplantaten und eine signifikante Verbesserung der Langzeitüberlebensraten nach Verwendung der LITA im Vergleich zur Revaskularisation mit ausschließlich *Vena saphena magna*-Transplantaten, hat sich die LITA zum Standardtransplantat der Wahl, insbesondere für die Revaskularisation des *R. interventricularis anterior* (RIVA) durchgesetzt.

## **b) Herzklappenchirurgie**

Der erste Herzklappeneratz wurde im Jahr 1960 in Aortenposition mit einer Starr-Edwards-Prothese vorgenommen, deren Konfiguration hohe transvalvuläre Druckgradienten, ungünstige hämodynamische und klinische Eigenschaften (Hämolyse) zur Folge hatte. 1969 folgten Kippscheibenprothesen (Björk-Shiley), deren Charakteristika zwar physiologischer waren, jedoch kein homogenes Flussprofil vergleichbar zu nativen Herzklappen erzielen konnten. Zweiflügelprothesen, welche auch heute überwiegend verwendet werden, wurden bereits 1977 von St. Jude Medical eingeführt<sup>21,119</sup>.

Prinzipiell stehen mechanische (überwiegend aus Bicarbon) und biologische Prothesen (überwiegend aus Schweine- oder Rindermaterial) zur Verfügung. Wann immer technisch möglich, sollte rekonstruktiven Verfahren unter Erhalt der eigenen Klappe der Vorzug gegeben werden. Mechanische Herzklappenprothesen bieten im Gegenteil zu biologischen Prothesen den Vorteil einer dauerhaften, in der Regel lebenslangen Haltbarkeit. Die Frequenz der Implantation mechanischer Herzklappenprothesen liegt in Deutschland derzeit bei ungefähr 6.000 pro Jahr, und macht damit etwa die Hälfte aller

Herzklappenprothesenimplantationen (ca. 12.000 pro Jahr) in Deutschland aus [Bundesqualitätssicherung Herzchirurgie 2012].

Der biologische Herzklappenersatz bietet im Gegensatz zum mechanischen Ventil den klinischen Vorteil, auf eine dauerhafte Antikoagulation, welche für Patienten mit mechanischen Prothesen zwingend ist, häufig verzichten zu können. Die Haltbarkeit biologischer Herzklappenprothesen beträgt jedoch trotz technischer Verbesserungen ungefähr 10 bis 15 Jahre, so dass auch unabhängig von patientenspezifischen Faktoren mit strukturellen dieser entweder bovinen oder porcinen wie auch zum Teil homologen (humanes Sektionsgut) Prothesen zu rechnen ist. Die Limitierung der Haltbarkeit biologischer Prothesen auf ca. 10 bis 15 Jahre wird im Wesentlichen durch kalzifizierende Degeneration und Pannusbildung hervorgerufen. Die Entscheidung zwischen der Implantation mechanischer oder biologischer Herzklappenprothesen wird neben Faktoren wie Patientenwunsch, klinischer Kontraindikation gegen eine dauerhafte Antikoagulation, von Alter, Allgemeinzustand und nicht zuletzt von der Compliance des Patienten abhängig gemacht.

In der Regel werden bei Fehlen von Kontraindikationen bei unter siebzig-jährigen Patienten vorzugsweise mechanische Ventile implantiert. Ausnahmen bilden z.B. ein Kinderwunsch bei jungen Frauen oder verletzungsgefährdete Risikogruppen (z.B. Leistungssportler), so dass in Sonderfällen auch bei jungen Patienten biologische Prothesen zur Anwendung kommen.

Für Patienten mit Leberzirrhose besteht, zum einen wegen der meist vorliegenden Gerinnungsstörung und der verbundenen Blutungsneigung, zum anderen wegen der per se geringeren Lebenserwartung allgemeiner Konsens, wenn sich rekonstruktive klappenerhaltende Verfahren verbieten, die Implantation von biologischen Prothesen zu favorisieren.

## **5. Klinische Ergebnisse bei Patienten mit Leberzirrhose nach herzchirurgischen Eingriffen**

In der verfügbaren Literatur besteht allgemeiner Konsens darüber, dass bei Patienten mit wenig fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium A) herzchirurgische Eingriffe mit zufriedenstellenden Ergebnissen toleriert werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose (Child-Pugh-Stadium B oder C) wird eine signifikant höhere Mortalität (50- 100 %) beschrieben. Dem zu Folge wird von der Mehrzahl der Autoren eine fortgeschrittene Zirrhose als Kontraindikation für den kardiopulmonalen Bypass erachtet<sup>11,47,58,62</sup>. Eine entsprechende Literaturübersicht ist in Tabelle 2 dargestellt. Als Hauptproblem werden postoperative hämorrhagische Komplikationen beschrieben. Darüberhinaus triggert der kardiopulmonale Bypass die Produktion und Freisetzung von verschiedenen vasoaktiven Substanzen und Zytotoxinen, welche die Gerinnung, den Gefäßwiderstand, die vaskuläre Permeabilität, Flüssigkeitshaushalt und Organfunktion beeinflussen<sup>20,26</sup>. Andere Faktoren wie Hypothermie, Hämodilution und Organhypoperfusion während des kardiopulmonalen Bypasses sind für die hohe Morbidität und Mortalität ebenfalls mitverantwortlich<sup>86</sup>. Neben vermehrten postoperativen Blutungskomplikationen weisen Patienten mit Leberzirrhose zusätzlich ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Probleme, Infektionen, Leber- und Nierenversagen sowie Aszites, Perikard- und Pleuraergüsse auf. Auf der anderen Seite konnten Kaplan et. al.<sup>58</sup> zeigen, dass herzchirurgische Eingriffe am schlagenden Herzen oder mit nur kurzer Dauer des kardiopulmonalen Bypasses bei diesen Patienten mit guten Ergebnissen durchgeführt werden können. Insgesamt existieren allerdings nur wenige Studien mit vergleichsweise kleinen Patientenkollektiven (n= 3-18) zu dieser Problematik.

**Tabelle 2 Literaturübersicht zu postoperativen klinischen Ergebnissen zirrhotischer Patienten**

	n	HLM	Klassifikation	---Mo Klasse A	rbidi Klasse B	tät--- Klasse C	--Mor Klasse A	talit Klasse B	ät--- Klasse C
Klemperer et al. 1998	13	ja	Child	25%	100%	-	0%	80%	-
Bizouarn et al. 1999	12	ja	Child-Pugh	50%	100%	-	0%	50%	-
Kaplan et al. 2002	8	ja	Child	100%	100%	-	0%	50%	-
Kaplan et al. 2002	2	nein	Child	100%	-	-	0%	-	-
Hayashida et al. 2004	15	ja	Child-Pugh	40%	100%	100%	0%	50%	100%
Hayashida et al. 2004	3	nein	Child-Pugh	-	33%	-	-	0%	-
Cheng-Hsin et al. 2005	18	ja	Child-Pugh	39%	80%	80%	8%	0%	0%
Yong et al. 2007	24	ja	Child-Pugh	25%	66%	100%	6%	67%	100%
Thielmann et al. 2010	57	ja	Child-Pugh	-	-	-	15%	50%	100%

## **6. Ziele der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Mortalität, perioperative Komplikationsrate und das mittelfristige Outcome von Patienten mit Leberzirrhose, die einer aortokoronaren Bypass-, Herzklappenoperation oder eines herzchirurgischen Kombinationseingriffes bedurften, retrospektiv zu analysieren. Mit 47 eingeschlossenen Patienten innerhalb der Population umfasst die Arbeit eine im Vergleich zur verfügbaren Literatur zu diesem Thema relativ große Patientenzahl, welche einem propensity-score pair-matched Kontrollkollektiv gegenübergestellt wurde. Sämtliche operative Prozeduren wurden in standardisierter Technik durchgeführt.

## **7. Patientenkollektiv und Methodik**

Zwischen 7/97 und 12/06 wurden in der Abteilung für Kardiovaskularchirurgie des städtischen Klinikums Bogenhausen 47 Patienten mit Leberzirrhose am offenen Herzen operiert. Das mittlere Patientenalter betrug  $65,4 \pm 11,7$  Jahre (range 50- 79 Jahre).

14 Patienten waren weiblichen, 33 männlichen Geschlechts. 21 Patienten erhielten eine isolierte aortokoronare Bypassoperation (ACB), 14 Patienten einen Doppelklappenersatz der Mitral-(MVR) und Aortenklappe (AVR), 9 Patienten einen Kombinationseingriff, Bypassoperation (ACB) und Herzklappenersatz (VR), 3 Patienten wurden wegen einer Aortendissektion operiert (siehe Tabelle 3).

Wir analysierten präoperative Patientencharakteristika einschließlich demographischer Daten, Komorbiditäten und postoperativer Ergebnisse. Präoperative und perioperative Daten wurden anhand der Untersuchungsergebnisse nach Aktenlage der Patienten evaluiert, das Langzeit-Follow-Up wurde durch schriftliche Befragung oder telefonisches Interview mit dem Patienten selbst oder mit dem behandelnden Arzt zwischen März und September 2009 erhoben. Das mittelfristige Follow-Up umfasste 0,1 - 11,5 Jahre (im Mittel  $3,9 \pm 0,28$  Jahre) und war für 100 % des Kollektivs komplett.

Die Diagnosestellung der Leberzirrhose erfolgte entweder histologisch oder bildgebend. Das gesamte ätiologische Spektrum der Leberzirrhose wurde berücksichtigt. Der Child-Pugh-Score wurde für jeden Patienten kalkuliert.

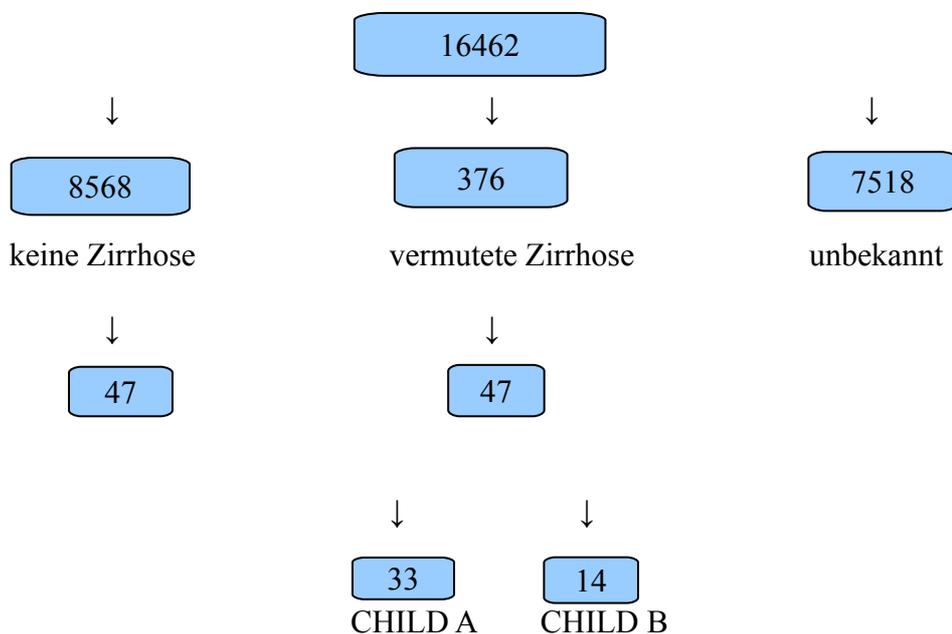
33 dieser Patienten wurden präoperativ als Child-Pugh-Stadium A (Subgruppe A), 14 Patienten als Child-Pugh-Stadium B (Subgruppe B) klassifiziert.

Postoperative Komplikationen wie Nachblutungsmenge, Rethorakotomierate, Notwendigkeit der Gabe von Blut- und Blutprodukten, Nachbeatmungsdauer, Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, zerebrale Ereignisse, Inzidenz von Infektionen (Wund-/ Pulmonal-,

Mediastinitis, Sepsis), Nierenversagen, hepatische Enzephalopathie und perioperative Mortalität (30 Tage) wurden retrospektiv analysiert und mit einem propensity-score-pair matched Kontrollkollektiv von 47 Patienten ohne Leberzirrhose (Gruppe II) verglichen. Das propensity-score pair-matched Kontrollkollektiv wurde aus 8568 Patienten (Abbildung 1) hinsichtlich Alter, Geschlecht, Art der operativen Prozedur, Zeitpunkt der Operation, Komorbidität (einschließlich Serum-Kreatinin, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit), linksventrikuläre Auswurfraction (echokardiographisch oder angiographisch bestimmt) und Dringlichkeit der Operation (elektiv/dringlich/Notfall) ausgewählt (Tabelle 3).

### Abbildung 1

Evaluation der Zirrhosegruppe



Die Leberzirrhose wurde entweder histologisch oder klinisch, laborchemisch oder radiologisch diagnostiziert

**Tabelle 3**

Basis- Daten der Zirrhose-Gruppe im Vergleich zur Kontroll- Gruppe  
Rekrutierungszeitraum Juli 1997–Dezember 2006

	Zirrhosegruppe	Kontrollgruppe
Patientenzahl	47 (33m;14w)	47 (30m;17w)
Klassifikation der Zirrhose	33 Child-Pugh A; 14 Child-Pugh B	-
Mittleres Alter	65.5±11.7 Jahre (50-79Jahre)	65.4±11.7 Jahre (50-79Jahre)
Prozeduren	21 ACB (28 LITA;14 BITA), 14 KE, 9 ACB/KE, 3 weitere (Dissektion/Tumorexstirpation)	
Follow-Up durchgeführt	Im Mittel 3.9±0.25 Jahre (0.1-11.5Jahre) 100%	
Dringliche Operation	5	3
Notfaloperation	2	3

ACB: aortocoronare Bypassoperation, BITA: bilaterale Arteria thoracica interna; LITA: linke Arteria thoracica interna; KE: Klappenersatz.

Die Nachblutungsmenge wurde innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden dokumentiert, die Rethorakotomierate aufgrund exzessiver Nachblutung oder postoperativer Tamponade verglichen. Respiratorisches Versagen wurde mit der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung über einen Zeitraum länger als der ersten 2 postoperativen Tage definiert.

Dringliche Operationsindikation bestand bei der präoperativen Applikation von intravenösem Nitroglycerin u./o. Heparin, instabiler Angina-pectoris Symptomatik mit oder ohne entsprechenden EKG-Veränderungen. Patienten mit kardialer Instabilität und Zeichen eines kardiogenen Schocks oder Notwendigkeit der Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe wurden als Notfall- Operationen klassifiziert.

Die perioperative Mortalität wurde als 30-Tages-Letalität definiert und die perioperativen Überlebensraten beider Gruppen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verglichen.

## **8. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des PASW Statistik- Programms 17.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois. USA). Alle Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Für vergleichende Untersuchungen zwischen beiden Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test oder der zweigeteilte T- Test angewendet. Kontinuierliche Variablen wurden unter Verwendung des Student T-Tests durchgeführt. Die Evaluation der Abhängigkeit der Kurzzeit-/Langzeit-Überlebensraten von kategorischen prognostischen Faktoren wurde mittels  $\chi^2$ -Test kalkuliert. Zusätzlich zur univariaten Analyse potentieller prognostischer Prädiktoren für längeres Überleben wurde eine multivariate Analyse unter Verwendung des logistischen Regressionsmodells durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0.05$  festgelegt. Die mittelfristigen Überlebensraten wurden anhand der Kaplan-Meier-Kurve errechnet und kalkuliert. Die Ergebnisse wurden mit einem propensity-score pair-matched Kontrollkollektiv von 47 Patienten ohne Leberzirrhose verglichen. Kategorische Variablen sind in Prozent der Gesamtheit dargestellt.

## **9. Ergebnisse**

### **a) Chirurgische Technik**

Nach Prämedikation mit Flunitrazepam (Rohypnol) zwei Stunden vor dem Eingriff wurde die Allgemeinanästhesie mit Etomidate, Fentanyl und Pancuronium durchgeführt. Nach orotrachealer Intubation wurde die Narkose mit Isofluran und Fentanyl aufrechterhalten. Alle Patienten wurden mittels medianer Sternotomie operiert. Alle herzchirurgischen Prozeduren wurden unter Installation der extrakorporalen Zirkulation (Herzlungenmaschine) mit moderater Hypothermie (32-34 Grad Celsius) und Applikation antegrader kardioplegischer Lösung nach Brettschneider durchgeführt. Ein mittlerer Druck über 50 mmHg wurde am kardiopulmonalen Bypass aufrechterhalten. Für die Koronarrevaskularisation wurden eine, wenn möglich beide *Arteriae thoracicae internae* sowie die *Vena saphena magna* als Transplantate verwendet. Beim notwendigen Herzklappenersatz wurden routinemässig biologische Prothesen verwendet. Nur in Anwesenheit von permanentem Vorhofflimmern bzw. sehr kleinem Klappenannulus ohne Möglichkeit der Wurzelweiterung wurden mechanische Prothesen implantiert.

### **b) Operative Daten**

40 Patienten (41 in der Kontrollgruppe) wurden elektiv, 7 Patienten (6 in der Kontrollgruppe) dringlich bzw. notfallmäßig (Indikation, die keinen zeitlichen Aufschub erlaubt) operiert. Die jeweils durchgeführten operativen Prozeduren sind in Tabelle 4 dargestellt. Alle Patienten erhielten eine loading-dose von 2 Millionen IE Aprotinin gefolgt von einer Dauerinfusion von 500.000 IE/h. Die Vollheparinisierung erfolgte mit 300 IE/kg unter Monitoring der activated clotting-time (ACT), welche konstant über 400 Sekunden gehalten wurde. Nach

der Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation erfolgte die Heparinantagonisierung mit Protamin.

**Tabelle 4** Operative Daten der Leberzirrhosegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

	Leberzirrhosegruppe	Kontrollgruppe
Operationsdauer (min.)	194.15 ±55.34	193.37 ±70.97
Aortenabklemmzeit (min.)	96.00 ±75.81	70.49 ±31.09
Bypasszeit (min)	101.13 ±43.00	97.60 ±52.33
Anastomosenanzahl	2.6 ±0.3	2.7 ±0.2
ITA/BITA Frequenz	93.3%/46.6%	93.3%/46.6%
AKE (n)	12	11
MKE (n)	2	3
Andere (n)	3	3

AKE: Aortenklappenersatz; BITA: bilaterale Arteria thoracica interna; MKE: Mitralklappenersatz

### c) 30-Tage-Mortalität und perioperative Komplikationen

Die 30-Tages-Mortalität war in der Zirrhose-Gruppe signifikant höher (n=9 / 19,1 %) als in der Kontrollgruppe (n=4 / 8,5%), p<0.01 (siehe Tabelle 5). Todesursachen waren kardial (z.B. Kammerflimmern) bedingt in 44,4% und nicht-kardial (z.B. Verschlechterung der Leberfunktion) in 56,6% in der Zirrhose- Gruppe versus 50% kardial, 50% nicht-kardial in der Kontrollgruppe. Die 30-Tages-Mortalität betrug für alle Patienten mit Leberzirrhose 19,1% und war im Vergleich zur Kontrollgruppe (8,5%) signifikant erhöht (p<0.01). Eine Differenzierung der Mortalität nach Child-Pugh-Stadium A und B ergab für Patienten im Child-Pugh-Stadium A 6,1%, für jene im Child-Pugh-Stadium B 50 %.

Das operative Risiko bei Patienten mit Child B-Zirrhose war im Vergleich zu jenen mit Child A-Zirrhose um das 3,4 fache erhöht.

Interessanterweise war die Anzahl der Todesfälle aufgrund eines akuten

Leberversagens als potentiell Resultat der bestehenden Leberzirrhose in beiden Gruppen identisch (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** 30-Tages-Mortalität der Leberzirrhose- Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

	Leberzirrhosegruppe	Kontrollgruppe
Frequenz (n)	9	4
Kardiovaskuläre Ursachen (Infarkt, Low Cardiac Output)	3	2
Extrakardiale Todesursache	4	2
Sepsis	2	-
Akutes Leberversagen/MOV	2	2
Unbekannt	2	-

MOV: Multiorganversagen

Nachblutungsmenge, Rethorakotomierate, Notwendigkeit der Transfusion von Blut und Blutprodukten sind in Tabelle 6 und 7 dargestellt. Die Nachblutungsmenge ( $p=0.15$ ) und Rethorakotomierate ( $p=0.11$ ) war im Vergleich zum Kontrollkollektiv geringfügig, aber statistisch nicht signifikant erhöht. Die Notwendigkeit der Gabe von Blut- und Blutprodukten war im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant erhöht ( $p<0.01$ ).

Nachbeatmungszeit und Dauer des Intensivaufenthaltes zeigt Tabelle 8.

Nachbeatmungszeit und Dauer des Intensivaufenthaltes waren im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant verlängert ( $p<0.015$ ).

Postkardiotomiesyndrome und Pleuritiden traten mit höherer Frequenz in der Zirrhose-Gruppe auf (4 von 47 versus 0 von 47;  $p=0.11$ ).

**Tabelle 6** Klinische Charakteristika aller Patienten (n=94), der Patienten mit Leberzirrhose (n=47) und der Kontrollgruppe (n=47) nach Bypassoperation, Herzklappenersatz oder kombiniertem operativem Vorgehen

		N-----						
		gültig	fehlend	Mittel	Median	SD	Min.	Max.
BMI	alle Patienten	94	0	27.0	26.3	4.6	16.6	40.6
	Zirrhosegruppe	47	0	26.6	26.2	4.4	16.6	35.0
	Kontrollgruppe	47	0	27.4	26.5	4.8	19.2	40.6
Alter	alle Patienten	94	0	65.5	66.5	10.6	23.3	81.6
	Zirrhosegruppe	47	0	65.5	67.0	9.7	36.6	80.6
	Kontrollgruppe	47	0	65.4	66.4	11.6	23.3	81.6
Serum-Kreatinin (mg/dl)	alle Patienten	92	2	1.14	1.00	0.51	0.50	4.00
	Zirrhosegruppe	45	2	1.2	1.00	0.6	0.5	4.0
	Kontrollgruppe	47	0	1.1	1.00	0.4	0.6	2.8
Thoraxdrainagenförderung (ml)	alle Patienten	94	0	981	860	718	0	4370
	Zirrhosegruppe	47	0	1113	885	857	180	4370
	Kontrollgruppe	47	0	849	710	521	0	2630
EK-Transfusion	alle Patienten	94	0	3.35	2.00	3.44	0	20
	Zirrhosegruppe	47	0	4.34	3.00	3.80	0	20
	Kontrollgruppe	47	0	2.36	2.00	2.73	0	15
FFP	alle Patienten	94	0	1.12	0.00	2.96	0	16
	Zirrhosegruppe	47	0	2.11	0.00	3.93	0	16
	Kontrollgruppe	47	0	0.13	0.00	0.49	0	2

BMI: Body Mass Index; EK: Erythrozytenkonzentrate; FFP: Fresh-Frozen-Plasma.

**Tabelle 7** Notwendigkeit von Blutprodukten und Nachblutungsinzidenz gemessen durch Thoraxdrainagenförderung und Rethorakotomierate der Leberzirrhosegruppe verglichen mit der Kontrollgruppe

	Leberzirrhosegruppe	Kontrollgruppe	P-Werte
EK (Pat. Anzahl)	44	37	0.001
FFP (Pat. Anzahl)	19	3	0.001
Thrombozytenkonzentrate (Pat. Anzahl)	9	1	0.015
Koagulopathie (Pat. Anzahl)	6	0	0.026
Thoraxdrainagenförderung (ml)	1113±857	849±521	0.152
Rethorakotomierate (Pat. Anzahl)	4	0	0.117

EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh-Frozen-Plasma

**Tabelle 8** Vergleich der postoperativen Basisdaten der Leberzirrhosegruppe versus Kontrollgruppe

	Leberzirrhosegruppe	Kontrollgruppe	P-Werte
Intensivaufenthalt (Tage)	3.66±1.33	2.66±1.32	0.01
Semi-Intensivaufenthalt (Tage)	1.51±1.59	1.66±1.36	NS
Nachbeatmungsdauer (< 24h)	35	40	0.03
Hämodialysepflicht (n)	7	1	0.03

**Tabelle 9** Perioperative- und Langzeitmortalität von Patienten mit Child-Pugh Klassen A und B versus Kontrollgruppe

-----95% KI für OR-----				
	Signifikanz	Odds ratio	niedrigste	höchste
Logistische Regressionsanalyse: Odds ratio des Risikos für perioperativen Mortalität				
Child-Pugh A vs. Kontrolle	0.683	0.69	0.12	4.03
Child-Pugh B vs. Kontrolle	0.001	10.7	2.48	46.5
Child-Pugh B vs. A	<0.001	15.5	2.63	91.2
Cox Regressionsanalyse: Hazard Ratio des Risikos für Langzeitmortalität				
Child-Pugh A vs. Kontrolle	0.556	1.41	0.45	4.36
Child-Pugh B vs. Kontrolle	0.004	5.1	1.70	15.2
Child-Pugh B vs. A	0.026	3.5	1.16	10.4

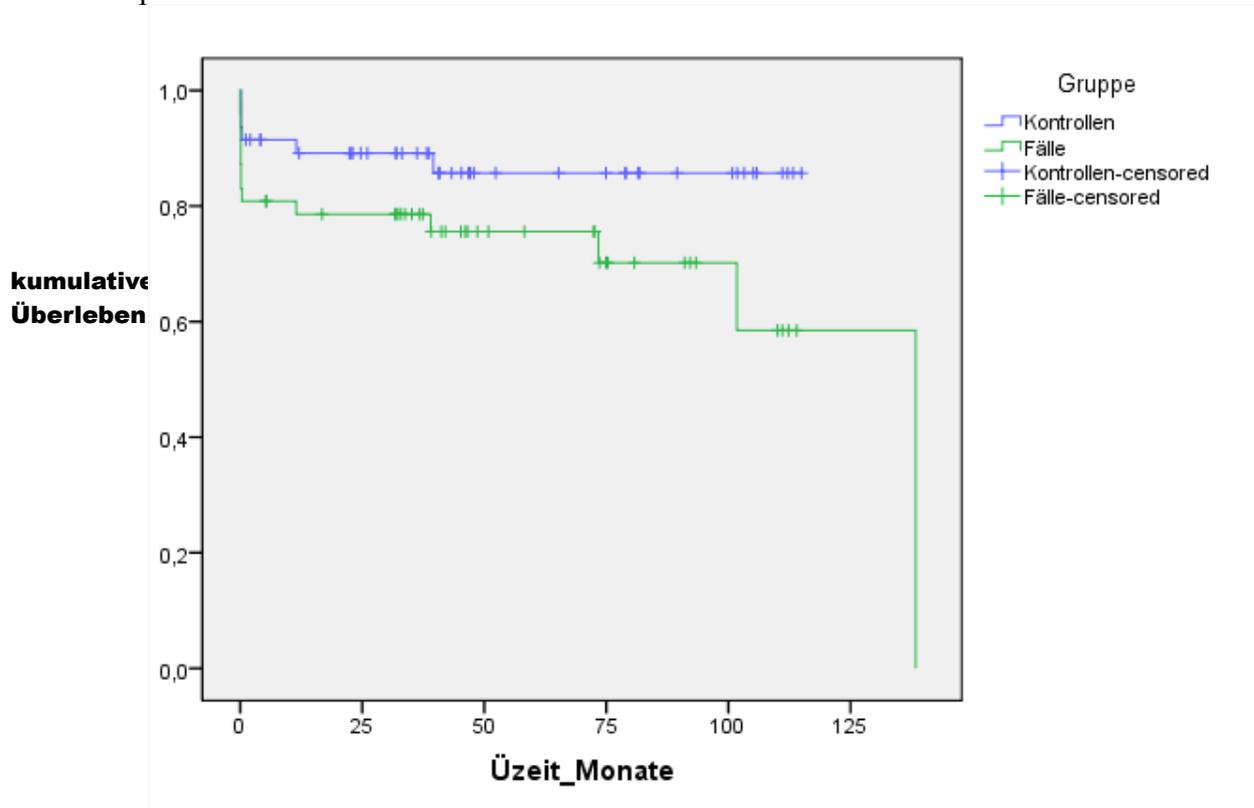
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds ratio

#### **d) Mittelfristiges Follow-Up und Überlebensraten**

Die Follow-Up-Informationen wurden durch schriftliche Fragebögen oder telefonischen Kontakt des Patienten selbst oder des behandelnden Arztes zwischen März 2009 und September 2009 erhalten. Der Follow-Up-Zeitraum begann mit dem Operationsdatum und endet am Todestag oder letzten Kontakttag. Die Follow-Up-Periode lag zwischen 0,1 und 11,5 Jahren ( im Mittel  $13,9 \pm 0,28$  Jahre ) und war für 100% des Kollektivs komplett.

Die aktuarischen Überlebensraten für alle Patienten mit Leberzirrhose ergaben nach 3, 5 und 8 Jahren: 78,6% / 75,6% und 70,2 % versus 89,1% / 85,7% und 85,7% im Kontrollkollektiv (p=0.08) siehe Abb.2.

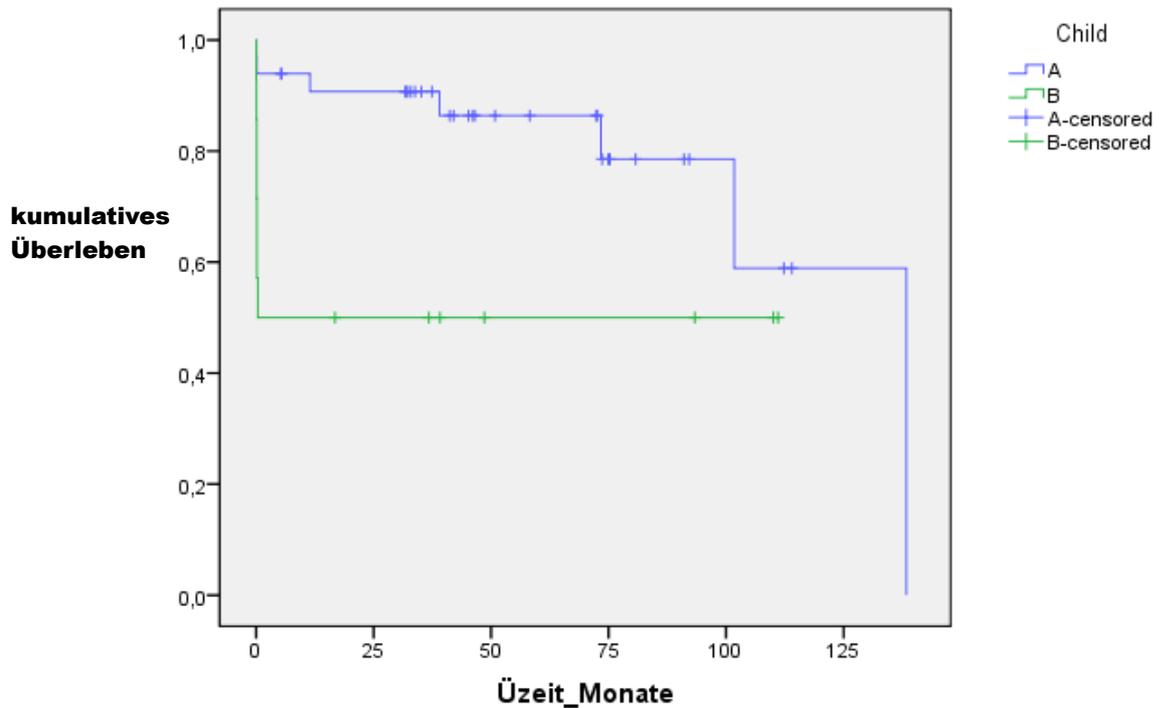
**Abb.2** Kaplan-Meier Kurven für kumulatives Überleben



Follow-Up und Überlebensraten von Patienten mit Leberzirrhose (grüne Linie) und Kontrollgruppe (blaue Linie) nach 36 (78.6 vs. 89.1%), 60 (75.6 vs. 85.7%), und 96 (70.2 vs. 85.7%) Monaten, respektive ( $p=0.08$ ).

Eine Analyse der Subgruppen Child-Pugh-Stadium A und Child-Pugh-Stadium B ergab für Patienten der Child A-Stadien Überlebensraten nach 3, 5 und 8 Jahren von 90,7% / 86,6% und 78,5% und war damit im Vergleich zu Patienten der Child B-Stadien mit 50% / 50% und 50% signifikant besser ( $p=0.01$ ). Die Überlebensrate der Patienten mit Child-A-Zirrhose entsprach nach 3 und 5 Jahren sogar jener des Kontrollkollektivs ohne Leberzirrhose (Abb. 3).

**Abb 3** Kaplan-Meier-Kurven für kumulatives Überleben



Follow-up und Überlebensraten von Patienten mit Child-Pugh-Stadium A Zirrhose (blaue Linie) und Child-Pugh-Stadium B Zirrhose (güne Linie) nach 36 (90.7 vs. 50%), 60 (86.6 vs. 50%), und 96 (78.5 vs. 50%) Monaten, respektive ( $P=0.01$ ).

## **10. Diskussion**

Es gibt wenige Publikationen, die sich mit der Bedeutung von Komplikationsraten und Langzeitergebnissen nach herzchirurgischen Eingriffen bei Patienten mit Leberzirrhose befassen. In der verfügbaren Literatur werden mehrheitlich kleine Patientenkollektive mit Leberzirrhose analysiert, in denen die postoperative Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischen Operationen als vergleichsweise hoch eingeschätzt wird

3,11,32,47,62,66,104

Bizouarn et al.<sup>11</sup> konnten zeigen, dass selbst nach elektiven Herzoperationen und bei Patienten mit nur geringfügig eingeschränkter Leberfunktion die Inzidenz an perioperativen Komplikationen signifikant erhöht war. Filsoufi et al.<sup>32</sup> berichteten, dass das zu erwartende Überleben von Patienten mit Child-B-Zirrhose 50 % nach 8 Monaten und für Patienten des Child-Pugh Stadium C lediglich 50% nach 4 Monaten beträgt. Die grösste zu diesem Thema verfügbare Studie wurde 2010 von Thielmann et al.<sup>111</sup> publiziert und umfasst ein Kollektiv von 57 Patienten. Die 30-Tages-Mortalität in dieser Studie lag mit 29,8 % deutlich über jener in unserem Kollektiv, in welchem die 30-Tages Mortalität 19,1% betrug. Ebenso waren die Langzeitüberlebensraten in unserem Kollektiv mit 78,6% / 75,6% und 70,2 % nach 3, 5 und 8 Jahren deutlich jenen der Patientenpopulation von Thielmann et al. überlegen, welche Überlebensraten von 53,0%, 38,3% und 26,3% nach einem, 6 und nach 10 Jahren aufwiesen. Die direkte Vergleichbarkeit dieser Studien ist insofern problematisch, als die Patientenanzahl hinsichtlich der Verteilung von Child-Pugh-Stadium A und Child-Pugh-Stadium B zwar ähnlich groß waren (Child A 39 versus 33, Child B 14 versus 14 ), hinsichtlich Child C aber deutlich variieren (4 versus 0 in unserem Kollektiv). Definitive Empfehlungen bezüglich der Operationsindikation bei diesen Patienten liegen deshalb bis dato nicht endgültig vor.

Nichtsdestotrotz besteht genereller Konsens über die Kontraindikation für elektive

herzchirurgische Eingriffe wie Bypassoperationen bei Patienten mit mäßig ausgeprägter und schwerer Leberzirrhose (Child- B und C-Zirrhose). Auf der anderen Seite ist die Prävalenz ischämischer Herzerkrankungen und Kardiomyopathien ja gerade bei diesen Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose bekanntermaßen erhöht, insbesondere bei lebertransplantierten Patienten verglichen mit anderen Kandidaten, die chirurgische Eingriffe benötigen.

In Übereinstimmung mit der Literatur leiden zumindest 5-26 % aller Patienten die eine orthotope Lebertransplantation erwarten zumindest an einer koronaren Eingefäßerkrankung. Fast 50% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung versterben an kardialen Komplikationen. Dieses Risiko ist substantiell höher als die 1-Jahres-Mortalität (10%) aller Leber-Transplantat-Empfänger oder der Mortalitätsrate für kardiale Komplikationen anderer Studienpopulationen<sup>18,92,112,113</sup>.

Weitere Faktoren, die zur erhöhten Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose beitragen sind die Anfälligkeit für Infektionen, Gerinnungsstörungen, gastrointestinale Blutungen und Organdysfunktion<sup>46</sup>.

Interessanterweise konnten Filsoufi et al.<sup>31,32</sup> zeigen, dass herzchirurgische Eingriffe bei lebertransplantierten Patienten sicher und mit extrem niedriger Mortalität und akzeptabler Morbidität durchgeführt werden können. Dies mag durch die Tatsache erklärt sein, dass spezifische kardiale und vaskuläre Veränderungen, die durch die chronische Lebererkrankung verursacht wurden, nach Transplantation nicht mehr nachweisbar sind.

Kardiale Auffälligkeiten, bestehend aus hyperdynamer Zirkulation und Kardiomyopathie sind häufige Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose und mögen zu der signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität insbesondere unter Stressbedingungen beitragen<sup>53</sup>.

Einige Patienten mit Leberzirrhose zeigen das offensichtliche Bild einer Kardiomyopathie, nichtsdestotrotz wiesen viele nur diskrete Einbussen der myokardialen Funktion auf, die bei gängigen Untersuchungsreihen und Tests klinisch nicht apparent werden. Dieses Phänomen wird im klinischen Alltag „zirrhotische Kardiomyopathie“

genannt <sup>8</sup>.

Die vorliegende Untersuchungsreihe schließt im Vergleich zu vorangegangenen Publikationen nicht nur ein vergleichsweise großes Kollektiv ein, sondern unterscheidet sich hinsichtlich zweier wesentlicher Aspekte von anderen Studien. Zum einen durch das vergleichsweise lange Follow-Up nach fast 8 Jahren postoperativ, zum anderen dadurch, dass die Patientenpopulation mit Leberzirrhose einem propensity-score-pair matched Kontrollkollektiv, welches in der selben Periode operiert wurde, gegenübergestellt worden ist. Die 30-Tages-Mortalität war in der Zirrhose-Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (19,1% vs. 8,5% P= 0.01). Erwartungsgemäß war der Prozentsatz extrakardialer Todesursachen (z.B. Sepsis) in der Zirrhose-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe, wenngleich die Anzahl von Patienten mit der Todesursache „akutes Leberversagen“ als Folge der chronischen Lebererkrankung in beiden Gruppen gleich hoch war.

Interessanterweise zeigten, unter Betrachtung der verschiedenen Stadien der Leberzirrhose, Patienten des Child-Pugh-Stadiums A eine 30-Tages-Mortalität die sogar unter jener der Kontrollgruppe lag (6,1% ; OR 0.69).

Vergleicht man Patienten des Child-Pugh-Stadiums B und der Kontrollgruppe, so war die 30-Tages-Mortalität in der Zirrhose- Gruppe signifikant erhöht (50% vs 8,5%; OR: 10.7; P=0.01).

In Übereinstimmung mit früheren Studien steigt das perioperative Risiko mit zunehmender Verschlechterung der Leberfunktion. Thielmann et al.<sup>111</sup> konnten zeigen, dass ein zunehmender MELD-Score als einziger und wesentlicher Prädiktor für eine hohe Mortalität zu identifizieren war.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass das operative Risiko für Patienten im Child-Pugh-Stadium B 3,4-fach höher ist als für Patienten des Child-Pugh-Stadium A (P<0.03). Zusammenfassend ergab die Subgruppen-Analyse, dass der herzchirurgische Eingriff sicher und relativ

komplifikationsarm bei Patienten mit Child-A-Zirrhose, aber nur mit hohem Risiko bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose durchgeführt werden kann.

Die relativ hohe 30-Tages-Mortalität in der pair-matched Kontrollgruppe (8,5%) mag durch das weite Spektrum der Komorbiditäten in diesem Kollektiv verursacht sein. Darüberhinaus wurden Patienten mit kardialer Instabilität und Symptomen eines kardiogenen Schocks, die einer notfallmässigen Operation bedurften, in die Studie eingeschlossen, was zu der erhöhten Mortalität eben auch in der Kontrollgruppe (n=3) beitragen dürfte.

Die Physiologie des hämostaseologischen Systems ist eng verknüpft mit der Leberfunktion, die für die Produktion der meisten Gerinnungsfaktoren und der Intaktheit des fibrinolytischen Systems durch parenchymale Zellen verantwortlich ist. Deshalb zeigen Patienten mit Leberzirrhose häufig die laborchemischen und klinischen Charakteristika einer eingeschränkten Synthese von beidem: Fehlen von prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren. Darüberhinaus sind Patienten mit Leberzirrhose aufgrund der verminderten Thrombozytenanzahl und vor allem der derangierten Thrombozytenfunktion einem erhöhten Blutungsrisiko bei operativen Eingriffen ausgesetzt.

In unserem Kollektiv erhielten alle Patienten niedrig dosiert Acetylsalicylsäure (100mg/Tag) und/oder Clopidogrel (75mg /Tag) zur Vermeidung von Bypasstransplantatversagen oder Koronarokklusion.

Bei Patienten mit AKE/MKE wurde im Fall biologischer Prothesen eine passagere, im Fall mechanischer Prothesen eine dauerhafte Antikoagulation mit Marcumar durchgeführt.

In Anbetracht dieser Tatsachen waren die Inzidenz von Blutungskomplikationen, die Notwendigkeit der Gabe von Blut und Blutprodukten inklusive Fresh-Frozen-Plasma und von Thrombozytenkonzentraten von besonderem Interesse.

Vergleicht man beide Gruppen hinsichtlich der intraoperativen und postoperativen Blutungsmengen, der Notwendigkeit der Gabe von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma, Thrombozytenkonzentrate), so war beides in der Leberzirrhosegruppe

erhöht bzw. vermehrt ( $p < 0.01$ ).

Der vermehrte Einsatz von Blutprodukten mag jedoch partiell durch die Tatsache, dass Anästhesisten und Chirurgen bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer grosszügigen prophylaktischen Applikation von Blutprodukten auch ohne offensichtliche Blutungsneigung tendieren, bedingt sein.

Darüberhinaus war die Drainagenförderung ( $p = 0.15$ ), Nachblutungsmenge und Rethorakotomiefrequenz ( $p = 0.11$ ) in der Zirrhosegruppe nur geringfügig erhöht.

Das Langzeit- Follow-Up aller Patienten mit Leberzirrhose ergab keine Blutungskomplikationen. Selbst unter kontinuierlicher Thrombozytenhemmung traten keine ernststen Blutung auf.

Wie vorangegangene Studien zeigen konnten, weisen Scoring- Systeme wie der Child-Pugh-Score eine hohe Validität hinsichtlich der Prädiktoren für postoperatives Outcome auf und sollten deshalb routinemässig zur Risikokalkulation vor der Operation eingesetzt werden. Aus diesem Grund und den typischen Komplikationen der Zirrhose wie Blutung aus Ösophagusvarizen, oder Aszites und postoperativer hepato gener Dekompensation, scheint ein sorgfältiges diagnostisches, interdisziplinäres Screening mithilfe von Hepatologen und gastroenterologischen Konsiliaren zur präoperativen Risikostratifizierung sinnvoll <sup>69,70</sup>.

Im Fall von Notfalloperationen ohne andere therapeutische Optionen wurden von mehreren Autoren alternative operative Strategien wie z.B. OBCAP-Verfahren (operative Eingriffe ohne Verwendung der Herzlungenmaschine) oder Fortschritte wie Ultrafiltration während des Eingriffes favorisiert. Hierbei handelt es sich aber im Wesentlichen um Kasuistiken bzw. Studien mit sehr kleinen Patientenkollektiven <sup>5,56,93,109</sup>. Generelle Empfehlungen können deshalb aus diesen Daten nicht entnommen werden, vielmehr scheinen individuelle Entscheidungen notwendig.

## **11. Zusammenfassung**

Patienten mit Leberzirrhose die einen herzchirurgischen Eingriff benötigen stellen eine Hochrisiko- Population für eine gesteigerte prozedurale Morbidität und Mortalität dar.

Ziel der vorliegenden Untersuchungsreihe war die systematische Evaluation von Morbidität, Komplikationsrate, 30-Tages-Mortalität und mittelfristiges Outcome von Patienten mit Leberzirrhose die entweder einer aortokoronaren Bypassoperation, eines Herzklappenersatzes oder eines kombinierten herzchirurgischen Eingriffes bedurften.

Zwischen Juli 1997 und Dezember 2006 wurden 47 Patienten (mittleres Alter  $65,4 \pm 11,7$  Jahre) mit begleitender Leberzirrhose an unserer Abteilung herzchirurgisch versorgt. 21 Patienten erhielten eine aortokoronare Bypassoperation, 14 Patienten einen Herzklappenersatz (Aorten- oder Mitraklappe), 9 Patienten eine kombinierte Bypass-und Herzklappenoperation, 3 Patienten wurden wegen Aortendissektion oder Tumorexstirpation operiert.

33 Patienten wurden präoperativ in Child-A-Zirrhose, 14 Patienten in Child-B-Zirrhose klassifiziert.

Die postoperative Mortalität und Komplikationsrate dieser Patienten wurde retrospektiv analysiert und mit einer propensity-score-pair-matched Kontrollgruppe von 47 Patienten ohne Leberzirrhose verglichen. Das mittelfristige Follow-Up belief sich zwischen 0,1 und 11,5 Jahren (betrug im Mittel  $3,9 \pm 0,25$  Jahre) und war für 100% komplett.

Die Notwendigkeit der Gabe von Blut- und Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma und Thrombozytenkonzentrate war in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose signifikant erhöht ( $p < 0.01$ ). Die postoperative Nachblutungsmenge ( $1113 \pm 857$  ml versus  $849 \pm 521$  ml;  $p = 0.15$ ) sowie die Rethorakotomierate (8,5 versus 0%;  $p = 0.11$ ) waren ebenfalls in der Zirrhosegruppe erhöht, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Die Nachbeatmungszeit sowie die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation waren für Patienten mit Leberzirrhose signifikant prolongiert ( $p < 0.015$ ).

Die 30-Tages-Mortalität betrug 19,1 % für Patienten mit Leberzirrhose versus 8,5% im Kontrollkollektiv ( $p < 0.01$ ).

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose betrug die perioperative Mortalität für jene des Child-Pugh-Stadiums A allerdings nur 6,1% hingegen für Patienten des Child-Pugh-Stadiums B 50% ( $p < 0.01$ ).

Damit war das operative Risiko für Child-Pugh-A-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht ( $p = 0.68$ ).

Für Child-Pugh-B-Patienten war das operative Risiko 3,4-fach (Odds ratio 15,5) höher als für jene des Child-Pugh-Stadiums A ( $p < 0.001$ ).

Die Frequenz von Postkardiotomie-Syndromen und Pleuritiden war in der Zirrhose-Gruppe erhöht (4 von 47 versus 0 von 47;  $p = 0.11$ ).

Die mittelfristigen Überlebensraten betragen nach 3, 5 und 8 Jahren 78,6%, 75,6% und 70,2% in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose versus 89,1%, 85,7% und 85,7% ( $p < 0.01$ ) in der Kontrollgruppe.

Für die Subgruppe der Patienten mit Child-A-Zirrhose betragen die mittelfristigen Überlebensraten: 90,7%, 86,6% und 78,5% nach 3, 5 und 8 Jahren, für jene Patienten mit Child-B-Zirrhose 50 %, 50% und 50% ( $p < 0.01$ ).

Der herzchirurgische Eingriff kann also bei Patienten mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A sicher, bei jenen im Child-Pugh-Stadium B nur mit hohem Risiko durchgeführt werden.

Die mittelfristigen Überlebensraten innerhalb von 8 Jahren waren für Patienten im Child-Pugh-Stadium A nicht signifikant schlechter als im propensity-score-pair-matched Kontrollkollektiv ohne Leberzirrhose.

## **12. Literaturverzeichnis**

- 1) Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis: an analytic review. *J Clin Gastroenterol* 2002; **35**: 253–61.
- 2) Ailawadi G, Lapar DJ, Swenson BR, Siefert SA, Lau C, Kern JA, Peeler BB, Littlewood KE, Kron IL. Model for end-stage liver disease predicts mortality for tricuspid valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009; **87**:1460-1467
- 3) An Y, Xiao YB, Zhong QZ. Open-heart surgery in patients with liver cirrhosis: indications, risk factors and clinical outcomes. *Eur Surg Res* 2007; **39**:67-74
- 4) Aranha GV, Sontag SJ, Greenberg HB. Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. *Am J Surg*. 1982; **143**: 55-60
- 5) Ari AB, Elinav E, Elami A, Matot I. Off-pump coronary artery bypass grafting in a patient with Child class C liver cirrhosis awaiting liver transplantation. *BJA* 2006; **97**: 468-472
- 6) Aydin NB, Gercekoglu H, Aksu B, Ozkul V, Sener T, Kiygil I, Turkoglu T, Cimen S, Babacan F, Demirtas M. Endotoxemia in coronary artery bypass surgery: a comparison of the off-pump technique and conventional cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **125**: 843–8.
- 7) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; **107**: 1103–9.
- 8) Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; **2**: 15
- 9) Bernstein AD, Parsonnet V. Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 823–8.

- 10) Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes and implications. *J Clin Gastroenterol* 2003; **36**: 242–52.
- 11) Bizouarn P, Ausseur A, Desseigne P, Le Teurnier Y, Nougarede B, Train M, Michaud JL. Early and late outcome after elective cardiac surgery in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg.* 1999; **67**: 1334-8
- 12) Borger MA, Cohen G, Buth KJ. Multiple arterial grafts. Radial versus right internal thoracic arteries. *Circulation* 1998; **98**:7-14
- 13) Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000; **32**: 98-112
- 14) Boyer TD. Portal hypertension and its complications: bleeding esophageal varices, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. In: Zakim D, Boyer TD eds.; *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1982; pp 464–99.
- 15) Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; **18**: 353–8.
- 16) Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of longterm administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 1066–70.
- 17) Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect* 2001; **127** :443-50
- 18) Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, Barnes DS, Hubbs RE, Henderson JM, Vogt DP, Mayes JT, Westveer MK, Easley KA. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995; **59**: 859-864

- 19) Carstens J, Greisen J, Jensen KT, Vilstrup H, Pedersen EB. Renal effects of a urodilatin infusion in patients with liver cirrhosis, with and without ascites. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**: 1489–98.
- 20) Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993; **56**: S92–6.
- 21) Cohn L.H.: *Cardiac Surgery In The Adult* , 4. Edition, MCGraw-Hill Boston, Massachusetts 2012
- 22) Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 2193–7.
- 23) Doberneck RC, Sterling WA, Allison DC. Morbidity and mortality after operation in nonbleeding cirrhotic patients. *Am J Surg* 1983; **146**: 306-309
- 24) Dore GJ, Freeman AJ, Law M, Kaldor JM. Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C? *J Gastroenterol Hepatol* 2002; **17**: 423–30.
- 25) Douds AC, Cox MA, Iqbal TH, Cooper BT. Ethnic differences in cirrhosis of the liver in a British city: alcoholic cirrhosis in South Asian men. *Alcohol* 2003; **38**: 148–50.
- 26) Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; **54**: 1236–43.
- 27) Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database experience. *Ann Thorac Surg* 1994; **57**:12-9
- 28) European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice

- Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; **56**: 908-943
- 29) Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 1968; **5**: 334
- 30) Feng X. Hepatitis C infection: a review. *Lippincotts Prim Care Pract* 1999; **3**: 345-53.
- 31) Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Karlof E, Schiano TD, Adams DH. Excellent results of cardiac surgery in patients with previous liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; **13**: 1317-1323
- 32) Filsoufi F, Salzberg SP, Rahmanian PB, Schiano TD, Elsiey H, Squire A, Adams DH. Early and late outcome of cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. *Liver Transpl* 2007; **13**: 990-995
- 33) Fiore AC, Naunheim KS, Dean P, Kaiser GC, Pennington G, Willman VL, McBride LR, Barner HB. Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: Single versus double grafts. *Ann Thorac Surg* 1990, **49**: 202-209
- 34) Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; **229**: 790-9.
- 35) Gadano A, Hadengue A, Vachiery F, Moreau R, Sogni P, Soupison T, Yang S, Cailmail S, Lebrech D. Relationship between hepatic blood flow, liver tests, haemodynamic values and clinical characteristics in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; **12**: 167-71.
- 36) Garcia-Pagan JC., Caca K., Bureau C., Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2370-2379

- 37) Gentilini P, LaVilla G, Romanelli RG, Foschi M, Laffi G. Pathogenesis and treatment of ascites in hepatic cirrhosis. *Cardiology* 1994; **84**: 68–79.
- 38) Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, Rössle M, Schepke M. German S 3- guideline “ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome“. *Z Gastroenterol* 2011; **49**: 749-779
- 39) Gines P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, Rodes J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; **17**: 175–89.
- 40) Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; **51**: 576-584
- 41) Gonzalez-Stawinski G. Early and late outcomes of cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. *Liver Transpl* 2007; **13**: 956
- 42) Green GE. Rate of blood flow from the internal mammary artery. *Surgery* 1971; **70**: 809
- 43) Grondin CM, Campell L, Lesperance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of later changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 1984; **70**: 2208-2221
- 44) Guadino M, Santarelli P, Bruno P, Piancone FL, Possati G. Palliative coronary artery surgery in patients with severe noncardiac diseases. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 1351–2.
- 45) Hayashida N, Aoyagi S. Cardiac operations in cirrhotic patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **10**: 140-147

- 46) Hayashida N, Chihara S, Kashikie H, Tayama E, Yokose S, Akasu K, Aoyagi S. Biological activity of endogenous atrial natriuretic peptide during cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2000; **24**: 833–8.
- 47) Hayashida N, Shoujima T, Teshima H, Yokokura Y, Takagi K, Tomoeda H, Aoyagi S. Clinical outcome after cardiac operations in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 500-5
- 48) Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1992; **163**: 515–8.
- 49) Herd D. Ideology, history and changing models of liver cirrhosis epidemiology. *Br J Addict* 1992; **87**: 1113–26.
- 50) Hirata N, Sawa Y, Matsuda H. Predictive value of preoperative serum cholinesterase concentration in patients with liver dysfunction undergoing cardiac surgery. *J Card Surg* 1999; **14**: 172–7.
- 51) Hoffmann WP, Sarrazin C, Zeuzem S. Current standards in the treatment of chronic hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int* 2012; **109** (19): 352-358
- 52) Hofmann WP, Rädcl J, Moench C, Bechstein W, Zeuzem S. Prediction of perioperative mortality in patients with advanced liver disease and abdominal surgery by the use of different scoring systems and tests. *Z Gastroenterol* 2008; **46**: 1283-1289
- 53) HongQun L, Gaskari SA, Lee SL. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *WJG* 2006; **12**: 837-842
- 54) Hoteit MA, Ghazale AH, Bain AJ, Rosenberg ES, Easley KA, Anania FA, Rutherford RE. Model for end-stage liver disease score versus Child Score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. *WJG* 2008; **14**:1774-1780

- 55) Humphries JE. Transfusion therapy in acquired coagulopathies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; **8**: 1181–1201.
- 56) Iino K, Tomita S, Yamaguchi S, Watanabe G. Successful aortic valve replacement using dilutional ultrafiltration during cardiopulmonary bypass in a patient with Child-Pugh class C cirrhosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; **7**: 331-332
- 57) Joist JH. Hemostatic abnormalities in liver disease. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ eds.; *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994; p 906.
- 58) Kaplan M, Cimen S, Kut MS, Demirtas MM. Cardiac operations for patients with chronic liver disease. *Heart Surg Forum* 2002; **5**: 60–5.
- 59) Kawasaki S, Sugiyama T, Iga T, Hanano M, Sanjo K, Beppu T, Idezuki Y. Pharmacokinetic study on the hepatic uptake of indocyanine green in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1985; **80**: 801–6.
- 60) Kerr WC, Fillmore KM, Marvy P. Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. *Addiction* 2000; **95**: 339–46.
- 61) Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Assousa S, Ragno G. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; **104**: 94–107.
- 62) Klemperer JD, Ko W, Krieger KH, Connolly M, Rosengart TK, Altorki NK, Lang S, Isom OW. Cardiac operations in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 1998; **65**: 85–87.

- 63) Koizumi M, Matsumoto N, Ueda K. Influences of cardiopulmonary bypass and fentanyl anesthesia on hepatic circulation and oxygen metabolism in beagles. *Anesth Analg* 1998; **86**: 1177–82.
- 64) Laffi G, Marra F, Pinzani M, Meacci E, Tosti-Guerra C, De Feo ML, Gentilini P. Effects of repeated atrial natriuretic peptide bolus injections in cirrhotic patients with refractory ascites. *Liver* 1989; **9**: 315–21.
- 65) Leonetti JP, Aranha GV, Wilkinson WA, Stanley M, Greenlee HB. Umbilical herniorrapphy in cirrhotic patients. *Arch Surg* 1984; **119**:442-445
- 66) Lin CH, Lin FY, Wang SS, Yu HY, Hsu RB. Cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**:1551-1554
- 67) Luo JC, Hwang SJ, Chang FY, Chu CW, Lai CR, Wang YJ, Lee PC, Tsay SH, Lee SD. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002; **49**:478–81.
- 68) Lytle BW, Loop FD, Cosgrove D, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Longterm (5-12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; **89**:248-258
- 69) Malik SM, Ahmad J. Preoperative risk assessment for patients with liver disease. *Med Clin North Am* 2009; **93**: 917-929
- 70) Mandell SM, Lindenfeld J, Tsou MY, Zimmermann M. Cardiac evaluation of liver transplant candidates. *WJG* 2008; **14**: 3445-3451
- 71) Martin PY, Schrier RW. Pathogenesis of water and sodium retention in cirrhosis. *Kidney Int Suppl* 1997; **59**: S43–9.
- 72) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathologic severity. *Gastroenterology* 1999; **116**: 1413-9

- 73) Mazer CD, Hornstein A, Freedman J. Platelet activation in warm and cold heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; **59**: 1481–6.
- 74) McCaughan GW. Asian perspectives on viral hepatitis: hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; **15** (Suppl): G90–3.
- 75) Merican I, Guan R, Amarapuka D, Alexander MJ, Chutaputti A, Chien RN, Hasnain SS, Leung N, Lesmana L, Phiet PH, Sjalfoellah Noer HM, Sollano J, Sun HS, Xu DZ. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; **15**: 1356–61.
- 76) Merkel C, Bolognesi M, Finucci GF, Angeli P, Caregaro L, Rondana M, Gatta A. Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1989; **9**: 16–22.
- 77) Michalopoulos A, Alivizatos P, Geroulanos S. Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences. *Hepatogastroenterology* 1997; **44**: 779–83.
- 78) Morali GA, Floras JS, Legault L, Tobe S, Skorecki KL, Blendis LM. Muscle sympathetic nerve activity and renal responsiveness to atrial natriuretic factor during the development of hepatic ascites. *Am J Med* 1991; **91**: 383–92.
- 79) Murashita T, Komiya T, Tamura N, Sakagushi G, Kobayashi T, Furukawa T, Matsushita A, Sunagawa G. Preoperative evaluation of patients with liver cirrhosis undergoing open heart surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **57**: 293–297
- 80) Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yesshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000; **140**: 111–20.
- 81) Navasa M, Fernandez J, Rodes J. Bacterial infections in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; **31**: 616–25.

- 82) Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997; **17**: 323–33.
- 83) Nollert G, Sperling J, Sakamoto T, Jaeger BR, Jonas RA. Higher hematocrit improves liver blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass in piglets. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **49**: 226–30.
- 84) Oh S, Afdhal NH. Hepatic fibrosis: are any of the serum markers useful? *Curr gastroenterol Rep* 2001; **3**: 12–8.
- 85) Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, Tanaka N, Kuwata K. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 1984; **95**: 586–92.
- 86) Okano N, Miyoshi S, Owada R, Fujita N, Kadoi Y, Saito S, Goto F, Morita T. Impairment of hepatosplanchnic oxygenation and increase of serum hyaluronate during normothermic and mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002; **95**: 278–86.
- 87) Olga OZ, Nikolai DY. Invasive and non-invasive monitoring of hepatitis C virus-induced liver fibrosis: alternatives or compliments? *Curr Pharm Biotechnol* 2003; **4**: 195–209.
- 88) Onodera Y, Takahashi K, Togashi T, Sugai Y, Tamaki N, Miyasaka K. Clinical assessment of hepatic functional reserve using <sup>99m</sup>Tc DTPA galactosyl human serum albumin SPECT to prognosticate chronic hepatic diseases—validation of the use of SPECT and a new indicator. *Ann Nucl Med* 2003; **17**: 181–8.
- 89) Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Miñana J, Gana J, Mirelis B, Novella MT, Coll S, Sábat M, Andreu M, Prats G, Solá R, Guarner C. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999; **29**: 1064–9.

- 90) Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996; **2**: 426-430
- 91) Pokorski RJ. Long-term morbidity and mortality risk in Japanese insurance applicants with chronic hepatitis C virus infection. *J Insur Med* 2001; **33**: 12–36.
- 92) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; **60**: 646–9.
- 93) Raichlin E, Daly RC, Rosen CB, McGregor CG, Charlton MR, Frantz RP, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Pereira NL, Kremers WK, Kushwaha SS, Edwards BS. Combined heart and liver transplantation: a single-centre experience. *Transplantation* 2009; **88**: 219-225
- 94) Ramadori G, Meier V. Hepatitis C virus infection: 10 years after the discovery of the virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13**: 465–71.
- 95) Raman JS, Kochi K, Morimatsu H, Buxton B, Bellomo R. Severe ischemic early liver injury after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 1601–6.
- 96) Regev A, Jeffers LJ. Hepatitis C and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; **23**: 1543–51.
- 97) Reinhartz O, Farrar DJ, Hershon JH, Avery GJ Jr, Haeusslein EA, Hill JD. Importance of preoperative liver function as a predictor of survival in patients supported with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **116**: 633-40
- 98) Riddington DW, Venkatesh B, Biovin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and

- systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; **275**: 1007-12
- 99) Rikkers LF. Surgical complications of cirrhosis and portal hypertension. In: Sabiston DC, Lyerly HK eds.; Textbook of Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997; pp 1088–103.
- 100) Robert-Koch Institut: Virushepatitis B, C, und D im Jahr 2010. *Epid Bull* 2001; **29**: 261-274
- 101) Sakakibara Y, Imazuru T, Watanabe K, Matsuzaki K, Mitsui T, Unno H, Doi T. Repeat coronary artery bypass in a patient with liver cirrhosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **46**: 99-100.
- 102) Schuppan D., Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; **371**: 838-851
- 103) Seeff LB, Hoofnagle JH. Appendix: The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. *Clin Liver Dis* 2003;**7**: 261–87.
- 104) Shaheen AA, Kaplan GG, Hubbard JN, Myers RP. Morbidity and mortality following coronary artery bypass graft surgery in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2009; **29**: 1141-1151
- 105) Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2001
- 106) Sugahara K, Togashi H, Takahashi K, Onodera Y, Sanjo M, Misawa K, Suzuki A, Adachi T, Ito J, Okumoto K, Hattori E, Takeda T, Watanabe H, Saito K, Saito T, Sugai Y, Kawata S. Separate analysis of asialoglycoprotein receptors in the right and left hepatic lobes using Tc-GSA SPECT. *Hepatology* 2003; **38**: 1401–9.
- 107) Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a

- comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; **2**: 719-23
- 108) Taggart DP, Sundaram S, McCartney C, Bowman A, McIntyre H, Courtney JM, Wheatley DJ. Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg* 1994; **57**: 376–82.
- 109) Takahashi M, Li TS, Ikeda Y, Ito H, Mikamo A, Hamano K. Successful aortic valve replacement for infective endocarditis in a patient with severe liver cirrhosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **12**: 287-289
- 110) Teshima H, Hayashida N, Akashi H, Aoyagi S. Surgical treatment of a descending aortic aneurysm in a patient with noncirrhotic portal hypertension and a portal systemic shunt. *Circ J* 2002; **66**: 1176–7.
- 111) Thielmann M., Mechmet A., Neuhäuser M., Wendt D., Tossios P., Canbay A., Massoudy P., Jakob H. Risk prediction and outcomes in patients with liver cirrhosis undergoing open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; **38**:592-599
- 112) Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A, Flamm S, Davidson CJ, Gheorghide M. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006; **98**: 178-181
- 113) United Network for Organ Sharing Organ Procurement: Available at The U.S. Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipients 2006 Annual report: Transplant data. Available from  
URL:[http://www.ustransplant.org/annual\\_reports/current/survival\\_rates.htm](http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/survival_rates.htm)
- 114) Watanabe Y, Kumon K. Assessment by pulse dye-densitometry indocyanine green (ICG) clearance test of hepatic function of patients before cardiac

- surgery: its value as a predictor of serious postoperative liver dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; **13**: 299–303.
- 115) Westphal JF, Jehl F, Vetter D. Pharmacological, toxicologic, and microbiological considerations in the choice of initial antibiotic therapy for serious infections in patients with cirrhosis of the liver. *Clin Infect Dis* 1994; **18**: 324–35.
- 116) Wittenburg H., Tennert U., Berg T. Complications of liver cirrhosis. *Internist* 2011; **52**: 1061-1070
- 117) Wyke RJ. Bacterial infections complicating liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989; **3**: 187–210.
- 118) Yau TM, Carson S, Weisel RD, et al. The effect of warm heart surgery on postoperative bleeding. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; **103**: 1155–63.
- 119) Ziemer G., Haverich A.: *Herzchirurgie*, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010

### **13. Lebenslauf**

Name	<b>GANSERA, Laura Sophie</b>
Geburtsdatum	19. Februar 1987
Geburtsort	München, als erstes Kind von
Eltern	Rainer und PD. Dr. med. Brigitte Gansera (Journalist und Ärztin)
Familienstand	ledig
1994-1998	Besuch der Grundschule an der Flurstrasse, München
1998-2006	Besuch des städt. St. Anna Gymnasiums, München
5/2005	Pflegepraktikum am Klinikum Bogenhausen Abteilung für Kardiologie, Stat. 26
5/2005	Praktikum an der Abteilung für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München
12/2005	Teilnahme am Albert-Einstein Symposium der TUM München in diesem Rahmen Vortragstätigkeit
6/2006	Ablegen der allgemeinen Hochschulreife am St. Anna Gymnasium, München (Note 2,4)
9/2006-9/2007	Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Deutschen Herzzentrum, München
10/2007-9/2009	Studium der Humanmedizin an der Georg August Universität Göttingen, dort Physikum (Note 2,0)
3/2008	Tätigkeit als studentische Hilfskraft (Semesterferien) an der Abteilung für Herzchirurgie, Klinikum Bogenhausen, München
01/ 2008-1/2010	Promotionsarbeit an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Klinikum Bogenhausen (Direktor: Prof. Dr. W. Schepp)
WS 2009 – 2013	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
Famulaturen	Herzchirurgie Klinikum Bogenhausen, München Gynäkologie TUM Rechts der Isar, München Orthopädische Praxis Dr. Schmid Werinherstrasse, München

08/12-08/13      Ausbildung im Praktischen Jahr:

    Chirurgie:    Herzchirurgie Universitätsklinikum Larissa, Griechenland  
                  Plastische Chirurgie Klinikum Rechts der Isar, München

    Wahlfach:    Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie am  
                  Klinikum Rechts der Isar, München

    Innere:      Internistische Poliklinik, Städt. KKH München Bogenhausen  
                  Gastroenterologie, Städt. KKH München Bogenhausen

10/13-11/13      Ablegung des Zweites Staatsexamens (Note 2,0)

12/2013          Erhalt der Approbation

## **14. Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem akademischen Betreuer Herrn Dr. Felix Gundling für die immer wohlwollende, kompetente und konstruktive Einbringung seiner großen klinischen Erfahrung und für seine Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Ich danke Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schepp (Chefarzt der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Klinikum Bogenhausen, München) und Herrn Prof. Dr. Walter Eichinger (Chefarzt der Abteilung für Herzchirurgie, Klinikum Bogenhausen, München) für die Bereitstellung und Überlassung des Themas.