

Diplomarbeit

Einfluss von Hyponatriämie auf das Outcome nach
Lebertransplantation

Hyponatriämie und Lebertransplantation

eingereicht von

Bernhard Strohmeier

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie

unter der Anleitung von

PD Dr. Daniela Kniepeiss

OA. Dr. Thomas Marko

Graz am 23.08.2018

Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.
Die Arbeit wurde bisher weder in gleicher noch in ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.*

Graz, am 21.08.2018

Strohmeier Bernhard, eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Dr. Daniela Kniepeiss für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken, die mir jederzeit für Fragen zur Verfügung gestanden hat und mich sowohl bei den Vorbereitungen und der Durchführung bestmöglich unterstützt hat.

Weiters möchte ich mich bei Dr. Marko für die Zweitbetreuung und die Bereitstellung der benötigten Literatur sehr herzlich bedanken.

Selbstverständlich gilt es an dieser Stelle auch noch meine Eltern Katharine und Gerald zu erwähnen, die mich auf dem langjährigen Ausbildungsweg immer unterstützt haben und es mir ermöglicht haben mir meinen großen Berufswunsch zu erfüllen.

Besonders möchte ich mich auch noch bei meiner Freundin Bianca Tendl bedanken, die mich überhaupt erst dazu ermutigt hat mit dem Medizinstudium zu beginnen, mich auch immer wieder während der letzten Jahre motiviert hat und für einen großen Teil meines positiven Studienabschlusses verantwortlich ist.

Inhalt

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagungen	3
Zusammenfassung	6
Abstract	7
Glossar und Abkürzungen	8
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Hyponatriämie	11
1.1.1 Hyponatriämie bei Hypovolämie	12
1.1.2 Hyponatriämie bei Euvolämie	13
1.1.3 Hyponatriämie bei Hypervolämie	13
1.1.4 Pseudohyponatriämie	13
1.1.5 Hyponatriämie bei Leberzirrhose	14
1.1.6 Behandlung, Symptomatik und Komplikationen der Hyponatriämie.....	15
1.2 Lebertransplantation.....	18
1.2.1 Indikation.....	19
1.2.2 Kontraindikationen	23
1.2.3 Durchführung	24
1.2.4 Spenderoperation	24
1.2.5 Empfängeroperation	26
2 Methoden.....	27
2.1 Allgemein	27
2.2 Statistik	28
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Statistische Auswertung.....	29
3.1.1 Altersverteilung.....	29

3.1.2 Neurokonsil innerhalb von 14 Tagen – deskriptive Statistik	30
3.1.3 Anzahl der Hyponatriämien vor der OP – deskriptive Statistik	31
3.1.4 Hyponatriämie direkt nach OP – deskriptive Statistik	31
3.1.5 Die Veränderung der Natriumwerte – deskriptive Statistik	32
3.1.6 Veränderung Na größer gleich 10 – deskriptive Statistik.....	33
3.1.7 Kreuztabelle Neurokonsil bis 2 Wochen/Veränderung Na größer gleich 10 mmol/L.....	33
3.1.8 Chi-Quadrat - Neurokonsil bis 2 Wochen/Veränderung Na größer gleich 10 mmol/L.....	34
3.1.9 Chi-Quadrat Neurokonsil bis 2 Wochen/Hyponatriämie vor OP	34
3.1.10 Chi-Quadrat Neurokonsil bis 2 Wochen/Hyponatriämie nach der OP	35
3.2 Zentrale pontine Myelinolyse – Kasuistik	36
3.3 Literaturreview	37
4 Diskussion	39
4.1 Zusammenfassung.....	39
4.2 Conclusio	40
4.3 Ausblick.....	40
5 Referenzen	42

Zusammenfassung

Einleitung

Hyponatriämie tritt bei 15-20% der PatientInnen mit terminalem Leberversagen auf, welche auf der Warteliste für eine Lebertransplantation stehen. Dabei entwickeln die PatientInnen oftmals neurologische Komplikationen, wie eine zentrale pontine Myelinolyse, weshalb sich die Frage stellt, ob und ab welchem Wert die Serumnatriumkonzentration eine Kontraindikation für die Operation darstellt.

Methoden

Es wurden die Daten von PatientInnen im Zeitraum zwischen Jänner 2004 und Dezember 2018 retrospektiv erhoben, woraus sich eine Population von 198 ergibt. Die Daten setzen sich aus den prä- und postoperativen Natriumwerten zusammen und werden in Korrelation mit dem Ansuchen um neurologische Konsile gebracht. Hyponatriämie wird dabei als $\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$ festgelegt. Weiters wird die intraoperative Anhebung des Serumnatriums, welche als $\Delta\text{Na} > 10 \text{ mmol/L}$ definiert wird, evaluiert.

Ergebnisse

Bei 8,1% (16/198) der PatientInnen konnte eine Hyponatriämie und bei 16,7% ein $\Delta\text{Na} > 10 \text{ mmol/L}$ beobachtet. Es wurden bei 12 PatientInnen (6,1%) neurologische Symptome erhoben und bei 1 Patienten (0,5%) konnte eine zentrale pontine Myelinolyse festgestellt werden. Schlussendlich konnte in dieser retrospektiven Arbeit keine Korrelation sowohl zwischen präoperativer Hyponatriämie oder $\Delta\text{Na} > 10 \text{ mmol/L}$ und dem Auftreten von neurologischen Komplikationen festgestellt werden ($p > 0,1$).

Diskussion

Hinsichtlich zukünftiger Operationen kann anhand der Auswertung dieser Daten, eine präoperative Hyponatriämie nicht als Kontraindikation für eine Lebertransplantation gesehen werden. Es hat sich zum einen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und neurologischen Komplikationen darstellen lassen, zum anderen hat die Anhebung des Serumnatriums um 10 mmol/L , keinen negativen Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome darstellt.

Abstract

Background. Hyponatremia occurs in about 15% of patients with end-stage liver disease with associated waiting list mortality; however, its impact on post-operative encephalopathy and survival after transplantation remains unclear.

Methods. Patients with pre-operative hyponatremia, defined as a serum sodium (SNa) < 130 mmol/L and a SNa shift within the first 24 hours following liver transplantation, have been evaluated between January 2004 and December 2016 retrospectively. Liver disease, hepatic encephalopathy, intra-operative / peri-operative SNa levels and shift of SNa were compared between patients with and without neurological symptoms.

Results. While 8.1% (16/198) of patients presented with pre-operative hyponatremia a rapid increase of SNa ($\Delta\text{Na} > 10$ mmol/L) was observed in 16.7% of patients. There were 12 patients (6.1%) with neurological symptoms and 1 patient (0.5%) developed central pontine myelinolysis (CPM) with a $\Delta\text{Na} > 12$ mmol/L; however, both hyponatremia and rapid increase of SNa did not have any impact on neurological symptoms ($p > 0.1$). Further there was no significant correlation between neurological symptoms and both hyponatremia and rapid increase of SNa.

Conclusion. Hyponatremia is not a contraindication for liver transplantation; however, a rapid increase of SNa shall be omitted to prevent CPM. Thus a careful monitoring of SNa is a prerequisite for the patients' safety during liver transplantation.

Glossar und Abkürzungen

ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
CPM	Zentrale pontine Myelinolyse
Δ Na	Veränderung des Serumnatriums
g/L	Gramm pro Liter
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LTx	Lebertransplantation
mmol/L	Millimol pro Liter
NO	Stickstoffmonoxid
OP	Operation
pH	$-\log_{10} a(\text{H}^+)$
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, Schwartz – Bartter Syndrom

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Pathophysiologie der Verdünnungshyponatriämie bei PatientInnen mit Leberzirrhose

Abbildung 2 Anatomie der Leber

Abbildung 3 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

Abbildung 4 Temperaturabhängigkeit der Zellschädigung

Abbildung 5 Anatomie der Leber

Abbildung 6 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

Abbildung 7 Veränderung des Natriumspiegels vor/nach der Operation

Tabelle 1 Natriumkonzentration und Osmolarität

Tabelle 2 Child Pugh Score

Tabelle 3 1 Jahres Überlebensrate

Tabelle 4 Natriumwerte im Verlauf

1 Einleitung

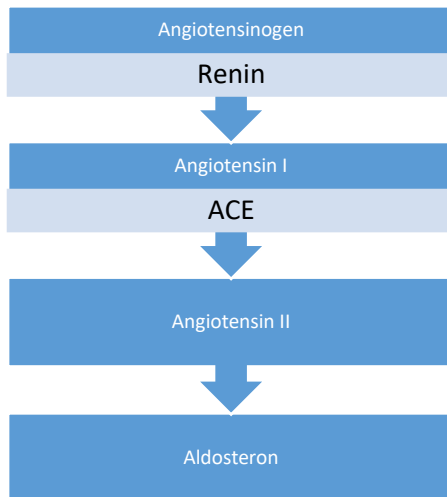
Die Lebertransplantation (LTx) ist für PatientInnen mit terminalem Leberversagen die Therapie der Wahl. Ungefähr 20% der PatientInnen auf der Warteliste für eine LTx haben eine Hyponatriämie (definiert als Serumnatrium unter 130 mmol/L). Die Pathogenese dafür ist multifaktoriell, die Prognose wird durch Hyponatriämie negativ beeinflusst und ist im Na-MELD-Score entsprechend abgebildet. Die Scores die dabei zur Abschätzung des Risikos dienen werden im Kapitel Indikationen genauer erklärt. Zusätzlich ist präoperative Hyponatriämie mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung neurologischer Komplikationen (z.B. zentrale pontine Myelinolyse) assoziiert. Dabei gilt es das größte Augenmerk auf die Veränderung des Serumnatriums zu legen und starke perioperative Anhebung zu vermeiden. Der frühzeitige Ausgleich der Hyponatriämie vor der Operation wäre in diesem Zusammenhang wünschenswert, allerdings sind die therapeutischen Möglichkeiten der Hyponatriämie bei Leberzirrhose eingeschränkt und es ist oft nicht möglich die chronische Hyponatriämie auszugleichen.

Es stellt sich die Frage, ob bzw. ab welchem Wert eine LTx bei bestehender Hyponatriämie durchgeführt werden kann.

In dieser Arbeit sollen retrospektiv prä- und früh postoperative Natriumwerte bei PatientInnen nach Lebertransplantation evaluiert und mit dem Auftreten von neurologischen Komplikationen und dem Outcome assoziiert werden. Es soll dabei herausgearbeitet werden, ob es sinnvoll ist die präoperativen erniedrigten Natriumwerte als Kontraindikation für eine geplante Lebertransplantation heranzuziehen und das Risiko für neurologische Pathologien abschätzen zu können.

1.1 Hyponatriämie

Natrium zählt zu den wichtigsten extrazellulären Elektrolyten des menschlichen Körpers und erfüllt viele unterschiedliche Funktionen, wie die Regulation des Wasserhaushaltes oder als Na⁺/Glukose Cotransporter in der Niere. Zugeführt wird das Elektrolyt über die Nahrung, ausgeschieden über den Schweiß 5% und die Nieren 95%, wobei zur Regulierung das RAAS System und ANP dienen.



Vom RAAS System spricht man, weil dabei Renin, Angiotensin und Aldosteron in Wechselwirkung stehen. Renin wird von der Niere, genauer gesagt von den Epitheloidzellen des juxtaglomerulären Apparates, gebildet und bei Blutdruckabfall oder verminderter Natriumkonzentration sezerniert. Dieses dient dann in weiterer Folge als Enzym um aus Angiotensinogen zu Angiotensin I zu katalysieren. Angiotensin I wird nun durch das Angiotensin I - Converting - Enzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt, welches wiederum die Nebenniere dazu stimuliert, aus der Zona glomerulosa Aldosteron freizusetzen und schlussendlich führt Aldosteron zu einer Erhöhten Rückresorption von Natrium in der Niere.

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) wird primär in den Herzmuskelzellen der Vorhöfe synthetisiert und gespeichert. Bei erhöhter Volumenbelastung und konsekutiver vermehrter Dehnung der Vorhöfe des Herzens wird das ANP freigesetzt und führt unter anderem zur vermehrten Ausscheidung von Natrium über die Nieren.

Von Hyponatriämie spricht man ab einem Serum Natrium von <135 mmol/L, wobei die klinische Symptomatik bei leichten Formen ausbleiben kann und erst bei Werten von 120-130mmol/L zu Adynamie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Somnolenz führen(1). Allerdings sei an dieser Stelle erwähnt, dass sowohl die Hyponatriämie, wie auch die zu schnelle Korrektur schwerwiegende medizinische Verläufe nehmen können und sich bis hin zum Tod entwickeln können. Dabei kann die Mortalität bei IntensivpatientInnen doppelt so hoch sein wie bei PatientInnen mit ausgeglichenem Serumnatrium (2).

Es können die Schweregrade wie folgt eingeteilt werden:

- Leicht: Natriumkonzentration von 125-135 mmol/L
- Mittel: Natriumkonzentration von 120-125 mmol/L
- Schwer: Natriumkonzentration von < 120 mmol/L
- Bedrohlich: Natriumkonzentration von < 125 mmol/L
- Letal: Natriumkonzentration < 100 mmol/L

Bei der Pathophysiologie der Hyponatriämie können grundsätzlich 3 verschiedene Formen (3) unterschieden werden, die sich durch den Hydrierungszustand der PatientInnen beschreiben lassen. Diese schließen den euvolämen Zustand, die Hypo- und Hypervolämie ein.

1.1.1 Hyponatriämie bei Hypovolämie

Als primärem Mechanismus gehen initial ein Salz- und Wasserverlust voraus, welcher sekundär dazu führt, dass ADH ausgeschüttet wird. Durch den von Vasopressin getriggerten Aquaporineinbau in den Sammelrohren der Niere wird Wasser retiniert, welches das im Serum befindliche Natrium verdünnt und somit eine Hyponatriämie anzeigt(3).

Dabei kommen 2 unterschiedliche Möglichkeiten des Salzverlustes in Frage:

- Renal:
 - Diuretika
 - Salt Wasting Nephropathie
 - Cerebral Salt Wasting
 - Mineralcorticoid Mangel (Hypoaldosterinismus)
 - Osmotische Diurese
- Extrarenal:
 - Gastrointestinale Verluste (Erbrechen, Diarrhoe)
 - Third Space Verluste (Aszites, Ergüsse)
 - Exzessives Schwitzen

1.1.2 Hyponatriämie bei Euvolämie

Bei dieser Form steht die ADH vermittelte Reduktion der Ausscheidung von freiem Wasser im Vordergrund. In Frage kommende Grunderkrankungen sind:

- SIADH
- Glukokortikoiddefizienz
- Hypothyreose
- Wasserintoxikation
- Prim. Polydipsie

1.1.3 Hyponatriämie bei Hypervolämie

Hierbei liegt ein Überschuss an Wasser und Natrium vor, jedoch ist die Erhöhung des Gesamtnatriums nicht so ausgeprägt und dadurch scheint eine Hyponatriämie vorzuliegen. Klinisch neigen die PatientInnen zu Ödemen und Ergüssen, bei erniedrigtem Blutdruck. Ursächlich können folgende Erkrankungen auslösend für eine Hyponatriämie bei Hypervolämie in Betracht gezogen werden:

- Leberzirrhose
- Chronische Herzinsuffizienz
- Nephrotisches Syndrom

1.1.4 Pseudohyponatriämie

Bei dieser Form wird eine erniedrigte Natriumkonzentration durch eine erhöhte Osmolarität des Serums vorgetäuscht, welche durch Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie oder Hyperproteinämie hervorgerufen wird. Durch die osmotische Wirksamkeit dieser Stoffe kommt es in weiterer Folge zur Verdünnung, welche schlussendlich laborchemisch eine Hyponatriämie anzeigen kann.

1.1.5 Hyponatriämie bei Leberzirrhose

Bei PatientInnen mit einer dekompensierten Leberzirrhose kommt es durch die Bildung von Portosystemischen Shunts zu Dislokation von intestinalen Bakterien, die durch Endotoxinbildung wiederum zur NO Bildung führen. Diese führt in weiterer Folge zur

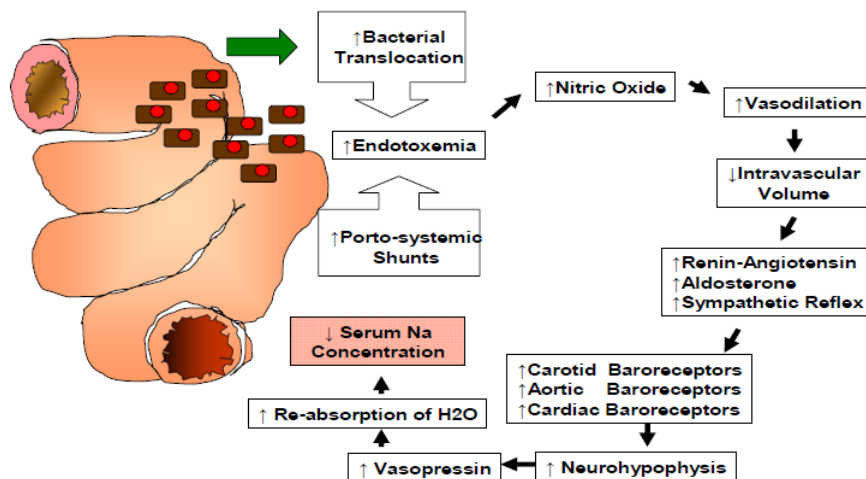


Abbildung 1: Pathophysiologie der Verdünnungshyponatriämie bei Patienten mit Leberzirrhose

Vasodilatation im Bereich des Splanchnicusgebiet und auch zur systemischen Gefäßerweiterung (4), was letztlich die Konsequenz hat, dass es durch das verringerte effektive Volumen zu einer RAAS Aktivierung und einer ADH Ausschüttung kommt. Verantwortlich für die erhöhte ADH Konzentration sind die Barorezeptoren des Aortenbogens und des Herzens, welche als Sensoren für den intravasalen Druck dienen (5). Das verstärkt freigesetzte ADH aus der Neurohypophyse stimuliert seinerseits den Einbau von Aquaporinen in die Sammelrohre der Niere, was eine erhöhte Rückresorption von Wasser zur Folge hat.

Diese beiden physiologischen Regelkreisläufe führen dazu, dass vermehrt Wasser rückresorbiert wird und somit zu einer sogenannten „Verdünnungshyponatriämie“ führt.

Dabei sei in diesem Zusammenhang unbedingt nochmals erwähnt, dass die symptomatische Hyponatriämie ein schwerwiegendes Krankheitsbild darstellt und die Mortalität bei intensivmedizinisch betreuten PatientInnen doppelt so hoch ist, wie bei jenen mit normalen Serumnatriumwerten.

1.1.6 Behandlung, Symptomatik und Komplikationen der Hyponatriämie

Bei der Behandlung von Hyponatriämien ist primär die Grunderkrankung zu therapieren. Sollte bereits ein chronisch erniedrigter Natriumwert vorliegen ist bei dessen Anhebung unbedingt zu beachten, dass dies nur langsam erfolgen darf. Es wird dabei empfohlen, das Serumnatrium nicht über 8-10mmol/L pro Tag anzuheben. Eine zu rasche Korrektur des Natriums und somit auch der Blutosmolarität hat nämlich zur Folge, dass das Blut relativ zum Gehirn hyperosmolar wird.

Da es bei chronischer Hyponatriämie dazu kommt, dass das Wasser durch die Blut - Hirn - Schranke in das Gehirn strömt, um die relative Hyperosmolarität auszugleichen, schwellen somit die Zellen und konsekutiv damit auch das Gehirn an. Dabei hat sich gezeigt, dass die Zunahme des Gehirnvolumens bis zu 40% betragen kann.

Allerdings hat das Gehirn auch Mechanismen entwickelt, um der osmotisch bedingten Schwellung entgegen wirken zu können. Es wird zum einen natriumreiche interstitielle Flüssigkeit in den Liquor verschoben, zum anderen kommt es innerhalb der nächsten 24 Stunden zum Ausstrom von Kalium. Andere organische und osmotisch wirksame Elektrolyte folgen später ebenfalls aus den Zellen.

Wird nun die Serumnatriumkonzentration zu schnell angehoben, kommt es durch die Hyperosmolarität und die konsekutive Hypoosmolarität des Gehirns dazu, dass die Zellen schrumpfen, wobei beobachtet wurde, dass bei diesem osmotischen Stress vor allem die Oligodendrozyten besonders vulnerabel sind. Mikroskopisch zeigen sich diese Läsionen durch eine Verminderte Anzahl an Oligodendrozyten und durch Schädigungen an den Axonen der basis pontis(6). Typischerweise zeigt sich die Demyelinisierung als hyperintense Läsion des pons in der T2 gewichteten Magnetresonanzuntersuchung (7).

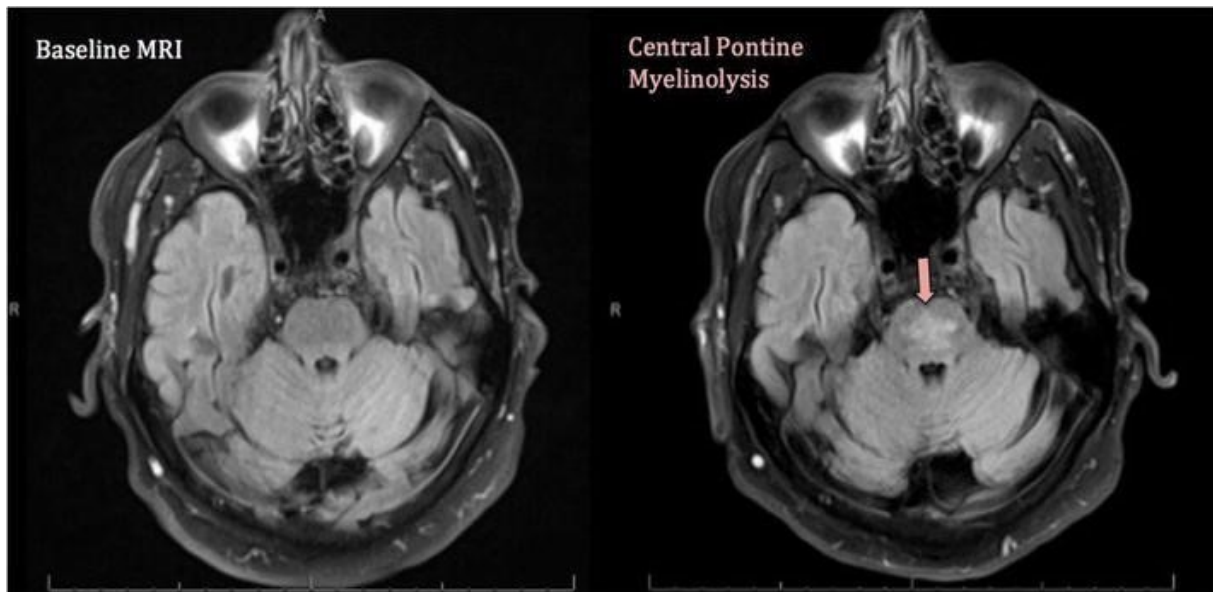


Abbildung 2 Zentrale Pontine Myelinolyse(8)

Dadurch wird Myelin im Gehirn geschädigt und es kommt zum Krankheitsbild der pontinen aber auch extrapontinen Myelinolyse, welche auch als osmotisch demyelinisierendes Syndrom bezeichnet wird. Die Symptome dieser Erkrankung können sich in einer Vielzahl von neurologischen Ausfällen zeigen und reichen von Sprech- und Schluckstörungen bis hin zu einer der schwerwiegendsten neurologischen Erkrankungen, dem „locked-in Syndrom“(9).

Von einem locked-in Syndrom spricht man bei PatientInnen, welche zwar bei vollem Bewusstsein sind, aber bis auf vertikale Augenbewegungen von einer Tetraplegie betroffen sind(10). Da jegliche motorische Bewegung unmöglich ist, ist auch die verbale Verständigung nicht möglich.

Das locked-in Syndrom kann in drei (11) unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden:

- *Klassisch*- Tetraplegie und Anarthrie bei erhaltenem Bewusstsein und vertikalen Augenbewegungen
- *Inkomplett*- wie die klassische Form, allerdings mit teilweise erhaltener bewusster Motorik
- *Total*- Vollständige Immobilität und Kommunikationsfähigkeit bei vollständig erhaltenem Bewusstsein

Als die größten Risikofaktoren für die Entwicklung einer zentralen pontinen Myelinolyse zählen schwere präoperative Hyponatriämie (Serumnatrium < 125mmol),

die Anhebung ΔNa zwischen prä- und postoperativ, hämorrhagische Blutungskomplikationen und hohe intraoperative Flüssigkeitszufuhr(12).

Die Flüssigkeitszufuhr präoperativ abzuschätzen, um somit die intraoperative Natriumzufuhr in kontrollierten Grenzen halten zu können, wäre zwar wünschenswert, ist allerdings nicht praktikabel, da Lebertransplantation Operationen sind, bei welchen man mit großen Flüssigkeits- und Gerinnungsstörungen zu rechnen hat. Die dadurch entstehende Notwendigkeit zur intraoperativen Verabreichung von Blutprodukten und Flüssigkeitssubstitution und somit auch der einhergehenden Veränderung des ΔNa , ist individuell abzuschätzen und daher auch nicht vor der Operation festzulegen. Zur Übersicht sind in Tabelle 4 die Natriumkonzentrationen und die Osmolarität einiger Flüssigkeiten exemplarisch dargestellt.

	Plasma (physiologisch)	Ringer Lsg	Ringer- Laktat	NaCl 0,9%	Elo Mel Iso
Na (mmol/L)	135-145	147,2	131	154	140
Osmolarität (mosmol/L)	280-300	309	278	308	302

Tabelle 1 Natriumkonzentration und Osmolarität (13) (14)

1.2 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist als ein chirurgisches Therapieverfahren für PatientInnen mit einer irreversibel geschädigten Leber. Sie gilt als etabliertes Verfahren, bei dem die erkrankte Leber entnommen und durch eine Spenderleber ersetzt wird. Die Vergabe der Spenderorgane wird in Österreich über Eurotransplant abgewickelt, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein immunologisch passendes Organ zu finden. Dabei kann unter anderem ein HLA matching durchgeführt werden. Dies ist eine Bestimmung von Proteinen welche sich auf der Oberfläche von Leukozyten befinden (Human Leukocyte Antigen). Allerdings konnte bei einer Studie (15) gezeigt werden, dass zwar die Zahl der akuten Abstoßungen bei PatientInnen mit mehr HLA Übereinstimmungen niedriger ist, die HLA Kompatibilitäten hingegen bei der Überlebensrate keinen Einfluss hatten.

Der Sitz der 1976 gegründeten Organisation Eurotransplant ist in Leiden, Niederlande. Zu den Mitgliedsstaaten neben Österreich gehören die Niederlande, Luxemburg, Deutschland, Belgien, Kroatien und Slowenien. Das aktuelle Bundesgesetz über die Transplantation von menschlichen Organen (16), sieht in Österreich eine sogenannte Widerspruchslösung vor. Anders als es zum Beispiel in Deutschland einer Zustimmung zur Organentnahme und somit dem Vorhandensein eines Organspendeausweises bedarf, muss sich in Österreich jede Person in das Widerspruchsregister eintragen, um eine Organentnahme zu verhindern. Weiters ist durch das Entnahmeteam sicherzustellen, dass ein Verstorbener vor Entnahme des Organs, nicht in dieses eingetragen ist.

Wird bei einer/einem PatientIn die Indikation zu einer Transplantation gestellt, werden die medizinisch relevanten Daten an Eurotransplant übermittelt und der Empfänger auf einer Warteliste gereiht. Um die Verteilung der Organe möglichst fair und gerecht zu machen, wird bei der Leberallokation der MELD Score verwendet. Ausgenommen davon sind nur die high urgent PatientInnen.

1.2.1 Indikation

Die Indikation zur Lebertransplantation ist individuell unterschiedlich und richtet sich nach Verlauf und Dynamik der Lebererkrankung. Generell kann in ein akutes und ein chronisches Leberversagen unterschieden werden, wobei sich bei der chronischen Erkrankung verschiedene Scores etabliert haben, welche eine ungefähre Aussage über den Schweregrad und die Prognose abschätzen lassen. Im Folgenden sind einige der gängigsten exemplarisch erwähnt.

In einem im Jahr 2016 erschienenen Artikel werden der Child und der MELD Score in Punkto prognostischer Wertigkeit verglichen. Dabei zeigt sich, dass keiner der beiden genannten Scores primär zu bevorzugen ist. (17)

MELD

Der MELD Score (Model for End-Stage Liver Disease) dient der Abschätzung der Mortalität innerhalb der nächsten drei Monate für PatientInnen auf der Warteliste und beurteilt die Schwere der Lebererkrankung(18).

Der Score wird aus folgenden Parametern erhoben und mit untenstehender Formel berechnet:

- INR
- Kreatinin (mg/dl)
- Bilirubin (mg/dl)

$$\text{MELD Score} = 10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

Es können beim MELD Score Werte zwischen 6 und 40 Punkte erreicht werden, wobei höhere Werte eine höhere Wahrscheinlichkeit angeben innerhalb der nächsten drei Monate ohne Transplantation zu sterben.

- >40 — 100%
- 30–39 — 83%
- 20–29 — 76%
- 10–19 — 27%
- <10 — 4%

Ergänzend kann zu den Parametern des MELD Scores, auch das Serumnatrium in die sogenannte NaMELD Formel einfließen, was zu einer genaueren Prognose, vor allem bei dynamischen Veränderungen des Krankheitsbildes führt (19).

- MELD-Na = MELD + 1.59 [135 - Na]
(Na min und max von 120 und 135 mmol/L)(20)

Weiters wurde bereits in einigen Studien beschrieben, dass es eine positive Korrelation zwischen Hyponatriämien und präoperativer Mortalität für PatientInnen gibt, die auf die Transplantationsoperation warten(21,22).

Child-Pugh-Score

Ebenfalls erwähnen möchte ich im Zusammenhang mit der Leberzirrhoseklassifizierung den Child-Pugh-Score. Dabei lässt sich anhand der Klassifizierung die Prognose der/des PatientIn abschätzen.

Tabelle 2 Child Pugh Score

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	< 2,0 < 34,208 34,208	2,0–3,0 34,208– 51,312	> 3,0 > 51,312	mg/dl (x 17,104 = µmol/l) µmol/l
Serum-Albumin	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8	g/dl
INR	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2	–
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig	–
hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I–II	Stadium III–IV	–

Punkte	Stadium	1-Jahres-Überlebensraten
5–6	Child A	Ca 100 %
7–9	Child B	Ca 80%
10–15	Child C	Ca 50 %

Tabelle 3 1 Jahres Überlebensraten

Zur Abschätzung der Prognose bei akutem Leberversagen kommen unter anderem die Kings College und die Clichy Kriterien zur Anwendung. Sie beurteilen die Überlebenswahrscheinlichkeit bei akutem Leberversagen ohne Transplantation. (23)

Mazzaferro (Milano) Kriterien

Diese Kriterien dienen der Abschätzung der 4 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei PatientInnen mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC). Es konnte gezeigt werden, dass bei dessen Einhaltung der Kriterien eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 75% und eine Rezidivfreiheit von 83% erreicht wird.(24)

- Tumorgröße < 5 cm oder
- 2-3 Tumore < 3 cm
- Keine Makroinvasion

Kings College Kriterien

Paracetamolinduziertes akutes Leberversagen

- Arterielle pH <7,3, unabhängig vom Grad der Enzephalopathie

Oder alle 3

- INR >6,5
- Krea>3,4 mg/dl
- Hepatische Enzephalopathie

Nicht Paracetamolinduziertes akutes Leberversagen

- INR < 6,5

Oder 3 aus 5

- Alter < 10 Jahre oder > 40 Jahre
- Ätiologie non A-E Hepatitis, Halothan, Idiosynkrasie
- Auftreten der Enzephalopathie > 7 Tage nach Beginn des Ikterus
- INR > 3,5
- Bilirubin > 17,4 mg/dl

Clichy Kriterien

Virales akutes Leberversagen

- Hepatische Enzephalopathie Grad II-IV

Und

- Faktor V < 30% bei PatientInnen über 30 Jahren
- Faktor V < 20 % bei PatientInnen unter 30 Jahren

1.2.2 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen

- Unkontrollierte systemische Infektionen (HIV nur wenn nichtausreichend kontrolliert)
- Sepsis
- Malignomerkrankung (außer HCC innerhalb der Mazzaferro-Kriterien)
- Extrahepatische Manifestation eines HCC
- Cholangiozelluläres Karzinom
- Fortgesetzter Alkohol- oder anderer Drogenabusus
- Schwere psychiatrische oder neurologische Erkrankung
- Ausgeprägte Hypoxie oder schwere pulmonale Hypertonie
- Inadäquate kardiale Funktion, fortgeschrittene KHK
- Non-Compliance
- Komplette Pfortaderthrombose

Relative Kontraindikationen

- Alter über 65 Jahre
- Malignomerkrankung (seit über 5 Jahren rezidivfrei)
- Inkomplette Pfortaderthrombose
- Indikation zu einer kombinierten Transplantation

1.2.3 Durchführung

Da die eigentliche Durchführung der Transplantationsoperation in verschiedenen Zentren und auch von Operateur zu Operateur zum Teil mit unterschiedlichen Methoden durchgeführt wird und die chirurgische Technik nicht Teil dieser Arbeit ist, soll dieser Abschnitt nur einen kurzen Einblick liefern und zielt keineswegs auf Vollständigkeit ab.

Sobald ein entsprechend passendes Organ über Eurotransplant alloziert wurde, wird bei der/dem MultiorganspenderIn die Entnahme der Spenderleber durchgeführt (Spenderoperation). Anschließend kann bei der/dem EmpfängerIn die Lebertransplantation durchgeführt werden.

1.2.4 Spenderoperation

Die Spenderhepatektomie beginnt im Anschluss an die Entnahme der Thoraxorgane und dem Darstellen der Gefäßversorgung und des Gallengangs. Danach wird mit der kalten Perfusion der Organe begonnen, welche durch die Aorta abdominalis durchgeführt wird. Zusätzlich werden die Organe mittels kalter Infusionslösung von außen gekühlt werden. Diese Maßnahmen dienen dazu, die Zellschädigung zu

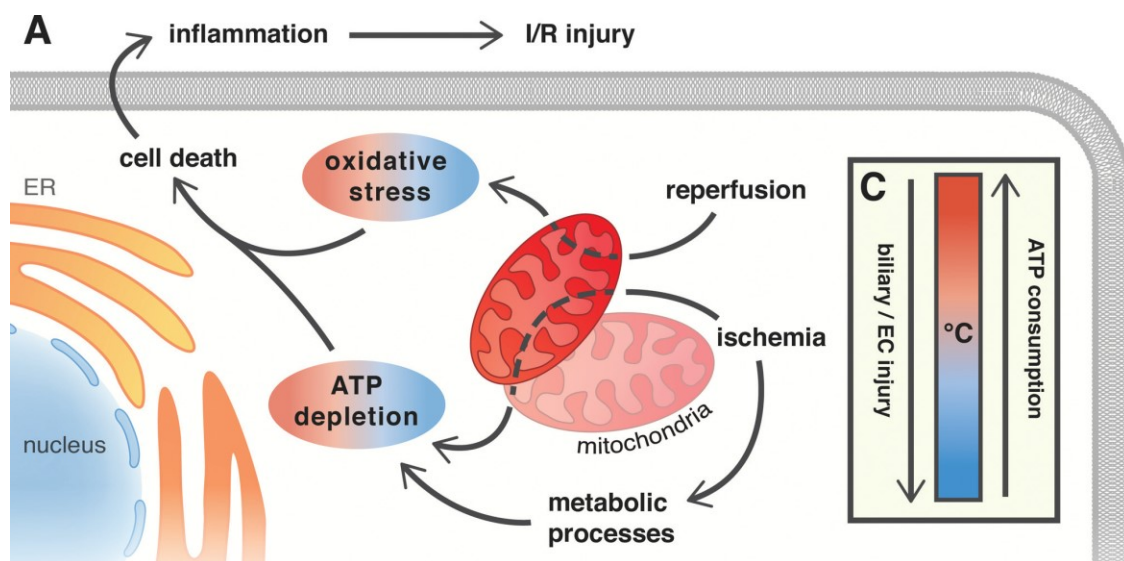


Abbildung 4 Temperaturabhängigkeit der Zellschädigung (25)

verringern. Die hypothermen Bedingungen führen zu einem verringerten Metabolismus der Zellen und Verbrauch von ATP(25). Diese Tatsache und die geringere Laktatproduktion haben einen zellprotektiven Effekt und wirken sich positiv auf das Transplantationsergebnis aus.

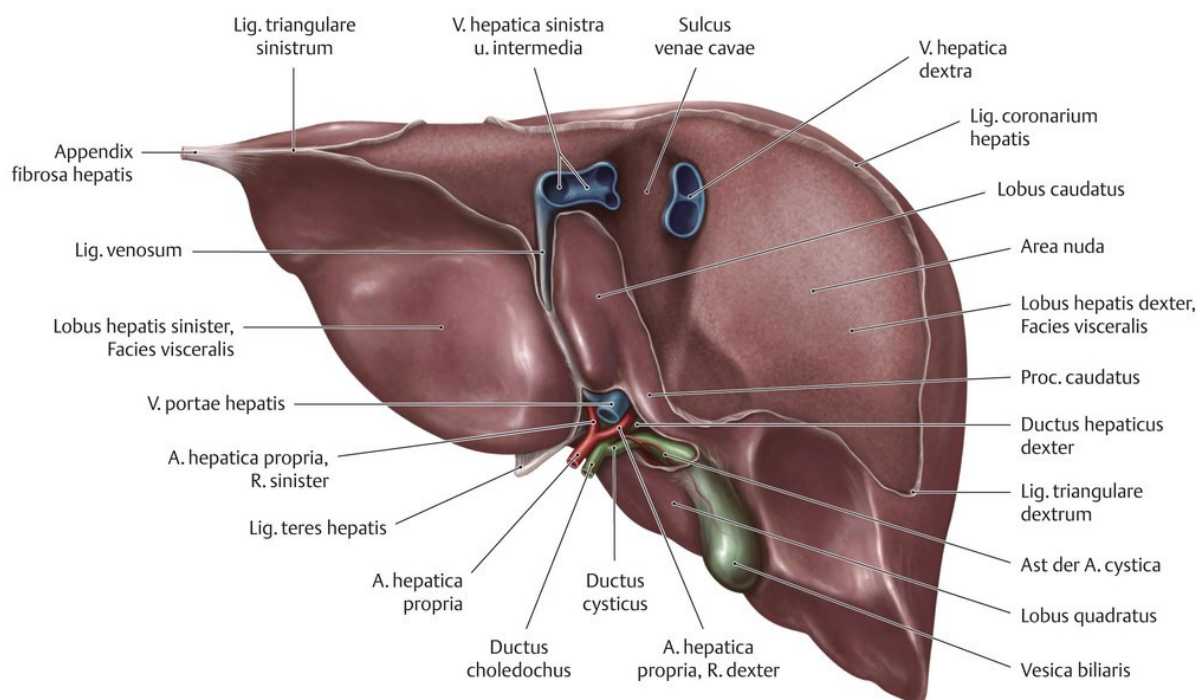
Im Anschluss werden die A. hepatica, Pfortader und der Gallengang, sowie die V.cava durchtrennt.

Am Ende der Entnahmeoperation wird das Organ in Beutel mit einer gekühlten Lösung gegeben und in einer Transportbox bei 4°C gelagert. Die Zeit der Ischämie wird dabei vom Zeitpunkt der Abklemmung der Aorta bis zum Zeitpunkt der Reperfusion gerechnet.

1.2.5 Empfängeroperation

Die Operation der/beim EmpfängerIn beginnt mit der Hepatektomie, bei welcher nach Laparotomie das erkrankte Organ entnommen wird. Im Anschluss an die Entnahme, wird das Spenderorgan in den rechten Oberbauch der/des EmpfängerIn implantiert und die Gefäßversorgung wiederhergestellt. Hierbei kommt in Graz die Piggy – Back - Technik zur Anwendung. Dabei wird zwischen Vena cava inferior (VCI) der/des EmpfängerIn und der des Spenders eine Anastomose angelegt – im Gegensatz dazu sind bei der Standardmethode 2 End-zu End Anastomosen der V.cava nötig. Mit der Piggy-Back-Technik kann das vollständiges Ausklemmen der V.cava und somit eine hämodynamisch kritische Situation oder ein Bypass vermieden werden. In weiterer Folge werden die Pfortader, die Arteria hepatica und der Gallengang End zu End anastomosiert.

Abbildung 5 Anatomie der Leber (26)



2 Methoden

2.1 Allgemein

Diese Arbeit soll den Zusammenhang von Hyponatriämien und dem Auftreten von neurologischen Ereignissen im Rahmen einer LTx analysieren. Zur Erhebung der Daten wurde ein Medocs Zugang angelegt, durch welchen die Einsicht in die patientenbezogenen medizinischen Daten der eingeschlossenen Personen möglich ist. Durch den Einschluss aller PatientInnen mit Lebertransplantation an der Medizinischen Universitätsklinik Graz, Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie im Zeitraum von 2004 bis 2016, ergab sich eine Fallzahl von 198. Die ursprünglich angenommene Fallzahl von 271 konnte nicht erreicht werden, da die Daten der PatientInnen, die vor 2004 behandelt wurden nicht mehr im System verfügbar und somit nicht explorierbar sind.

Für die Natriumwerte wurden jeweils der Wert unmittelbar vor der Operation (als präoperativer Wert bezeichnet) und die jeweiligen Werte der sieben postoperativen Tage (bei mehreren täglichen Messungen, wurde der chronologisch Erste des Tages gewählt) ausgewertet und in ein Excel Dokument übertragen. Die somit erhaltenen Datensätze enthalten folglich 8 Natriumwerte für jede/jeden PatientIn. Außerdem wurde in der Krankengeschichte nach neurologischen Konsilen gesucht und diese im Anschluss dokumentiert, unabhängig davon, ob die jeweilige neurologische Symptomatik direkt mit den Natriumwerten oder der Lebertransplantation in Korrelation gebracht werden konnte. Pathologien die nach den 14 postoperativen Tagen auftraten sind dabei nicht mehr berücksichtigt worden. Sollte eine neurologische Auffälligkeit bereits vor der Operation bestanden haben, wurde dies zwar ebenfalls dokumentiert, nicht aber in die Auswertung miteinbezogen.

Überdies wurden sowohl die ärztlichen als auch die pflegerischen Dekurse aufgearbeitet und nach Hinweisen auf die Entwicklung neurologischer Symptome durchsucht.

2.2 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS durchgeführt. Es kam eine deskriptive Datenanalyse zur Anwendung, was bedeutet, dass die erhobenen Daten in Tabellen und Graphiken anschaulich dargestellt werden. Dabei wurden zum einen metrische (Natriumwerte) und zum anderen kategorische (Neurokonsil Ja/Nein) Parameter verwendet. Für metrische Variablen wurde Standardabweichung, arithmetische Mittelwert, Median, Minimum und Maximum verwendet. Als metrische Werte bezeichnet man intervallskalierte Werte, welche sich numerisch mittels Zahlen darstellen lassen.

Für die kategorischen Parameter kamen die Häufigkeit und die Angaben in % zum Einsatz. Darüber hinaus kam zur Darstellung des Zusammenhangs von Hyponatriämie und dem Auftreten von Neurokonsilen eine Analyse mittels logistischer Regression zur Anwendung.

3 Ergebnisse

3.1 Statistische Auswertung

3.1.1 Altersverteilung

Insgesamt wurden 198 PatientInnen im Zeitraum von 2004 bis 2016 in die Auswertung eingeschlossen. Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Lebertransplantation beträgt 55,11 Jahre. Der jüngste Patient, der lebertransplantiert wurde, war 15 Jahre alt, der Älteste war 74.

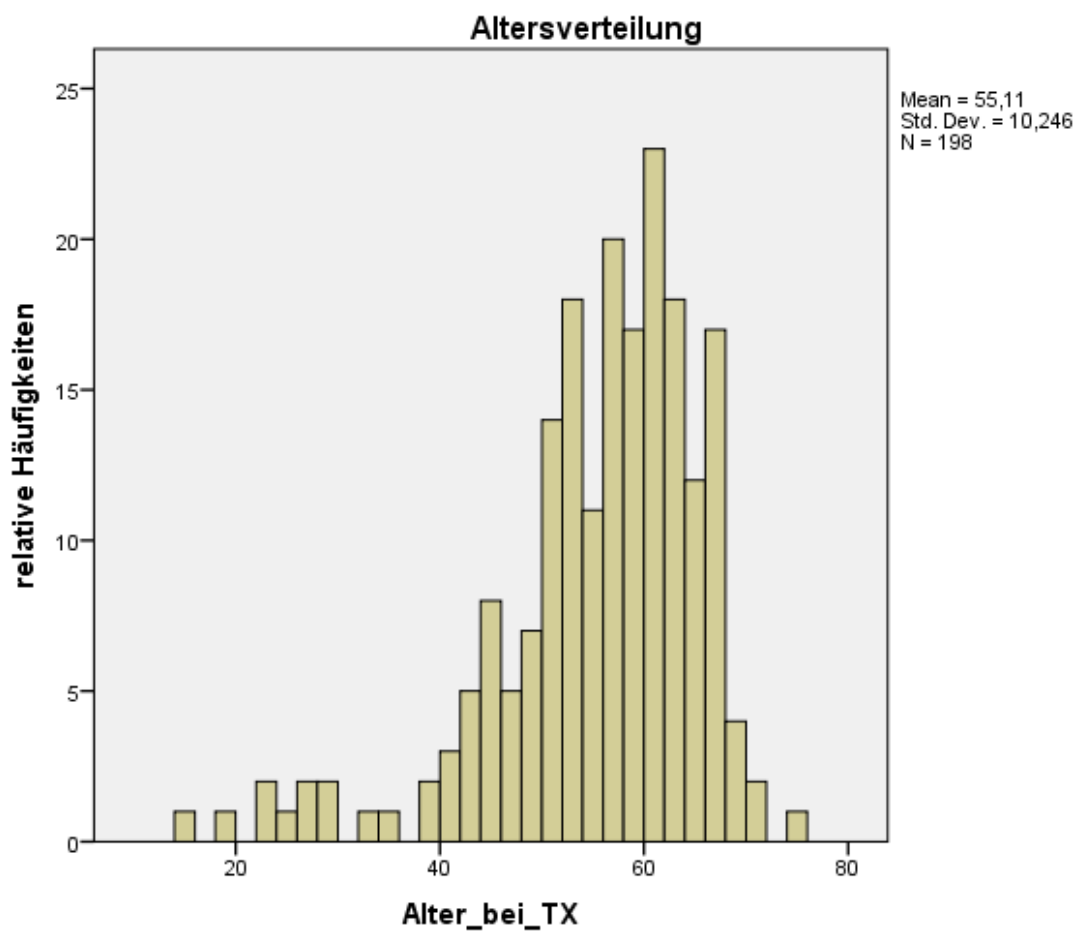


Abbildung 6 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

3.1.2 Neurokonsil innerhalb von 14 Tagen – deskriptive Statistik

Von 198 untersuchten Patientenakten wurden bei 12 PatientInnen Neurokonsile innerhalb von 14 Tagen postoperativ angesucht. Dies entspricht insgesamt einer Anzahl von 6,1% aller PatientInnen im untersuchten Zeitfenster. Es wurde dabei nicht auf die Indikationsstellung Rücksicht genommen, sondern nur auf das Vorhandensein eines Konsils in der Patientenkurve. Indikationen oder fachärztliche Diagnosen blieben dabei ebenfalls unberücksichtigt.

Neurokonsil bis 2 wochen postoperativ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
nein	186	93,9	93,9	93,9
ja	12	6,1	6,1	100,0
Total	198	100,0	100,0	

3.1.3 Anzahl der Hyponatriämien vor der OP – deskriptive Statistik

Bei der Anzahl der Hyponatriämien, hier definiert als Serumnatriumwerte < 130 mmol/L, konnten bei insgesamt 16 von 198 PatientInnen solche dokumentiert werden, das ergibt 8,1%. Der Zeitpunkt der Dokumentation dieses Wertes ist abhängig vom Zeitpunkt der Transplantationsoperation an diesem Tag und ist immer der chronologisch Erste.

Hyponatriämie (<130) vor der OP

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	keine Hyponatriämie	182	91,9	91,9	91,9
	Hyponatriämie	16	8,1	8,1	100,0
	Total	198	100,0	100,0	

3.1.4 Hyponatriämie direkt nach OP – deskriptive Statistik

Als erster postoperativer Wert wurde der erste Tageswert des Tages nach der Operation definiert. Dabei war es bei 4 PatientInnen nicht möglich, Natriumwerte zu erheben. Bei 3 von den verbliebenen 194 PatientInnen konnte eine Hyponatriämie (< 130 mmol/L) aufgezeichnet werden. Somit konnte festgestellt werden, dass bei lediglich 1,5% der Testpopulation eine Hyponatriämie am ersten postoperativen Tag zu verzeichnen ist. Im Umkehrschluss ist festzuhalten, dass bei 98,5% aller PatientInnen (PatientInnen mit fehlenden Werten herausgerechnet) die Serumnatriumwerte nicht deutlich erniedrigt waren.

Hyponatriämie (<130) 1.Testzeitpunkt nach OP

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	keine Hyponatriämie	191	96,5	98,5	98,5
	Hyponatriämie	3	1,5	1,5	100,0
	Total	194	98,0	100,0	
Missing	System	4	2,0		
Total		198	100,0		

3.1.5 Die Veränderung der Natriumwerte – deskriptive Statistik

Die Untersuchung der Anhebung des Serumnatriumwertes, welcher insbesondere im Zusammenhang mit der Entwicklung einer zentralen pontinen Myelinolyse Erwähnung findet, hat ergeben, dass im Durchschnitt die Natriumwerte im Zuge der Operation um 4,2 mmol/L angehoben werden. Zur Berechnung wurden die Werte präoperativen und der erste postoperative Natriumwert herangezogen und ein ΔNa berechnet.

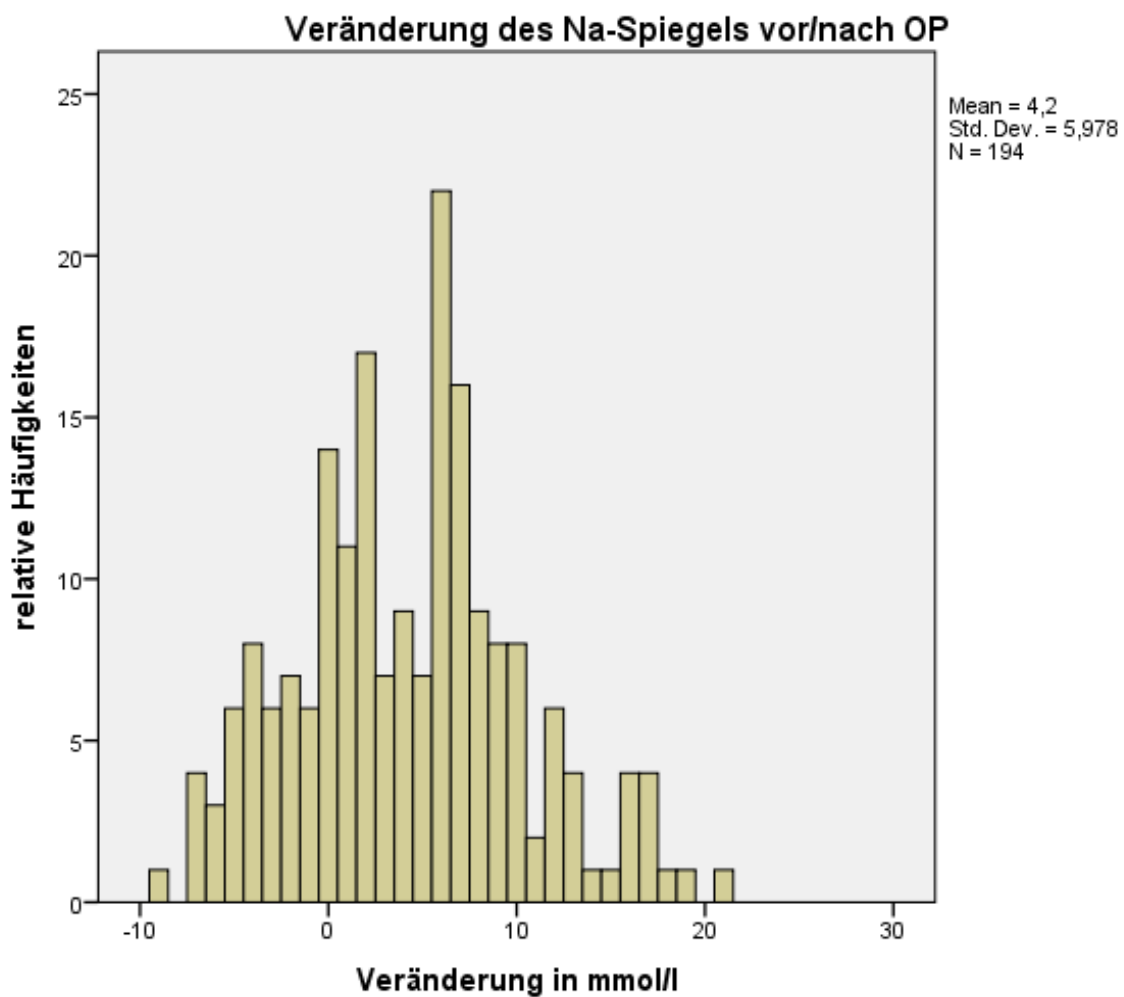


Abbildung 7 Veränderung des Natriumspiegels vor/nach der Operation

3.1.6 Veränderung Na größer gleich 10 – deskriptive Statistik

Die Anhebung des Natriums (ΔNa) um 10 mmol/L oder mehr hat sich mit einer Häufigkeit von 33 gezeigt, wobei an dieser Stelle zu erwähnen ist, dass die Gesamtzahl, durch die 4 fehlenden Messungen zum Zeitpunkt 1. postoperativer Tag, 194 beträgt. Somit konnte festgestellt werden, dass zwischen der präoperativen und der postoperativen Messung am ersten Tag, eine Anhebung des Serumnatriumwertes um 10mmol/L bei insgesamt 16,7 % der PatientInnen stattfand.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	kleiner 10	161	81,3	83,0	83,0
	größergleich10	33	16,7	17,0	100,0
	Total	194	98,0	100,0	
Missing	System	4	2,0		
	Total	198	100,0		

3.1.7 Kreuztabelle Neurokonsil bis 2 Wochen/Veränderung Na größer gleich 10 mmol/L

Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zwischen der intraoperativen Natriumanhebung und des Ansuchens um ein neurologisches Konsil, wurde eine Kreuztabelle angelegt. Dabei wird ersichtlich, dass bei lediglich 4 PatientInnen ein Konsil beantragt wurde, die gleichzeitig einen Anstieg des Natriums größer gleich 10mmol/L verzeichneten.

Neurokonsil bis 2 Wochen postoperativ * Veränderung Na größer gleich 10

Crosstabulation

Count

		Veränderung Na größer gleich 10		Total
		kleiner 10	größergleich10	
neurokonsil bis 2 wochen	nein	153	29	182
postoperativ	ja	8	4	12
Total		161	33	194

3.1.8 Chi-Quadrat - Neurokonsil bis 2 Wochen/Veränderung Na größergleich 10 mmol/L

Zur Darstellung der Signifikanz wurden weiters ein Fisher's Exact Test durchgeführt, welcher die Korrelation zwischen der Anzahl der Neurokonsile, die in einem Zeitraum bis 2 Wochen postoperativ erstellt wurden und der Anhebung des Serumnatriums um größergleich 10 mmol/L angibt. Die Auswertung zeigt allerdings, dass es zu keiner signifikanten Zunahme der Neurokonsile ($p=0,126$) gekommen ist.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,414 ^a	1	,120		
Continuity Correction ^b	1,339	1	,247		
Likelihood Ratio	2,030	1	,154		
Fisher's Exact Test				,126	,126
Linear-by-Linear Association	2,402	1	,121		
N of Valid Cases	194				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,04.

b. Computed only for a 2x2 table

3.1.9 Chi-Quadrat Neurokonsil bis 2 Wochen/Hyponatriämie vor OP

Weitere statistische Datenauswertungen konnten zeigen, dass präoperative Hyponatriämie ebenfalls zu keinem signifikanten Anstieg ($=0,251$) der Neurokonsile geführt hat.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,268 ^a	1	,260		
Continuity Correction ^b	,336	1	,562		
Likelihood Ratio	1,013	1	,314		
Fisher's Exact Test				,251	,251
Linear-by-Linear Association	1,261	1	,261		
N of Valid Cases	198				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,97.

b. Computed only for a 2x2 table

3.1.10 Chi-Quadrat Neurokonsil bis 2 Wochen/Hyponatriämie nach der OP

Zusätzlich wurde auch noch die Korrelation zwischen postoperativer Hyponatriämie und der Zahl der Neurokonsile untersucht. Da es allerdings bei lediglich 3 Fällen postoperativer Hyponatriämie kam, konnte keine signifikante Korrelation ($p=1,0$) gezeigt werden.

neurokonsil bis 2 wochen postoperativ * Hyponatriämie (<130) 1.Testzeitpunkt nach OP Crosstabulation

Count		Hyponatriämie (<130) 1.Testzeitpunkt nach OP		Total
		keine Hyponatriämie	Hyponatriämie	
neurokonsil bis 2 wochen postoperativ	nein ja	179 12	3 0	182 12
Total		191	3	194

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,201 ^a	1	,654		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,386	1	,534		
Fisher's Exact Test				1,000	,825
Linear-by-Linear Association	,200	1	,655		
N of Valid Cases	194				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,19.

b. Computed only for a 2x2 table

3.2 Zentrale pontine Myelinolyse – Kasuistik

Die zentrale pontine Myelinolyse wird in der Literatur als eine der wesentlichen Komplikationen bei Hyponatriämie und anschließender Anhebung des Serumnatriumwertes angegeben. Es wird dabei die Inzidenz nicht klar angegeben, allerdings hat eine Studie gezeigt, dass bei 15 von 3000 Gehirnen, die postmortem untersucht wurden, eine asymptotische zentrale pontine Myelinolyse gefunden wurde(27). Bei anderen Studien konnten Inzidenzen von 0,5 bis 2% gezeigt werden(28) (29) (30).

Bei der Auswertung und Erhebung der Patientendaten konnte ebenfalls ein Fall dokumentiert werden. Zwar zeigt sich in der statistischen Auswertung der gesamten Patientendaten keine signifikante Korrelation zwischen präoperativer Hyponatrimämie und dem Auftreten von neurologischen Ereignissen, allerdings scheint in diesem konkreten Fall ein Zusammenhang, bei einem ΔNa von 12 mmol/L, nicht von der Hand zu weisen zu sein. Die Inzidenz für das Auftreten einer zentralen pontinen Myelinolyse in der untersuchten Population beträgt bei einem von 198 Fällen folglich 0,5% und entspricht somit jener, die auch bei Yun et al. (31) beschrieben wird.

Im Folgenden sind die Natriumwerte des Patienten in Tabelle 4 dargestellt, bei dem es zum Auftreten der zentralen pontinen Myelinolyse gekommen war.

Tage	Prä OP	1. post Op	2. post Op	3. post Op	4. post Op	5. post Op	6. post Op	7. post Op
Na in mmol/L	126	138	137	132	133	133	135	134

Tabelle 4 Natriumwerte im Verlauf

3.3 Literaturreview

Ein klarer Zusammenhang bezüglich der Hyponatriämie und der irreversiblen Leberschädigung, bei PatientInnen, die auf ein passendes Spenderorgan warten, geht aus allen Artikeln hervor. Die Inzidenzen dazu weichen allerdings etwas ab und werden bei Wang et al. (32) mit 24,4% angegeben, während bei Hudcova et al. (33) die präoperative Hyponatriämie mit 10,3% angegeben wird. Im Vergleich dazu konnte bei dieser Arbeit eine Inzidenz der Hyponatriämie (<130mmol/L) evaluiert werden.

Teilweise kontrovers wird über die Korrelation der Mortalität bei präoperativer Hyponatriämie geschrieben. Während bei Yun et al. (31) keine erhöhte Mortalität nach 30 Tagen gezeigt werden konnte und bei Cimen et al. (34) der Zusammenhang in Bezug auf die Mortalität unklar bleibt, schreiben Hudcova et al. (33) das eine präoperative Hyponatriämie sowohl mit einer erhöhten Mortalität als auch einer erhöhten Komplikationsrate vergesellschaftet ist, allerdings stellen die Autoren auch fest, dass die Mortalität durch ein ΔNa nicht negativ beeinflusst wird.

Bei den Inzidenzen der zentralen pontinen Myelinolyse konnte bei Yun et al. (31) 0,5% festgestellt werden, was auch der bei dieser Arbeit entspricht, allerdings sind 40% der PatientInnen die eine CPM entwickelt haben innerhalb von 3 Monaten nach der Transplantation verstorben, was hier nicht verifiziert wurde.

Cimen et al. (34) gibt an eine Inzidenz von 0,88% für die Entwicklung einer CPM bei präoperativer Hyponatriämie zu haben und bei Živković et al. (30) wird von 1-2% gesprochen, die sich innerhalb von 48 Stunden nach der Operation aufgrund von Flüssigkeitsshifts ausbildet. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die tatsächliche Inzidenz im geringen einstelligen Prozentbereich anzusiedeln ist, wobei der Zusammenhang mit einer Hyponatriämie als essentiell bezeichnet werden kann und somit davon auszugehen ist, dass eine verminderte Serumnatriumkonzentration vor der Operation, als suboptimale Ausgangssituation bezeichnet werden kann.

Da im Zusammenhang mit Leberzirrhose und Hyponatriämie von einer Verdünnungshyponatriämie – ein geringer Teil wird auch durch Diuretika verursacht – gesprochen werden kann, scheint es sinnvoll zu sein, präoperatives Volumenmanagement zu betreiben. Hierbei kommt Flüssigkeitsrestriktion (1-1,5L/d) und die Reduktion der Diuretika zur Anwendung. Ebenfalls kann an die parenterale

Gabe von Albumin oder Natriumbicarbonat gedacht werden, wobei letzteres problematisch wegen seiner hohen Natriumkonzentration gesehen wird (34).

Vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung liefern eine Substanzklasse, deren Langzeitergebnisse noch ausständig sind. Vaptane sind Medikamente welche als Vasopressin Rezeptor Antagonisten wirken. Diese wirken an den V2 Rezeptoren der Niere und blockieren die Wirkung von ADH, was somit in weiterer Folge eine Reduktion des Aquaporineinbaus in die Sammelrohre bewirkt und konsekutiv zu einer verstärkten Ausscheidung von freiem Wasser und zu einer Verbesserung der Hyponatriämie führt(35) (36).

Alles in Allem geht aus der vorhandenen Literatur hervor, dass schwere Hyponatriämien im Zusammenhang mit einer erhöhten Komplikationsrate vergesellschaftet sind und diese auch idealerweise präoperativ ausgeglichen werden sollten. Allerdings wird dazu keine einheitliche Vorgehensweise definiert.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Bei dieser Arbeit ging es um die Fragestellung inwiefern die präoperative Hyponatriämie das Outcome hinsichtlich der neurologischen Komplikationen beeinflusst. Weiters wurde auch untersucht, ob die intraoperative Anhebung des Natriumspiegels negative neurologische Auswirkung hat auf die PatientInnen hat.

Als nominalskalierten Parameter für die neurologische Komplikationsrate wurde in dieser Arbeit ein Ansuchen um ein Konsil definiert, unabhängig davon, welche Indikation es dafür gab, oder ob schlussendlich eine neurologische Erkrankung tatsächlich durch den Facharzt diagnostiziert wurde. Zusätzlich wurden die Natriumwerte der PatientInnen an 7 postoperativen und dem Tag der Operation dokumentiert. Mit diesen Daten wurde mittels statistischer Rechenverfahren und anschaulicher Grafiken versucht die gesammelten Daten zusammenzufassen und in Zusammenhang zu bringen.

Alles in Allem konnte anhand der erhobenen Daten und der statistischen Auswertung keine signifikante Korrelation ($p=0,251$) zwischen präoperativer Hyponatirämie und dem Auftreten von neurologischen Komplikationen festgestellt werden. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang ($p=0,126$) zwischen der intraoperativen Zufuhr von Natrium und der Anzahl der Neurokonsile gefunden werden. Somit konnte kein negativer Einfluss, hinsichtlich der neurologischen Komplikationen, auf das Outcome der PatientInnen gezeigt werden. Der Richtwert des zur Berechnung herangezogenen Δ Na Wertes, welcher die intraoperative Natriumanhebung darstellt, wurde dabei mit 10mmol/L definiert.

4.2 Conclusio

Abschließend sei allerdings noch erwähnt, dass die Wahl des Kriteriums Neurokonsil ja/nein zwar eine Variable ist, welche einfach zu erheben und auszuwerten ist, aber der es vermutlich auch an präziser Aussagekraft fehlt. Sie mag zwar einen groben Überblick über die Zahl der angeforderten Konsile geben, allerdings kann sie nicht als normierte generelle Größe angenommen werden, da wohl eher subjektive Kriterien der/des behandelnden Ärztin/Arztes darüber entscheiden, ob ein solches angesucht wird, oder eben nicht. So kann es durchaus vorkommen, dass eine/ein Ärztin/Arzt bei z.B. einem Krampfanfall um ein neurologisches Konsil ansucht, ein anderer aber in diesem Fall nicht.

Die alleineige Dokumentation neurologischer Auffälligkeiten und Symptome wäre in diesem Zusammenhang vermutlich aussagekräftiger, wenn auch ungleich aufwändiger oder retrospektiv nicht ausreichend zu erheben, da diesbezügliche Symptome sowohl in pflegerischen, als auch ärztlichen Dekursen sehr uneinheitlich dokumentiert sind. Standardisierte Dokumentation des neurologischen Zustandes wäre deshalb wünschenswert und hinsichtlich zukünftiger Studien empfehlenswert.

4.3 Ausblick

Hinsichtlich zukünftiger Operationen kann anhand der Auswertung dieser Daten, eine präoperative Hyponatriämie nicht als Kontraindikation für eine Lebertransplantation gesehen werden. Es hat sich zum einen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und neurologischen Komplikationen darstellen lassen, zum anderen hat die Anhebung des Serumnatriums um 10mmol/L, keinen negativen Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome darstellt. Zwar wäre es wünschenswert, PatientInnen die auf der Warteliste stehen präoperativ so zu behandeln, dass sie zur Operation mit normonatriämen Werten kommen, allerdings ist auf Grund fehlender Evidenzen noch keine Behandlungsstrategie entwickelt worden, die es möglich macht diese komplexe Problematik in den Griff zu bekommen.

Ebenfalls erscheint es mir schwierig, bei PatientInnen mit chronischer Hyponatriämie, wie es bei vielen leberkranken PatientInnen evaluiert wurde, ein vernünftiges Behandlungskonzept zu entwickeln, da der Zeitpunkt der Verfügbarkeit eines

passenden Spenderorgans nicht vorhergesagt werden kann und somit die PatientInnen auch nicht zur präoperativen Einstellung des Natriumwertes im klinischen Bereich zur Verfügung stehen. Dies hat zur Folge, dass die PatientInnen bei Verfügbarkeit eines geeigneten Organs oftmals hyponatriäm am, oder kurz vor dem Operationstag stationär aufgenommen werden und ein adäquater Ausgleich in dieser kurzen Zeit nicht mehr möglich ist.

Zielführend kann diese Problematik weder peri- noch postoperativ gelöst werden, sondern sollte idealerweise schon engmaschig, in der Wartezeit auf das passende Spenderorgan, observiert und eingestellt werden.

Das wichtigste Ergebnis aus dieser Studie für den klinischen Alltag ist der Hinweis, dass eine Hyponatriämie nicht als Kontraindikation für die geplante Lebertransplantation angesehen werden muss und ein alloziertes Organ dem Empfänger transplantiert werden kann.

5 Referenzen

1. Herold G, Herausgeber. Innere Medizin 2016: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverlag; 2016. 1004 S.
2. Abdulla W. Interdisziplinäre Intensivmedizin. Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2011. 1110 S.
3. Scheuter C, Rutishauser J. Hyponatriämie. Ther Umsch. Juni 2011;68(6):327–36.
4. Hackworth WA, Heuman DM, Sanyal AJ, Fisher RA, Sterling RK, Luketic VA, u. a. Effect of hyponatraemia on outcomes following orthotopic liver transplantation. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. August 2009;29(7):1071–7.
5. Londoño M-C, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurà P, Mas A, u. a. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. Gastroenterology. April 2006;130(4):1135–43.
6. SANTOSH C. Locked-in syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. September 2001;71(Suppl 1):i2.
7. Zivković S. Neuroimaging and neurologic complications after organ transplantation. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. April 2007;17(2):110–23.
8. Hossain T, Ghazipura M, Reddy V, Rivera PJ, Mukherjee V. Desmopressin-Induced Severe Hyponatremia with Central Pontine Myelinolysis: A Case Report. Drug Saf - Case Rep [Internet]. 25. April 2018 [zitiert 1. Juli 2018];5. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5918148/>
9. Central Pontine Myelinolysis Information Page | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [zitiert 16. Juni 2017]. Verfügbar unter: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Central-Pontine-Myelinolysis-Information-Page>
10. Berlit P. Klinische Neurologie. Springer Science & Business Media; 2005. 1434 S.
11. Bauer G, Gerstenbrand F, Rimpl E. Varieties of the locked-in syndrome. J Neurol. August 1979;221(2):77–91.
12. Crismale JF, Meliambro KA, DeMaria S, Bronster DB, Florman S, Schiano TD. Prevention of the Osmotic Demyelination Syndrome After Liver Transplantation: A Multidisciplinary Perspective. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. Oktober 2017;17(10):2537–45.

13. Arzneyspezialitätenregister [Internet]. [zitiert 8. Juli 2018]. Verfügbar unter: https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=88304614883563205&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=1aqlbkao2c_4
14. Hartig W, Adolph M, Herausgeber. Ernährungs- und Infusionstherapie: Standards für Klinik, Intensivstation und Ambulanz ; 232 Tabellen. 8., vollst. neu überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2004. 791 S.
15. Impact of human leukocyte antigen matching in liver transplantation. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 12. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544885>
16. RIS - Organtransplantationsgesetz - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 21.11.2017 [Internet]. [zitiert 21. November 2017]. Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20008119>
17. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 3. März 2016 [zitiert 16. April 2018];95(8). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779019/>
18. MELD | Eurotransplant [Internet]. [zitiert 21. November 2017]. Verfügbar unter: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=public_meld
19. He W, Hu J, Tong J, Liu F, Wang H. [Comparison of MELD-Na versus MELDNa in the prediction of short-term prognosis for acute-on-chronic hepatitis B liver failure]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 10. Mai 2011;91(17):1173–7.
20. Wong VW-S, Chim AM-L, Wong GL-H, Sung JJ-Y, Chan HL-Y. Performance of the new MELD-Na score in predicting 3-month and 1-year mortality in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. September 2007;13(9):1228–35.
21. Ruf Andres E., Kremers Walter K., Chavez Lila L., Descalzi Valeria I., Podesta Luis G., Villamil Federico G. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 17. Februar 2005;11(3):336–43.
22. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death - Heuman - 2004 - *Hepatology* - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 2. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840400409>
23. UniversitätsKlinikum Heidelberg: HU Kriterien [Internet]. [zitiert 19. April 2018]. Verfügbar unter: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/HU-Kriterien.114042.0.html>
24. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, u. a. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 14. März 1996;334(11):693–700.

25. Golen RF van, Reiniers MJ, Gulik TM van, Heger M. Organ cooling in liver transplantation and resection: How low should we go? *Hepatology*. 61(1):395–9.
26. Communications E. Peritonealbezug der Leber [Internet]. [zitiert 2. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00035/4-6790>.
27. Newell KL, Kleinschmidt-DeMasters BK. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis. *J Neurol Sci*. Oktober 1996;142(1–2):134–9.
28. Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology*. 11. November 2003;61(9):1174–8.
29. Kim B-S, Lee S-G, Hwang S, Park K-M, Kim K-H, Ahn C-S, u. a. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant*. August 2007;21(4):544–7.
30. Živković SA. Neurologic complications after liver transplantation. *World J Hepatol*. 27. August 2013;5(8):409–16.
31. Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, u. a. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatol Baltim Md*. Mai 2009;49(5):1610–5.
32. Wang P, Huang G, Tam N, Wu C, Fu S, Hughes BP, u. a. Influence of preoperative sodium concentration on outcome of patients with hepatitis B virus cirrhosis after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Oktober 2016;28(10):1210–5.
33. Hudcova J, Ruthazer R, Bonney I, Schumann R. Sodium homeostasis during liver transplantation and correlation with outcomes. *Anesth Analg*. Dezember 2014;119(6):1420–8.
34. Cimen S, Guler S, Ayloo S, Molinari M. Implications of Hyponatremia in Liver Transplantation. *J Clin Med*. 29. Dezember 2014;4(1):66–74.
35. O’Leary JG, Davis GL. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. Oktober 2009;15(10):1325–9.
36. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatol Baltim Md*. September 2008;48(3):1002–10.