

Diplomarbeit

**Einfluss von Sarkopenie auf das Outcome nach
Lebertransplantation**

eingereicht von

Hemma Mayr

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie

Fachbereich für Allgemein-, Viszeral- und

Transplantationschirurgie

unter der Anleitung von PD Dr.ⁱⁿ Daniela Kniepeiss

und Dr.ⁱⁿ med .univ. Sophie Janout

Graz, 28.01.2019

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.

Graz, am 28.01.2019

Hemma Mayr eh

Danksagungen

Als erstes möchte ich mich bei meiner Betreuerin PD. Dr.ⁱⁿ Daniela Kniepeiss bedanken. Danke für den Einblick in das wissenschaftliche Arbeiten und die kompetente Betreuung und Unterstützung im gesamten Prozess.

Ein besonderer Dank geht an meine zweite Betreuerin Dr.ⁱⁿ med. univ. Sophie Janout, die mich nicht nur fachlich bei all meinen Fragen unterstützt hat, sondern mir auch freundschaftlich zur Seite stand.

Mein großer Dank geht an meine ganze Familie, die mir dieses Studium ermöglicht und mich auf diesem Weg bedingungslos unterstützt hat. Danke an meine Eltern, meine Mutter Sylvia, die an mich geglaubt und mich bestärkt hat, wo immer sie konnte und mir bei der Korrektur der Arbeit eine große Hilfe war und meinen Vater Herbert, dessen guten Ratschläge immer bei mir sind. Danke an meine Geschwister Kordula und Ingo, die mir im Leben zur Seite stehen und immer für mich da sind.

Danke Dietmar und Astrid, Clara und Corbinian für die herzliche Aufnahme in eure Familie. Danke Max für deine Geduld und tatkräftige Unterstützung.

Ein großes Dankeschön geht an meine Freunde, die mir viele kostbare Momente geschenkt haben und die Studienzeit so einmalig gemacht haben.

Zusammenfassung

HINTERGRUND: Eine Abnahme der Skelettmuskelmasse, auch bekannt als Sarkopenie ist ein Syndrom, welches vor allem die ältere Bevölkerung betrifft. Ein vermehrtes Auftreten einer Sarkopenie konnte auch bei chronischen Erkrankungen, wie Leberzirrhose, der häufigsten Indikation für eine Lebertransplantation, beobachtet werden. Die Sarkopenie ist mit einigen negativen Einflüssen und einer erhöhten Mortalität im Allgemeinen und auch nach Operationen, assoziiert. Dennoch fand sie in der Praxis bisher kaum Beachtung. Ein prädiktiver Parameter für das Outcome einer Lebertransplantation, welcher den nutritiven Status der Patientinnen und Patienten erfasst wurde bisher nicht definiert. Als Ziel dieser Studie wurde deshalb Sarkopenie als Prädiktor für das Outcome nach Lebertransplantation evaluiert.

MATERIAL UND METHODEN: In diese retrospektive Studie wurden 132 Patientinnen und Patienten, die an der klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie in Graz zwischen 01.01.2008 und 03.08.2017 lebertransplantiert wurden, eingeschlossen. Die Definition der Sarkopenie erfolgte anhand von CT-Bildern auf der Höhe des dritten Lendenwirbels. Geschlechterspezifische Grenzwerte für eine erniedrigte Skelettmuskulatur in Abhängigkeit der Größe der Patientinnen und Patienten waren gegeben ($\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen, $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer). Als Parameter für das Outcome nach Lebertransplantation wurden die 30-Tage-Mortalität, das 1-Jahres-Überleben, das 5-Jahres-Überleben, die Früh- und Spät komplikationen klassifiziert nach Clavien-Dindo, die Länge des Krankenhausaufenthaltes postoperativ und der Liegedauer auf der Intensivstation herangezogen.

ERGEBNISSE: Es zeigte sich eine statistisch signifikante ($p=0,019$) Abnahme des 1-Jahres-Überleben bei Patientinnen und Patienten mit einer Sarkopenie. Weiters wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen dem Geschlecht und der Sarkopenie beobachtet. Es wiesen mehr Männer als Frauen eine Sarkopenie auf. Die postoperative Liegedauer auf der Intensivstation stieg bei sarkopenen Individuen signifikant ($p=0,037$) an. Bezüglich der 30-Tage-Mortalität, des 5-Jahres-Überleben, der Früh- und Spät komplikationen und der Länge des Krankenhausaufenthaltes postoperativ und der Sarkopenie, wurde keine Signifikanz gefunden.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Sarkopenie ein Prädiktor für die Morbidität und die Mortalität nach Lebertransplantation ist.

Abstract

BACKGROUND: The decrease of skeletal muscle mass also known as sarcopenia, is a syndrome associated with adverse outcomes and a higher risk of mortality for patients undergoing surgery. A higher prevalence of sarcopenia is described in liver transplant candidates. In this study we analyzed the prevalence and the impact of sarcopenia on the outcome after liver transplantation.

MATERIAL AND METHODS: Between 2008 and 2017, 132 patients, undergoing liver transplantation at the University Hospital of Graz were included to this retrospective study. Sarcopenia was evaluated by measuring muscle mass through CT scans at third lumbar vertebra. This area highly correlates with the whole body skeletal muscle mass. Therefore, gender specific cut-points were given ($\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for women, $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for men). As parameters for the outcome following liver transplantation 30-days-mortality, 1-year-survival, 5-year-survival, early and late complications according to the Clavien-Dindo score, the length of ICU-stay and postoperative hospital stay were analyzed.

RESULTS: A statistically significant ($p=0,019$) decrease in the 1-year-survival of sarcopenic patients was found. The length of ICU stay showed a statistically significant ($p=0,037$) increase in patients with sarcopenia. Furthermore a gender specific significant result ($p= 0,003$) was observed. In male individuals, sarcopenia was more likely to occur. Sarcopenia did not show a statistically significant impact on complication rates, 30-d-mortality, 5-year-survival and the length of postoperative hospital stay.

CONCLUSION: This study shows that the depletion of muscle mass has an impact on the outcome of liver transplantation.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	11
1.1 <i>Lebertransplantation</i>	11
1.1.1 Allgemein	11
1.1.2 Indikationen	12
1.1.3 Kontraindikationen	21
1.1.4 Formen der Organspende	22
1.1.5 Chirurgische Technik	25
1.1.6 Postoperatives Management	27
1.1.7 Komplikationen	30
1.1.8 Outcome	36
1.2 <i>Sarkopenie</i>	38
1.2.1 Definition	38
1.2.2 Epidemiologie	39
1.2.3 Pathophysiologie	39
1.2.4 Risikofaktoren	40
1.2.5 Einteilung	41
1.2.6 Sarkopenie und andere Syndrome	41
1.2.7 Diagnostik	42
1.2.8 Die Rolle der Sarkopenie bei Lebererkrankungen	44
1.2.9 Therapie	46
2 Zielsetzung	47
3 Material und Methoden	48
3.1 <i>Studiendesign</i>	48
3.2 <i>Studienpopulation</i>	48
3.3 <i>Ethikkommission und Datenschutz</i>	48
3.4 <i>Erhebung der Daten</i>	48
3.4.1 Datenkollektiv	49
3.4.2 Messung der Skelettmuskulatur anhand eines CT-Querschnitts auf Höhe L3	49
3.4.3 Berechnung der Skelettmuskulatur	51
3.4.4 Grenzwerte der Sarkopenie	51
3.5 <i>Statistische Analyse</i>	52
4 Ergebnisse – Resultate	53
4.1 <i>Die Geschlechterverteilung</i>	54
4.2 <i>Die Altersverteilung</i>	55

4.4	<i>Indikationen</i>	56
4.5	<i>Outcome</i>	58
4.5.1	30-Tages-Mortalität.....	58
4.5.2	1-Jahres-Überleben.....	59
4.5.3	5-Jahres-Überleben.....	60
4.5.4	Postoperative Verweildauer.....	61
4.5.5	Intensivliegedauer.....	63
4.5.6	Frühkomplikationen.....	65
4.5.7	Spätkomplikationen.....	67
4.6	<i>Die Sarkopenie und das Outcome von LTX</i>	69
	Diskussion	70
5	Schlussfolgerung	77
6	Literaturverzeichnis	78

Glossar und Abkürzungen

A Arteria

AIH Autoimmunhepatitis

ALV akutes Leberversagen

BIA Bioelektrische Impedanz Analyse

CCC Cholangiozelluläres Karzinom

CNI Calcineurin-Inhibitoren

CT Computertomographie

CTP Child-Trucotte-Pugh Punkte

DDLT Deceased Donor Liver Transplant

DXA Dual-Röntgen-Absorptiometrie

ELAS Eurotransplant Liver Allocation System

ELTR European liver transplant registry

ERCP Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie

EWGSOP European Working Group on Sarcopenia in Older People

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

HCC Hepatozelluläres Karzinom

HU Hounsfield Units

ICU Intensive care unit

INR International normalized ratio

LDLT Living Donor Liver Transplantation

Lig Ligamentum

LTx Lebertransplantation

MELD Model for End-Stage liver disease

MRT Magnetresonanztomographie

PTA Perkutane Transluminale Angioplastie

SMI Sceletal muscle index

SPPB Short physical performance battery test

TIPS Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

UNOS United Network for organ sharing

V Vena

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Indikationen zur LTx und deren Ätiologie in Europa von 1988 bis 2015 [10]	12
Abbildung 2 MELD Formel und 3-Monats-Überlebensrate [20]	20
Abbildung 3 Spender und Spenderinnen- aufkommen mit realisierten Transplantationen (utilized) pro Koordinationszentrum und Spender-und Spenderinnen- typ 2017 [32]	24
Abbildung 4 Classification of surgical complications [42]	35
Abbildung 5 Pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung einer Sarkopenie[45]	40
Abbildung 6 Risikofaktoren der Sarkopenie [43]	40
Abbildung 7 CT auf Höhe der 3. Lendenwirbels. Messung des äußeren Umfanges der Muskulatur (oben) Messung des inneren Umfanges der Muskulatur (unten) rechts jeweils ein Individuum ohne Sarkopenie, links jeweils ein Individuum mit Sarkopenie	50
Abbildung 8 CT auf Höhe der 3. Lendenwirbels, mit Messung des Umfanges des Lendenwirbels. Rechts Individuum ohne Sarkopenie, links Individuum mit Sarkopenie	51
Abbildung 9 Die Häufigkeit der Sarkopenie innerhalb der Studienpopulation	53
Abbildung 10 Auftreten der Sarkopenie im Geschlechtervergleich	54
Abbildung 11 Auftreten der Sarkopenie innerhalb verschiedener Altersklassen	55
Abbildung 12 Indikationen zur LTx am LKH Graz 2008-2017	56
Abbildung 13 Auftreten der Sarkopenie innerhalb verschiedener Altersklassen	57
Abbildung 14 30-Tages-Mortalität und die Sarkopenie	58
Abbildung 15 Das 1-Jahres-Überleben bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie im Vergleich	59
Abbildung 16 Das 5-Jahres-Überleben bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie im Vergleich	60
Abbildung 17 Die postoperative Verweildauer von Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Sarkopenie anhand der Kaplan-Meier-Kurve	61
Abbildung 18 Die postoperative Verweildauer bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie im Vergleich	62
Abbildung 19 Die postoperative Liegedauer auf der Intensivstation (ICU= Intensive care unit) bei Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Sarkopenie anhand der Kaplan-Meier-Kurve	63
Abbildung 20 Die Liegezeit auf der Intensivstation bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie	64
Abbildung 21 Frühkomplikationen nach Clavien-Dindo bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie	66
Abbildung 22 Spätkomplikationen nach Clavien-Dindo bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Child-Pugh-Kriterien[11]	13
Tabelle 2 Kings-College Kriterien bei ALV[16].....	16
Tabelle 3 Clichy-Kriterien bei ALV viraler Genese [16].....	16
Tabelle 4 Indikationen für eine Lebertransplantation im Überblick [11][9][17]	18
Tabelle 5 Kontraindikationen für eine Lebertransplantation[1][17]	21
Tabelle 6 Die Immunsuppressiva und deren Nebenwirkungsprofil im Überblick [37]	28
Tabelle 7 Zielspiegel der CNI anschließend an eine LTx	30
Tabelle 8 Frühkomplikationen im ersten Jahr nach LTx.....	65
Tabelle 9 Spätkomplikationen ab dem ersten Jahr nach LTx.....	67
Tabelle 10 Das Auftreten einer Sarkopenie in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (MW= Mittelwert)	69
Tabelle 11 Das Auftreten einer Sarkopenie und das Outcome von LTx.....	69
Tabelle 12 Die Intensivliegedauer und die postoperative Verweildauer in Anhängigkeit einer Sarkopenie (MAX=Maximum, MIN= Minimum)	69

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation

1.1.1 Allgemein

Die orthotope Lebertransplantation stellt die Therapie der Wahl einer Vielfalt von Lebererkrankungen im Endstadium, dem akuten Leberversagen und dem HCC dar.[1] 1963 wurde die erste Lebertransplantation am Menschen, von Starzl et al. durchgeführt.[2] Die anfängliche Mortalitätsrate lag bei über 70 Prozent. Ursächlich dafür waren die hohe Komplexität des Eingriffes und eine nicht-selektive Immunsuppression mit Azathioprin und Kortikosteroiden. Diese ungünstigen Voraussetzungen resultierten in einer hohen Anfälligkeit für Infektionen und schließlich in der hohen Mortalitätsrate. 1979 testete Calne erstmals Cyclosporin als Immunsuppressionstherapie und erzielte damit einen signifikanten Anstieg der Überlebensrate und somit Verbesserung der Ergebnisse nach einer Lebertransplantation. Im Jahre 1983 wurde die Lebertransplantation vom „National Institute of Health“ der Vereinigten Staaten als zulässige Therapie für Lebererkrankungen im Endstadium anerkannt. Den Durchbruch schaffte Starzl et al. 1990, als er das neu auf dem Markt erschienene Tacrolimus als Therapie bei Lebertransplantatabstoßung anwendete, und damit den Grundstein für die Tacrolimus-Anwendung bei LTx legte.[1][3]

Inzwischen wurden beinahe 100.000 Lebertransplantationen weltweit durchgeführt, die ein-Jahres-Überlebensrate beträgt mittlerweile 80 bis 96 Prozent.[4][5]

Gemeinsam mit Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Ungarn und Slowenien bildet Österreich die Stiftung Eurotransplant, welche für die Verteilung von Spenderorganen in den acht Mitgliedsstaaten zuständig ist. Mithilfe eines gemeinsamen Spender und Spenderinnen- Meldesystems und einer zentralen Warteliste, ermöglicht die Organisation eine gezielte und rasche Zuteilung (Allokation) von Spender- und Spenderinnenorganen zu den am besten geeignetsten Empfängerinnen und Empfängern mit der bestmöglichen immunologischen Kompatibilität innerhalb des Eurotransplant-Raumes. Durch diese internationale Zusammenarbeit werden Überlebenschancen für hochdringliche Patientinnen und Patienten und Resultate von Transplantationen verbessert.[6]

Im Jahr 2017 wurden in Österreich 204 Leberspenden gemeldet, davon wurden effektiv 154 als „Full-Size-Lebertransplantation“ transplantiert. Verfügbare „Split Lebern“ wurden 8 gemeldet, effektiv davon genutzt 6 im „Split-Transplantationsverfahren“.[7] Österreich unterliegt laut

Organtransplantationsgesetz der Widerspruchsregelung, welches im Bundesgesetz verankert ist.[8]

1.1.2 Indikationen

Grundsätzlich sind alle Erkrankungen, welche zu einem chronischen oder akuten Leberversagen führen können, eine Indikation für eine Lebertransplantation. Das akute Leberversagen macht hierbei prozentuell nur einen geringen Teil der Lebertransplantationsindikationen aus.

Den weitaus größeren Teil der Indikationen bilden chronische Lebererkrankungen im Endstadium. Darunter fallen eine Vielzahl von Erkrankungen der Leber unterschiedlichster Ätiologien. Prinzipiell wird zwischen hepatozellulären Erkrankungen, cholestatischen Erkrankungen, vaskulären Erkrankungen, Stoffwechselstörungen und anderen Ursachen unterschieden.[9]

Zur Einschätzung des Schweregrades und zur rechtzeitigen Abwägung einer Transplantationsindikation, ist der MELD-Score (s.u.) zu erheben.[1]

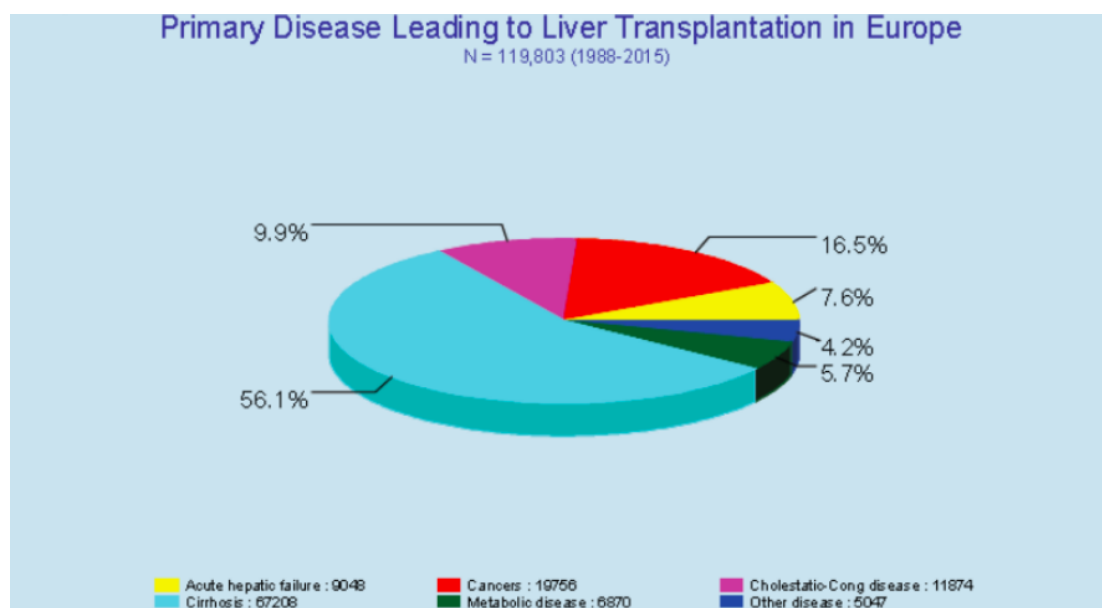


Abbildung 1 Indikationen zur LTx und deren Ätiologie in Europa von 1988 bis 2015 [10]

1.1.2.1 LTx bei Leberzirrhose

Wie in der Abbildung 1 dargestellt, bildet die Zirrhose in Europa von 1988- 2015 mit 56.1% die größte Gruppe der Primärerkrankungen, welche zu einer Lebertransplantation führen.[10] Beinahe alle chronische Lebererkrankungen führen im Verlauf der Erkrankung zu einer Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit einhergehender entzündlicher Fibrose und schließlich einer Ausbildung von Regeneratknotten.[11] Folge dieser Erkrankung sind die portale Hypertension, eine Senkung der Syntheseleistung, der Entgiftungsfunktion und

folglich, einem Funktionsverlust der Leber.[1] Charakteristisch sind generelle Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Leistungsverminderung, weiter Juckreiz, Ikterus, Aszites, hormonelle Störungen und Mangelernährung. Die Indikation zur LTx orientiert sich an den Dekompensationszeichen der Leberzirrhose, darunter fallen das Vorhandensein von Aszites, einer Hypalbuminämie und einer hepatischen Enzephalopathie. Bei rezidivierenden spontan bakteriellen Peritonitiden, Episoden eines hepatorenenal Syndroms, Muskeldystrophie uvm. sollte ebenfalls eine LTx erwogen werden.[1][11]

Die häufigste Ursache für eine Leberzirrhose sind in den Industrieländern die Virushepatitiden B, C, D, mit 55% gefolgt von Alkoholabusus mit circa 40%; die restlichen 5% werden von anderen Ursachen wie der Autoimmunhepatitis, der primär sklerosierenden Cholangitis, Morbus Wilson usw (s.u.) gebildet.[11]

Die Gruppe der Virushepatitiden gilt, bezüglich der Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben von 70% und einem 10-Jahres Überleben von 56%, als nach wie vor problematisch. Diese hohe Mortalität ist hauptsächlich auf die chronische Hepatitis C zurückzuführen, da es in nahezu 100% der transplantierten Lebern zu einem Rezidiv der Erkrankung kommt. Bei der Hepatitis B hingegen, kann durch kombinierten Einsatz von Lamivudin und Anti-Hbs-Ag-Immunglobulin, einem Rezidiv in bis zu 97% der Fälle, vorgebeugt werden. Bei Virushepatitiden stellt die Lebertransplantation einerseits eine Therapie der Zirrhose dar, andererseits eine Prävention der durch Hepatitis begünstigten Entstehung eines HCC.[1]

Die Gruppe der alkoholischen Zirrhose geht im Vergleich zu den Virushepatitiden mit einer sehr guten Prognose einher. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 76%, das 10-Jahres-Überleben bei 60%. Vor einer Listung zur LTx ist eine mindestens 6-monatige Alkoholkarenz der Patientinnen und Patienten obligat.[1]

1.1.2.1.1 Child-Pugh-Kriterien

Die Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose erfolgt anhand der Child-Pugh-Kriterien:

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i. S. g/dl	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubin i. S. mg/dl	< 2,0	2,0-3,0	>3,0
Quick %	> 70	40-70	< 40
Aszites	0	Leicht	Mittelgradig
Enzephalopathie	0	I-II	III-IV

Tabelle 1 Child-Pugh-Kriterien[11]

Die Punkte werden addiert und in drei Schweregrade eingeteilt:

- *Child A* 5-6 Punkte
- *Child B* 7-9 Punkte
- *Child C* 10-15 Punkte

Für die Prognose ist diese Einteilung wesentlich: die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei *Child A* bei 100%, bei *Child B* bei 85% und bei *Child C* lediglich bei 35%.[11]

1.1.2.2 LTx bei neoplastischen Erkrankungen

Die zweitgrößte Gruppe der Primärerkrankungen für LTx in Europa wird von den neoplastischen Erkrankungen mit 16,5% gebildet.[10] Hier stellt wiederum das HCC, mit einer zunehmenden Inzidenz in Europa und den USA, einen Hauptteil der Transplantationsindikationen dar. Eine wesentliche Rolle bei der Karzinogenese des HCC spielen die Leberzirrhose und die Hepatitiden B und C. Vor allem die chronischen Hepatitiden B und C weisen ein hohes Risiko für eine Karzinomentstehung auf. Alfatoxine, Alkohol oder die Hämochromatose sind ebenfalls Faktoren, welche eine Tumorentstehung begünstigen.[11] Eine Indikation zur Lebertransplantation stellen allerdings nur Karzinome innerhalb der Milan-Kriterien dar. Mazzaferro et al. beschrieb 1996 erstmals die Lebertransplantation als eine wirksame Therapie bei kleinen nicht resektablen HCCs, bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose.[12] Eine einzelne Läsion darf die Größe von 5 cm nicht überschreiten. Bei Auftreten von multiplen Herden darf die Anzahl der Herde 3 nicht überschreiten und jeder einzelne Herd einen Durchmesser von maximal 3 cm aufweisen. Des Weiteren dürfen keine vaskuläre Invasion in ein großes Gefäß und keine extrahepatische Absiedelung vorhanden sein. Ein weiteres Kriterium sind die „Up-to-seven-criteria“ welche jedoch, aufgrund einer geringeren Überlebensrate, kontrovers diskutiert werden.[13] Jene stellen eine Erweiterung der Milan-Kriterien dar und beziehen sich auf HCCs, welche als Kriterium sieben, als die Summe der Größe des größten Tumors (cm) oder der Anzahl der Tumore, haben. Sie wurden eingeführt, weil die Milan-Kriterien als zu restriktiv angesehen wurden und einen Ausschluss von Patientinnen und Patienten zur Folge haben könnte, welche von so einem Verfahren profitieren würden.[13]

Das CCC ist eigentlich eine Kontraindikation und wegen der schlechten Ergebnisse nur im Rahmen von speziellen Studien eine Indikation. Manchmal sieht man in der explantierten Leber, dass es sich um einen Misch tumor aus HCC/CCC handelte.

1.1.2.3 LTx bei Cholestatischen Erkrankungen

Die primär cholestatischen Erkrankungen machen mit 9,9 Prozent die drittgrößte Indikationsgruppe zur LTx in Europa aus. Es handelt sich hierbei um Krankheitsbilder, welche primär die Gallenwege betreffen, beziehungsweise davon ausgehen. Dazu zählen die primär sklerosierende Cholangitis, die sekundär sklerosierende Cholangitis, die primär biliäre Zirrhose, die sekundär sklerosierende Cholangitis, um nur einige Beispiele zu nennen.[1] Die PSC wird vom MELD-Score (s.u.) nur unzureichend erfasst, sie birgt ein hohes Risiko für die Entstehung eines CCCs, weshalb für die Transplantationsindikationen einer PSC „Standard Exceptions“ definiert wurden.[1][14]

1.1.2.4 LTx bei Akutem Leberversagen

Von einem akuten Leberversagen spricht man, wenn es bei Patientinnen und Patienten ohne vorexistente chronische Lebererkrankung zu einem plötzlichen Ausfall der Leberfunktion kommt.[15]

Es handelt sich hierbei um eine relativ seltene Erkrankung (siehe Abb 1). Ätiologisch stehen, abhängig von der geographischen Lage, an erster Stelle die Virushepatitis oder medikamentös-toxische Ursachen, dazu zählen unter anderem die Intoxikation mit Paracetamol, Drogen oder dem Knollenblätterpilz. In den USA, Skandinavien und Großbritannien nehmen die Paracetamol- Intoxikationen als Ursache für das akute Leberversagen den ersten Platz ein. In Südeuropa, Asien und Afrika ist weiterhin die Virushepatitis führend.[16] Andere Ursachen können sein: die Autoimmunhepatitis, Schwangerschaftsfettleber, Morbus Wilson, Budd-Chiari-Syndrom oder die kryptogene Hepatitis.

Das akute Leberversagen ist definiert als potentiell reversibles Syndrom, welches durch Koagulopathie (INR >1,5), einen Ikterus und dem Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie (unabhängig vom Schweregrad) gekennzeichnet wird. Die Dauer der Erkrankung liegt per Definition unter oder gleich 24 Wochen.[15] Es werden drei Verlaufsformen nach der Zeitspanne zwischen Beginn des Leberversagens und dem Auftreten der Enzephalopathie unterschieden: der fulminante Verlauf innerhalb von sieben Tagen, der akute Verlauf zwischen sieben bis 28 Tagen und der subakute Verlauf mit einem Zeitintervall von vier Wochen und mehr.[11]

Die Einteilung nach den West-Haven-Kriterien, je nach Schwere der hepatischen Enzephalopathie, erfolgt in vier Stadien: Stadium I als Stadium der Euphorie oder Depression einhergehend mit Schlafstörungen und einer vorhandenen leichten Verwirrung und einer verwaschenen Sprache; Stadium II gekennzeichnet durch Lethargie und moderate Verwirrung; Stadium III mit einer deutlichen Verwirrung und Erweckbarkeit bei Somnolenz und Stadium

IV, welches einem Koma gleichkommt mit anfänglich noch vorhandener Reaktion auf Schmerzreize. Bei Stadium I-III sind im EEG triphasische Wellen detektierbar, zudem tritt eine Asterixis („flapping tremor“) der Hände auf. In Stadium 4 ist lediglich Delta-Aktivität im EEG sichtbar, die Asterixis tritt nicht auf. Der Übergang von Stadium II zu III entspricht einer irreversiblen Schädigung der Leber, bei welcher eine Restitutio nur noch unwahrscheinlich ist und spätestens jetzt eine Verlegung in ein Transplantationszentrum notwendig wird.[16]

Die Todesursache bei akutem Leberversagen ist in den meisten Fällen das Hirnödem oder die Sepsis. Momentan gibt es abgesehen von der Lebertransplantation keine spezifischen Therapien für das akute Leberversagen.[15] Um eine Aussage bezüglich des Ausmaßes eines ALV und der folglich der Dringlichkeit einer LTx zu treffen, gibt es diverse Kriterien:

1.1.2.4.1 Kings-College- Kriterien bei ALV[16]

<u>Paracetamol-Intoxikation</u>	<u>Andere Ursachen</u>
arterieller pH < 7,25 (unabhängig vom Grad der hepatischen Enzephalopathie) ODER 2 von 3 der folgenden Kriterien und klinische Verschlechterung	INR > 6,5 (unabhängig vom Grad der hepatischen Enzephalopathie) ODER 3 der 5 folgenden Kriterien (unabhängig vom Grad der hepatischen Enzephalopathie):
- INR < 6,5	- Alter < 10 oder > 40 Jahre
- Kreatinin > 300 µmol/L	- Ätiologie: unklar, medikamententoxisch
- hepatische Enzephalopathie Grad 3–4	- Intervall Ikterus bis Enzephalopathie > 7 Tage
	- INR > 3,5
	- Bilirubin > 300 µmol/L

Tabella 2 Kings-College Kriterien bei ALV[16]

1.1.2.4.2 Clichy-Kriterien bei ALV viraler Genese[16]

hepatische Enzephalopathie Grad III oder IV UND
- Faktor V < 20 % (Alter < 30 Jahre)
ODER
- Faktor V < 30 % (Alter > 30 Jahre)

Tabella 3 Clichy-Kriterien bei ALV viraler Genese[16]

Zudem ist die Erhebung des MELD-Score ebenfalls unerlässlich zur Erhebung des Schweregrads der Erkrankung und einer damit einhergehend eventuell notwendigen „High-

Urgent“-Listung. Eine hochdringliche Listung kann bei akutem Leberversagen und erfüllten Kings-College-Kriterien oder Clichy-Kriterien erfolgen.[1]

1.1.2.5 LTx bei metabolischen Erkrankungen

Metabolische Erkrankungen machen ebenfalls einen wichtigen Teil der Indikationen zur LTx aus. Darunter fallen der Morbus Wilson, die Hämochromatose, der Alpha-1-Antitrypsinmangel u.a. Jene sind meist mit einem genetischen Defekt assoziiert welcher zu einer metabolischen Erkrankung führt und in weiterer Folge eine Leberzirrhose nach sich zieht.

Die Indikationen zur LTx sind breitgefächert und in der folgenden Tabelle für einen schematischen Überblick klarer aufgelistet.

1.1.2.2 Die Indikationen zur Lebertransplantation im Überblick

Indikationen für eine Lebertransplantation	Krankheitsbilder
Akutes Leberversagen	Fulminante Virushepatitis (Hepatitis A,B,C,D,E)
	Intoxikation (z.B. Paracetamol, Amanita phalloides, Ecstasy usw.)
	Primäre Nichtfunktion nach erfolgter Lebertransplantation
Hepatozelluläre Erkrankungen	Posthepatitische Zirrhose (HBV, HAV)
	Alkoholtoxische Zirrhose
	Autoimmune Zirrhose
Cholestatische Erkrankungen	Primär biliäre Zirrhose (PBC)
	Sekundär biliäre Zirrhose (SBC)
	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
	Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)
	Extrahepatische Gallengangsatresie
	Medikamentös-toxische Cholestase
	Chronische Verschlechterung der Transplantatfunktion nach bereits erfolgter Lebertransplantation (Abstoßung)
Metabolische Erkrankungen	Hämochromatose
	Morbus Wilson
	Alpha-1-Antitrypsinmangel
	Primäre Amyloidose
Vaskuläre Erkrankungen	Budd-Chiari-Syndrom
	Morbus Osler
Neoplastische Erkrankungen	Hepatozelluläres Karzinom (innerhalb der Mazzaferro oder Up-to-7 Kriterien; mit downstaging)
	Hepatisch metastasierende neuroendokrine Tumore
	Cholangiozelluläres Karzinom in Ausnahmefällen
	Hepatisches Hämangioendotheliom
Andere Ursachen	Lebertraumata
	Leberzysten (Echinokokkose)
	Polyzystische Leberdegeneration

Tabelle 4 Indikationen für eine Lebertransplantation im Überblick [11][9][17]

1.1.2.6 MELD Score

Das „Model for End-Stage liver disease“ wurde 2002 ursprünglich für die Prognose der Überlebensrate nach Einlage eines TIPS bei portaler Hypertension entwickelt. Inzwischen hat MELD in der Praxis, insbesondere in der Organallokation, an Bedeutung gewonnen. Eingeführt wurde es von der US-amerikanischen UNOS, mit der Absicht, die Wartelistenmortalität bei Leberkranken zu senken. Zuvor wurde die Zuteilung der Organe üblicherweise anhand des CTP-Werts und der verbrachten Zeit auf der Warteliste bestimmt. Ein Nachteil war dies vor allem für Hochrisikopatientinnen und Hochrisikopatienten, welche spät gelistet wurden, aber hochdringlich waren. Durch die MELD-basierte Allokation an die am Bedürftigsten, jene mit der höchsten MELD-Punktezahl, wurde die Wartelistenmortalität seither gesenkt.[1][18]

MELD enthält drei objektive Größen, darunter fallen der Kreatininwert, das Serum-Bilirubin und die Gerinnung (INR). Aus diesen Größen wird eine Punktezahl errechnet welche die 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von Leberkranken bestimmt. Der Wert kann zwischen 6 und 40 Punkten liegen, wobei 6 einer milden Form, 40 einer sogenannten „High-Urgent-Listung“ entspräche. In Studien wurde MELD als Prognosekriterium für Überleben in unabhängigen Gruppen von Patientinnen und Patienten, welche an verschiedensten Lebererkrankungen leiden, anerkannt. Es wurde mit einer Häufigkeit von sieben in zehn Fällen festgestellt, dass Patientinnen und Patienten mit einem höheren MELD früher versterben als Patientinnen und Patienten mit einem niedrigerem MELD.[1][18]

Die Ergänzung von subjektiven Faktoren, wie das Ausmaß von Aszites oder der Grad der Enzephalopathie wie bei den Child-Pugh Kriterien, ergab keine signifikante Verbesserung für MELD.[18]

Im Gegensatz zu der eindeutigen Aussagekräftigkeit von MELD bezüglich der Wartelisten-Mortalität, konnte keine Relevanz im Hinblick einer Prognose der Mortalitätsrate nach Lebertransplantation festgestellt werden.[18][19]

Allerdings ist MELD nicht uneingeschränkt auf alle Lebererkrankungen anwendbar. Virale Hepatitiden und Alkoholtoxische Leberschäden profitieren von dem Modell, cholestatische und genetische Erkrankungen und das HCC hingegen werden von dem Modell nicht vollständig erfasst. Deshalb wurde 2008 eine Erweiterung die sogenannten „Standard Exceptions“, für diese Erkrankungen eingeführt.[1][14]

Am Grazer LKH-Universitätsklinikum kann eine Evaluierung zur Lebertransplantation ab einem MELD von 13 Punkten in Betracht gezogen werden.[17]

In der folgenden Abbildung ist die Drei-Monats-Überlebensrate in Assoziation mit dem MELD-Score abgebildet. Weiter ist die Formel zur Berechnung des MELD-Scores darin enthalten.

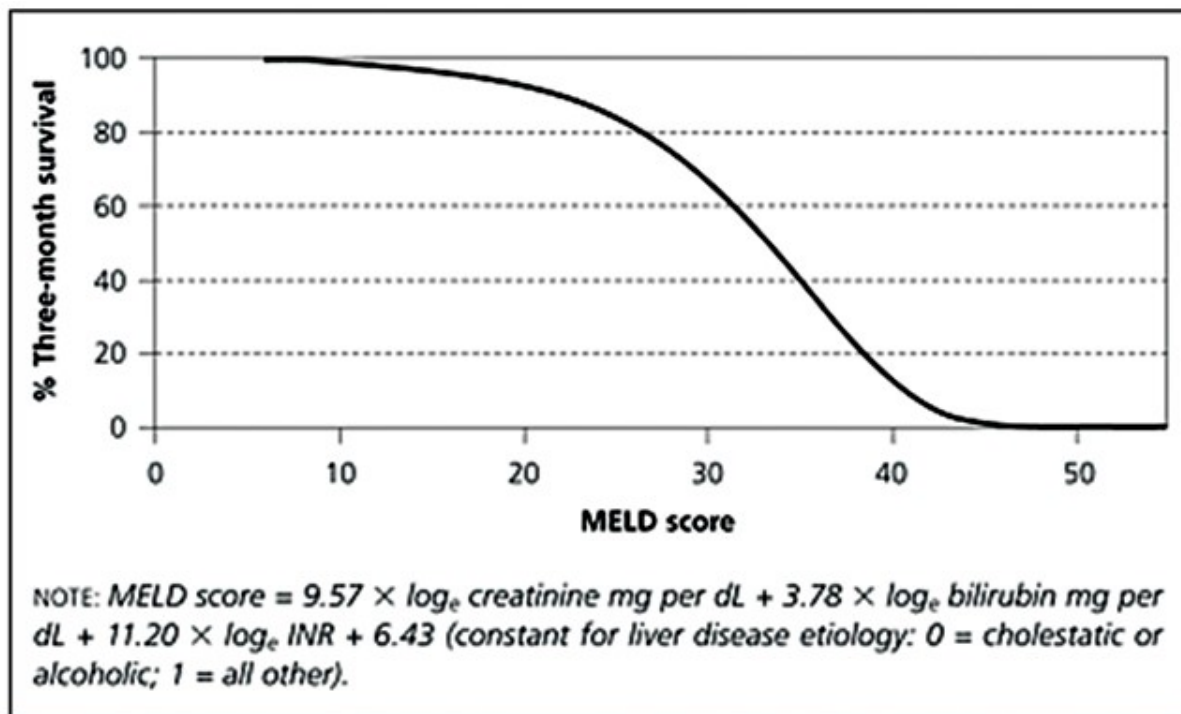


Abbildung 2 MELD Formel und 3-Monats-Überlebensrate[20]

1.1.3 Kontraindikationen

Die absoluten Kontraindikationen zur LTx stellen vor allem schwere internistische Begleiterkrankungen dar, welche zu hohe Risiken für eine Operation bergen. Ferner sind alle aktiven Infektionen für eine LTx kontraindiziert. Bei alkoholischer Leberzirrhose gilt ein fortgesetzter Alkoholkonsum ebenfalls als Kontraindikation. Ein gewisser Grad an Compliance ist ebenfalls unerlässlich, da die Patientinnen und Patienten nach der Operation ihr Leben lang Immunsuppressiva einnehmen müssen und eine gute Zusammenarbeit dafür notwendig ist. Alle weiteren Kontraindikationen sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.[1][17]

Kontraindikationen für eine Lebertransplantation
<i>Absolute Kontraindikationen</i>
Aktive und unkontrollierte systemische Infektionen
Malignomerkrankungen (außer HCC)
Extrahepatische Manifestation eines HCC
Cholangiozelluläres Karzinom
Fortgesetzter Alkohol-oder Drogenabusus
Schwere psychiatrische Erkrankungen
Fortgeschrittene KHK, Herzinsuffizienz
Non-Compliance
<i>Relative Kontraindikationen</i>
Alter >65
Schwere Mangelernährung
BMI über 40
Pfortaderthrombose

Tabelle 5 Kontraindikationen für eine Lebertransplantation[1][17]

1.1.4 Formen der Organspende

Zur Bestimmung der passenden Empfängerin oder des passenden Empfängers im Eurotransplantraum, werden folgende Kriterien nach dem Protokoll der ELAS berücksichtigt: die medizinische Dringlichkeit, das AB0-Blutgruppen-System, Distanz zwischen Spenderin oder Spender und Empfängerin oder Empfänger (und dafür die organspezifisch akzeptierte kalte Ischämiezeit), das Zentrumsprofil und das Profil von Empfängerin oder Empfänger, die totale und hochdringliche nationale Organaustauschbilanz und die Wartezeit.[21] Die Virologie, das Vorhandensein von einer Sepsis, Meningitis, malignem Tumor oder Drogenabusus spielen ebenfalls eine Rolle. Organspezifisch für die Leber kommen außerdem der MELD-Score und das Gewicht der Organspenderin oder des Organspenders hinzu.[22]

Eine der größten Herausforderungen im Bereich der Lebertransplantationen liegt aktuell in der stetig steigenden Nachfrage von Organen und dem zu niedrigen Angebot an Spenderinnen und Spendern.[23][24]

Aus diesem Grund werden die Kriterien der Spenderinnen und Spender zunehmend ausgeweitet und erforscht. Für alle Formen der postmortalen Organspende gilt die Voraussetzung der Feststellung des Todes durch einen unabhängigen Arzt oder Ärztin. Dies wird in der Praxis von mindestens zwei Ärztinnen oder Ärzten durchgeführt, die in die Organentnahme und das Transplantationsgeschehen nicht involviert sind.[25]

1.1.4.1 Donation after Brain Death (DBD)

Die Entnahme von Organen zur Transplantation kann, bei dem hirntoten Patienten oder der hirntoten Patientin, unter Berücksichtigung der gesetzlichen Grundlage des Landes, vorgenommen werden. Der Hirntod wird definiert als „Zustand der irreversibel erloschenen Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstammes“ und ist zum jetzigen Zeitpunkt der Wissenschaft dem Individualtod gleichzusetzen.[25]

Die Beschreibung des irreversiblen Komas als Bewertungsgrundlage zur Todesfeststellung wurde erstmals 1968 von dem „Ad Hoc Komitee der Harvard Medical School“ beschrieben.[26]

1.1.4.2 Donation after Cardiac Death (DCD)

Der Tod kann durch den (s.o.) irreversiblen Funktionsausfall des Gehirns eintreten, das heißt der Hirntod tritt bei erhaltenem Kreislauf ein. Laut Definition kann der Hirntod auch infolge des Kreislaufstillstandes auftreten, es kommt zu einem „anhaltenden Kreislaufstillstand, der die Durchblutung bis zum irreversiblen Funktionsausfall des gesamten Gehirns unterbricht“.[25]

Die anerkannten Richtwerte für den Tod durch Kreislaufversagen sind, unter diesen Umständen, die andauernde Abwesenheit von Atmung und Kreislauf, also der Verlust von

Spontanatmung, und den unwiderruflichen Verlust der Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Kreislaufs. Die Feststellung erfolgt anhand von Monitoring arterieller Pulse, invasiver arterieller Blutdruckmessung und der Echokardiographie.[27][28]

Die modifizierten Maastricht Kriterien nach Detry et al. teilen DCDs in verschiedene Kategorien ein.[28][29]

- Kategorie I: Tod bei Ankunft im Krankenhaus
- Kategorie II: Tod nach erfolgloser Reanimation
- Kategorie III: Tod nach Beendigung intensivmedizinischer Maßnahmen (wegen Aussichtslosigkeit)
- Kategorie IV: Herz-Kreislaufstillstand nach Hirntod
- Kategorie V: Herz-Kreislaufstillstand von einer Patientin oder einem Patienten im Krankenhaus (Euthanasie, ärztlich herbeigeführter Tod)

Kategorie I und II sind nicht vorhersehbar und gelten somit als unkontrolliert („uncontrolled DCD“). III, IV und V gehören zu den kontrollierten („controlled DCD“) und somit überwachten Formen des DCD. Zu den Kategorien gehören diverse Subkategorien, welche hier nicht aufgelistet wurden. Diese Einteilung ermöglicht eine genauere Analyse der Ergebnisse von Transplantationen mit DCD.[28]

Aufgrund des Mangels an DBD, wird in der Praxis zunehmend auf DCD Organe zurückgegriffen. Eine Kategorisierung zum Vergleich der klinischen Ergebnisse ist dabei unerlässlich.[28]

1.1.4.3 Living Donor Liver Transplantation (LDLT)

Die Lebendorganspende ist eine weitere Maßnahme zur Verbesserung der Organverfügbarkeit und eine Möglichkeit zur Senkung der Wartelistenmortalität.[30]

Das größte Problem in Bezug auf LDLT ist ethischer Herkunft, denn ein völlig gesundes Individuum wird dem Risiko eines komplizierten Eingriffes ausgesetzt. 38% der Spenderinnen und Spender entwickeln Komplikationen, die Mortalitätsrate unter den Spenderinnen und Spendern liegt bei 0,2 % (bei Spenderinnen und Spendern des rechten Leberlappens sogar 0,3-0,5%), wenngleich die Motivation des Spenders oder der Spenderin, das Leben einer geliebten, angehörigen Person zu retten als positiv und nutzbringend gewertet werden kann. Unter diesen Gesichtspunkten ist eine Aufklärung der Spenderin oder des Spenders, über die Risiken eines chirurgischen Eingriffes und die Lebenserwartung der Empfängerin oder des Empfängers genauestens durchzuführen. Das Verständnis aller Punkte vonseiten der Spenderin oder des

Spenders muss garantiert und genügend Zeit zum Durchdenken gewährleistet sein. Jeder Spender und jede Spenderin wird einer gesamtheitlichen psychologischen Beurteilung unterzogen, um sicherzugehen, dass er oder sie sich aus freien Stücken, ohne hintergründigen Druck aus der Familie, zu dieser Spende entschieden hat. Normalerweise handelt es sich bei Leberlebendspenderinnen und Lebendspender um Erwachsene zwischen 20 und 50 Jahren, mit der gleichen Blutgruppe, einem BMI unter 30, einem ausreichenden Lebervolumen ohne Steatosis hepatis und sie sind nahe Angehörige oder Verwandte der Empfängerin oder des Empfängers.[31]

1.1.4.4 Extended Criteria Donor (ECD)

ECD-Organ sind Organe mit sogenannten erweiterten Spender-und Spenderinnenkriterien. Momentan stellen diese Organe die tauglichste Lösung, insbesondere bezüglich der Quantität, für den vorhandenen Organmangel dar. LDLT und Split Lebern vergrößern das Organangebot nur unzureichend. Bei den erweiterten Spender- und Spenderinnenkriterien handelt sich um Organe von Spenderinnen und Spendern, mit prinzipiell ungünstigen Voraussetzungen, welche sich negativ auf das Outcome und somit Überleben der Empfängerin oder des Empfängers auswirken können. Dazu zählen ein Alter über 65 Jahren, ein BMI von >30, eine Steatose des Transplantates von über 40%, DCD-Organ, eine Hypernatriämie von >165 mmol/l, eine Liegezeit auf der Intensivstation mit Intubation von über 7 Tagen und eine eingeschränkte Transplantatfunktion (GPT >105 U/l, GOT >90 U/l Serum-Bilirubin >3mg/dl).[4][21]

1.1.4.5 Spenderinnen und Spenderaufkommen in Österreich

In der folgenden Abbildung ist die Verteilung von DBD, DCD und Lebendspenden in Österreich im Jahr 2017 aufgelistet.[32]

Koordinationszentrum	tote Spender (utilized)		Lebendspender
	DBD	DCD	
Graz	49		12
Innsbruck ¹	50		16
Linz	35		15
Wien	65	7	29
Summe	199	7	72
	206		

¹ inkl. 9 Spendern aus Bozen und Trient

Abbildung 3 Spender und Spenderinnen- aufkommen mit realisierten Transplantationen (utilized) pro Koordinationszentrum und Spender-und Spenderinnen- typ 2017[32]

1.1.5 Chirurgische Technik

1.1.5.1 Entnahme der Spenderleber

Die Organentnahme wird meist im Krankenhaus des Spenders oder der Spenderin durchgeführt und erfolgt in der Regel im Rahmen einer Multiorganentnahme. Es werden eine Sternotomie und eine mediane Laparotomie durchgeführt, die Bauchhöhle wird exploriert und die Leber in situ beurteilt. Dabei werden Größe, Konsistenz, Farbe, Verfettungsgrad und Form, wenn notwendig auch mit Schnellschnitt, untersucht. Es folgt die Ablösung des rechten Hemicolons aus dem Retroperitoneum, die distale Aorta und die Vena Cava werden bis zum Abgang der A. mesenterica superior dargestellt. Dort wird ein eventueller Abgang einer rechten Leberarterie festgestellt oder ausgeschlossen. Das Vorhandensein einer linken Arterie im Omentum minus wird überprüft. Anschließend wird eine systemische Heparinisierung vorgenommen, zur Kühlung wird eine Histidin-Ketoglutarat-Tryptophan(HKT)- Lösung über eine Kanüle in die distale Aorta eingebracht, zudem erfolgt eine externe Kühlung. Die Leber wird mit Aortenpatch am Truncus coeliacus, einer langen V portae, der V cava inferior und dem Gallengang steril im Dreibeutelsystem verpackt. Die Leber toleriert eine Ischämiezeit von bis zu 12 Stunden unter optimalen Bedingungen.[33]

1.1.5.2 Backtable Präparation

Nach dem Transport erfolgt im Empfänger- oder Empfängerinnenkrankenhaus die sogenannte Backtable-Operation. Dabei wird die Leber außerhalb des Situs des Empfängers oder der Empfängerin beurteilt, deren Strukturen überprüft und gegebenenfalls Rekonstruktionen durchgeführt. Standardgemäß wird hier auch eine Cholezystektomie durchgeführt. Die Gefäße des Ligamentum hepatoduodenale werden inspiziert und freipräpariert und so für die Implantation vorbereitet. Für die Piggy-back Technik wird die Vena cava suprahepatisch mit einer Fortlaufnaht verschlossen.[33]

1.1.5.3 Operation bei Empfänger oder Empfängerin

Die Empfänger- oder Empfängerinnenoperation erfolgt entweder orthotop, d.h. sie wird an der anatomisch gleichen Stelle wieder eingesetzt, an der die zirrhotische Empfängerleber entnommen wurde oder eine Split-Leber Transplantation durchgeführt, bei welcher die Leber geteilt „gesplittet“ wird und somit zwei Empfänger oder Empfängerinnen, je einen Teil einer Spenderleber erhalten.[33][34]

1.1.5.3.1 Orthotope Lebertransplantation

Die Orthotope Leberoperation kann durch zwei verschiedene Techniken erfolgen, einerseits die Standard-Technik von Starzl et al. 1963 beschrieben[35] oder die kreislaufschonendere,

Piggy-back Technik. Der große Unterschied der beiden Techniken liegt in der Art der Anastomosierung der Vena Cava.[33]

Die Entnahme der zirrhotischen Leber des Empfängers wird zunächst gleichermaßen bei beiden Verfahren durchgeführt. Der Zugang erfolgt mittels verkehrtem L-Schnitt im rechten Oberbauch. Der linke und rechte Leberlappen werden mobilisiert und die V cava retrohepatisch dargestellt, danach wird das Lig hepatoduodenale präpariert. Die A hepatica, die V portae und der Ductus choledochus werden so nah als möglich an der Leber abgesetzt. Abschließend werden die Lebervenen dargestellt und mit einem Vaskular-Stapler durchtrennt. Ein niedriger zentraler Venendruck ist, um einen zu hohen Blutverlust zu vermeiden, währenddessen vorteilhaft.[33]

1.1.5.3.1.1 Standard-Technik

Bei der Standard-Technik kommt vor der Durchtrennung der Pfortader der Empfängerin oder des Empfängers bei Bedarf ein Bypass-System zum Einsatz. Erfahrene Zentren mit guten Anästhesisten kommen auch schon oft ohne Bypass aus. Die Einlage des Bypasses erfolgt in die V axillaris und in die V femoralis und ermöglicht einen extrakorporalen Umgehungskreislauf und soll hämodynamische Instabilitäten vermeiden. Nach Einlage des veno-venösen Bypasssystems kann zunächst die Pfortader in Lebernähe, nach Einlage eines weiteren Bypasskatheters, dann die infrahepatische V cava oberhalb der Nierenvene und anschließend die suprahepatische V Cava abgesetzt werden. Bei Implantation der Spenderleber wird zuerst die suprahepatische V cava End-zu-End anastomosiert, dann erfolgt die End-zu-End-Anastomosierung der Pfortader und schließlich die End-zu-End-Anastomose der infrahepatischen V cava. Die Anastomosierung des Gallenganges erfolgt meist durch eine End-zu-End Choledochocholedochostomie. Die zusätzliche Einlage eines T-Drains zur temporären Schienung ist optional und obliegt jedem Zentrum. Zur Anastomosierung der Leberarterie kann eine spezielle Branch-patch-Plastik zum Einsatz kommen. Hierbei wird bei Empfänger und Empfängerin und Spender und Spenderin der Steg zwischen der A. gastroduodenalis und der A. hepatica propria getrennt die Fläche zur Anastomosierung wird dadurch nach außen verlagert und das Stenoserisiko folglich gesenkt.[33]

1.1.5.3.1.2 Piggy back Technik

Im Gegensatz zum Standard-Verfahren wird bei der Piggy back Technik die Empfängerleber im Situs von der Vena Cava abpräpariert, die Pfortader wird abgesetzt und die Leber ohne V cava entnommen. Die V cava des Spenders oder der Spenderin wurde bei der Backtable Präparation kranial bereits verschlossen und kann nun durch eine Seit-zu-Seit Anastomose mit der V cava der Empfängerin oder des Empfängers verbunden werden. Die V cava muss für die

Anlage der Anastomose nur partiell ausgeklemmt werden. Dadurch können hämodynamische Instabilitäten reduziert werden. Außerdem ist die warme Ischämiezeit kürzer, da nur eine Anastomose zu nähen ist.[34][36]

Die restlichen Anastomosen erfolgen wie bei der Standard Technik (s.o.).

1.1.5.3.2 Split liver

Bei der „Split liver“ Transplantation wird ein Spenderorgan so geteilt, dass es zwei Empfängerinnen und Empfänger versorgen kann. Hier bestehen die Möglichkeiten einerseits, im linkslateralen Split, welcher die Leber in einen kleineren Linken und einen Größeren rechten Teil trennt, oder dem „true Split“, welcher die Leber in der Mitte teilt. Für die erste Variante kämen ein Kind und ein Erwachsener als Empfängerinnen und Empfänger infrage, letzteres wäre für zwei Jugendliche oder kleine Erwachsene eine Option. Voraussetzung für dieses Verfahren ist eine hohe Qualität des Spenderorgans und eine ausreichende Größe. Das „Splitten“ erfolgt entweder im Situs des Spenders oder der Spenderin oder außerhalb anschließend an die Explantation. Der Vorteil dieses Verfahrens nämlich mit einem Organ zwei Menschen versorgen zu können, liegt auf der Hand und kommt dem andauernden Organmangel entgegen. Die Operation stellt jedoch eine technisch große Herausforderung dar, da die Hauptgefäße und der Gallengang nur einfach vorhanden sind.[34]

1.1.6 Postoperatives Management

1.1.6.1 Frühpostoperatives Management

Zum frühpostoperativen Management nach einer LTx zählen eine Reihe von Maßnahmen welche die Rehabilitation der Patientin oder des Patienten und die Ergebnisse der Operation konkret beeinflussen. Darunter fallen die Reduktion der Invasivität, also die Entfernung aller potentieller Infektionsquellen, wie Intubationstubus, Magensonde, Drains, Harnkatheter, uvm., welche mit dem aktuellen Zustand der Patientin oder des Patienten vereinbar sind. Eine frühe Mobilisation und eine rasche Umstellung auf enterale Ernährung und Einnahme der Medikation per oral hat sich ebenfalls als vorteilhaft erwiesen. Eine tägliche Kontrolle der Laborwerte und die Durchführung eines Thoraxröntgens ist ebenfalls eine wichtige Maßnahme zur Beurteilung des Zustands der Patientin oder des Patienten. Der tägliche Verbandswechsel und die Begutachtung der Wundverhältnisse sind ebenfalls unerlässlich.[36]

1.1.6.2 Immunsuppression

Zum jetzigen Stand der Wissenschaft ist für die Nachsorge einer Lebertransplantation eine lebenslange Immunsuppression unumgänglich. Der körpereigene Immunsystem erkennt auch Jahre nach der Transplantation das nicht körpereigene Gewebe mit der Folge einer Abstoßung

des transplantierten Organs. Die Immunsuppression ist für einen großen Teil der Komplikationen, die Nachsorge betreffend, mitverantwortlich.[37]

Eine optimale Immunsuppression nach einer Transplantation ist definiert als eine Therapie, welche eine stabile Funktion des Transplantats gewährleistet und gleichzeitig die systemische Immunabwehr so wenig wie möglich unterdrückt. Auf diese Weise sollen Komplikationen, hervorgerufen, einerseits durch die Nebenwirkungen der Medikamente, andererseits durch die Wirkung der Immunsuppression (Infektanfälligkeit, de novo Tumore) so gering als möglich gehalten werden.[38]

Es gibt eine Reihe von Wirkstoffgruppen welche in der Immunsuppression nach Transplantationen zu Einsatz kommen. Sie alle besitzen ein effektives Wirkungsspektrum und bedauerlicherweise ein ebenso effektives Nebenwirkungsprofil. Die Wirkstoffwahl der Immunsuppressiva sollte deshalb für jede Patientin und jeden Patienten in Abwägung deren Bedürfnisse und deren Patientinnen- und Patientengeschichte individuell getroffen werden.

Stoffgruppe	Häufige unerwünschte Wirkungen
CNI (CyA/Tac)	Hypertonie, Nephrotoxizität, Glukoseintoleranz (Tac), Neurotoxizität (Tac), Hirsutismus (CyA), Gingivahyperplasie (CyA), Tremor
mTOR-I (SIR/EVL)	Hyperlipidämie, Wundheilungsstörungen, Thrombozytopenie
Antimetabolite (AZA/MMF)	Diarrhö, Leukopenie, Thrombozytopenie, Knochenmarksdepression (AZA)
Steroide	Glukoseintoleranz, Morbus Cushing, Hypertonus, Osteoporose, Steroidakne, peptische Magenulzera, Hautatrophie, aseptische Knochennekrosen, Wundheilungsstörungen, Psychosen
AK (ATG/ALG/IL-2R)	Allergische Reaktionen (Fremdeiweiß vom Pferd oder Kaninchen, ATG ALG), Antikörperbildung (ggf. keine Wirkung bei wiederholtem Einsatz), Leukopenie (ATG, ALG), Thrombozytopenie (ATG, ALG), Muskel- und Knochenschmerzen (ATG, ALG)

Tabelle 6 Die Immunsuppressiva und deren Nebenwirkungsprofil im Überblick [37]

Als Eckpfeiler der Immunsuppressions- Therapie von Lebertransplantierten gelten die Calcineurin-Inhibitoren (CNI). Deren Wirkmechanismus beruht auf einer selektiven Unterdrückung der T-Zell-Antwort, dazu zählen Cyclosporin A und Tacrolimus. Von den CNI gilt Tacrolimus in Europa und den USA als der Wirkstoff der Wahl zur Immunsuppression nach einer Lebertransplantation.[9][4] In einer Meta-Analyse von McAlister et al. 2006 wurden der Einsatz von Cyclosporin A und Tacrolimus nach Lebertransplantation untersucht. Tacrolimus senkte, im Vergleich zu Cyclosporin, das Risiko nach der Operation zu versterben signifikant.

Des Weiteren senkte Tacrolimus das Risiko eines Transplantatverlusts, einer akuten Abstoßung und einer Steroid-resistenten Abstoßung.[39]

Die Immunsuppression kann nach dem zeitlichen Verlauf in drei Phasen eingeteilt werden, die Induktionstherapie, die Erhaltungstherapie und die Therapie der akuten zellulären Abstoßung.[38]

Am LKH-Universitätsklinikum erfolgt die Immunsuppression anhand einer Einteilung der Patientinnen und Patienten in drei Gruppen. Die erste Gruppe wird gebildet von allen Patientinnen und Patienten mit einem hohen MELD (>20), die zweite Gruppe besteht aus Patientinnen und Patienten unter 40 Jahren, all jenen die ein DCD-Organ erhalten oder retransplantiert werden oder als Grunderkrankung an einer AIH leiden oder bereits vor der Transplantation eine GFR von <60ml/min aufweisen, also an einer Niereninsuffizienz leiden. Alle übrigen Patientinnen und Patienten bilden die dritte Gruppe.

Die Induktionstherapie kommt direkt im Anschluss an die Transplantation zur Anwendung.[38]

Am LKH- Universitätsklinikum besteht die Induktionstherapie aus der Gabe von Anti-T-Lymphozytenglobulin (ATG) einem polyklonalen Immunglobulin, zur Auswahl stehen hierbei Thymoglobulin® oder Grafalon®. Thymoglobulin® kommt bei der ersten Gruppe zum Einsatz, Grafalon® bei der zweiten Gruppe. Alle übrigen Patientinnen und Patienten, in der dritten Gruppe, erhalten keine Induktionstherapie.

Auf die Induktionstherapie folgt die Erhaltungstherapie beziehungsweise besteht bereits, denn die Erhaltungstherapie wird je nach Gruppe, am Tag der Operation oder spätestens am 2. Tag postoperativ eingeschlichen und wird unbegrenzt fortgesetzt. Sie beginnt meist als Tripletherapie bestehend aus einem Calcineurin-Inhibitor, einem Antimetaboliten und einem Steroid. Ziel während der Erhaltungstherapie ist, einerseits die Reduktion der Anzahl der Wirkstoffe auf eine Zweifach- oder Monotherapie, andererseits eine Reduktion der Dosis. [9] Von den CNI wird - wie bereits erwähnt - Tacrolimus (Prograf®) bevorzugt und bereits am Tag der Operation verabreicht oder, wenn eine Induktionstherapie vorgenommen wurde, eingeschlichen und anschließend regelmäßige Spiegelkontrollen durchgeführt.

Als Antimetaboliten stehen die Purinantagonisten Mycophenolatmofetil und Azathioprin zur Verfügung. Deren Einsatz insbesondere, jener von Mycophenolatmofetil, hat in den letzten Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung gewonnen. Dies liegt vor allem an der Notwendigkeit der Dosisreduktion der CNI, zur Eingrenzung deren Nebenwirkungen, wie der Nephrotoxizität. Die m-Tor-Inhibitoren, Sirolimus und Everolimus stellen eine vielversprechende Alternative zu den CNIs dar, wobei nur Everolimus nach LTx zugelassen ist. Der dritte Bestandteil der

Tripletherapie ist die Gabe von Steroiden wie Methylprednisolon, welches am Anfang hoch dosiert und anschließend ausgeschlichen wird.[4][37]

Die Erhaltungstherapie am LKH- Universitätsklinikum besteht in der ersten Gruppe aus einem CNI, welcher ab dem zweiten Tag postoperativ eingeschlichen wird. Die zweite Gruppe erhält Mycophenolatmofetil ab dem ersten Tag postoperativ und Steroide. Bei der dritten Gruppe, welche keine Induktionstherapie erhalten hat, wird der CNI gleich nach der Operation intravenös verabreicht. Zudem erhalten die Patientinnen und Patienten ab dem ersten Tag Mycophenolatmofetil und Steroide.

Monat nach LTX	Cyclosporin (ng/ml)	Cyclosporin +MMF (ng/ml)	Prograf (ng/ml)	Prograf +MMF (ng/ml)
1. Monat	130-180	70-100	7-10	5-7
2. - 3. Monat	100-150	60-80	6-8	4-(6)
4. - 12. Monat	80-120	40-60	(3)-5	3-(5)
> 1 Jahr	80-100	40-(60)	3-(5)	2-(4)

Tabelle 7 Zielspiegel der CNI anschließend an eine LTx

Die Therapie der akuten Abstoßung erfolgt bei gesicherter Histologie einer solchen. Eine Bolus- Gabe von hochdosierten Glukokortikoiden gilt in diesem Falle als Therapie der Wahl.[38]

1.1.7 Komplikationen

Die Lebertransplantation geht, aufgrund der Komplexität des Eingriffs, der postoperativen Immunsuppression und somit erhöhten Infektanfälligkeit und dem Ischämieschaden des Transplantates mit einem relativ hohen Komplikationsrisiko einher.[33]

Zu den Frühkomplikationen, also die Komplikationen im ersten Jahr nach Transplantation, zählen hauptsächlich Blutungen, Thrombosen sowohl arteriell als auch venös, die Nichtfunktion des Transplantats und die Leckage oder Stenose der Gallengänge. Die Spätkomplikationen bestehen in erster Linie aus Stenosen, einerseits biliär, andererseits vaskulär und das Wiederauftreten der Grunderkrankung (HCV,HCC).[33]

1.1.7.1 Nachblutung, Wundheilungsstörung

Nachblutungen werden am LKH- Universitätsklinikum in etwa 2,5% der Fälle nach einer Lebertransplantation beobachtet. Dabei kann unmittelbar im Anschluss an die Transplantation

der Mangel an Gerinnungsfaktoren, aufgrund noch mangelhafter Transplantatfunktion ein solches Auftreten begünstigen. Andere Koagulopathien und Thrombozytopenien treten auch häufig postoperativ auf. Die Ursache für die Nachblutungen liegt in diffusen Blutungen im Bereich der Resektionsflächen oder in Undichtigkeit von Gefäßanastomosen. Größere Hämatome erfordern eine operative Ausräumung.

Ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen gegenüber anderen Eingriffen ist aufgrund der postoperativen Immunsuppression gegeben. Bei oberflächlichen Wundheilungsstörungen kann die Versorgung mittels VAC-Anlage oder einer Sekundärnaht erfolgen.[33][40]

1.1.7.2 Infekte

Das Auftreten von Infekten ist bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten deutlich erhöht, vor allem Pilzinfektionen, Virusinfektionen und die Reaktivierung eines solchen stellen ein großes Problem in der Behandlung dar. Eine Prophylaxe von CMV und *Pneumocystis carinii* gehört an den meisten Zentren zum Protokoll. Dennoch ist das Risiko auch für Infektionen mit Pilzen oder Bakterien hoch. Die Reduktion der Invasivität zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt spielt in der generellen Infektprophylaxe eine große Rolle.[33][40]

1.1.7.3 Vaskuläre Komplikationen

1.1.7.3.1 Leberarterie

Eine Komplikation der arteriellen Blutversorgung stellt eine gefährliche vaskuläre Komplikation dar. Arterielle Thrombosen treten in 1-7% der Fälle[4] auf, regelmäßige postoperative Ultraschallkontrollen gelten als wichtige diagnostische Maßnahme zum Ausschluss einer solchen. Ein hoher Hämatokrit, eine postoperative Hyperkoagulopathie und die Dissektion infolge von Traumata (Umgang) sind Risikofaktoren für deren Auftreten. Der Zeitpunkt und das Ausmaß der Thrombose sind dabei für die Prognose entscheidend. Zu einem frühen Zeitpunkt kann eine Lyse oder PTA vielversprechend sein. Tritt die Thrombose zu einem späteren Zeitpunkt auf oder wird sie zu spät diagnostiziert, ist der Transplantatverlust in 75% der Fälle unabwendbar. Eine Stenose der Arterien tritt in 10% der Transplantationen auf, dabei ist die Stenose in 70% an der Anastomose lokalisiert.[33] Das bedeutet, dass als Nahttechnik möglichst eine nicht-einengende Anastomosenanlage erfolgen sollte.[40] Eine Knickbildung ist eine ebenfalls bekannte Komplikation der Leberarterie und bedarf einer chirurgischen Revision während für die Stenosen meist endovaskulär, interventionell therapiert werden.[40]

1.1.7.3.2 Vena Cava

Komplikationen, meist Stenosen, an der Vena Cava sind selten und abhängig von der jeweiligen Operationstechnik. Wenn eine solche Komplikation auftritt, gilt sie allerdings als äußerst bedrohlich. Die Symptomatik wird durch die Lage der Stenose bestimmt, ist die obere Anastomose, bei der Standard Technik, oder die einzige Anastomose bei der Piggy back Technik betroffen, kommt es zu einer Symptomatik die dem Budd-Chiari-Syndrom gleicht. Ist die untere Anastomose betroffen (Standard Technik) präsentiert sich dies als Nierenversagen mit unterer Einflusstauung. Ist die Stenose geringgradig kann die Ballondilatation mit Stenting zum Einsatz kommen. Aufgrund der anatomischen Lagebedingungen ist eine operative Revision schwierig.[33]

1.1.7.3.3 Pfortader

Das Auftreten von Pfortaderstenosen oder Pfortaderthrombosen ist mit 3% relativ selten. Symptomatisch äußert es sich durch einen Verlust der Leberfunktion oder einem portalen Hypertonus. Die chirurgische Revision ist in Ermangelung interventioneller Therapien meist notwendig. Es kann sich auch hier die Dringlichkeit zur Retransplantation ergeben.[33][40]

1.1.7.3.4 Lebervenen

Kommt es nach der Operation zu einer Erhöhung der intraabdominellen Drucks, werden Entstehungen von Thrombosen und Störungen des venösen Abflussgebietes begünstigt. Eine solche Thrombose birgt ein hohes Risiko eines Ausfalls der Transplantatfunktion. Deshalb ist die abdominelle Kompartimentdruckmessung im postoperativen Management von großer Bedeutung.[33]

1.1.7.4 Biliäre Komplikationen

Biliäre Komplikationen treten in etwa in 2-25% der Lebertransplantationen auf. Dabei ist es sinnvoll zwischen Komplikationen (Leckagen und Stenosen) welche die Anastomose betreffen und jenen, die in anderen Bereichen der Gallengänge auftreten, zu unterscheiden. Ätiologisch sind die Komplikationen, welche die Anastomose betreffen auf die chirurgische Anastomosentechnik oder eine lokale Ischämie zurückzuführen. Bei Komplikationen außerhalb der Anastomose ist die Ätiologie etwas komplexer und teilweise ungeklärt. Eine Rolle spielt hierbei höchstwahrscheinlich einerseits die arterielle Blutversorgung andererseits die kalte Ischämiezeit des Transplantates. Auch die Grunderkrankung zum Beispiel im Falle einer PSC hat vermutlich Einfluss auf die Entstehung.[40]

1.1.7.4.1 Leckage

Das Auftreten einer Leckage der Anastomose, meist frühpostoperativ, wurde in etwa 8% (häufiger bei Lebendspende) der Fälle beobachtet. Therapeutisch erzielt man mit der Endoprothese gute Erfolge und kann in den meisten Fällen das Problem so ausreichend behandeln. Bei ausgeprägteren Leckagen mit Nekrosebildung erfolgt die chirurgische Revision meist mit einer Neuanlage der Anastomose als eine Choledochojejunostomie anstatt der vorherigen Choledochocholelostomie.[40]

1.1.7.4.2 Stenose

Die Inzidenz der Anastomosenstenosen des Gallenganges liegt zwischen 13-19%. Der Zeitpunkt des Auftretens lässt Rückschluss auf deren Ursache ziehen. Stenosen, welche früh postoperativ auftreten, liegt eine chirurgisch-technische Ursache zugrunde. Tritt die Stenose erst später auf entsteht dies meist aufgrund einer Entzündung, einer vorangegangenen Leckage, einer Ischämie oder immunologischen Prozessen. Die Therapie der Wahl ist die ERCP mit Ballondilatation und bei Bedarf Stenteinlagen, welche auch mehrmalig durchgeführt werden kann. Die sogenannten „non-anastomotic-strictures“ treten bei 5-25% der Fälle auf. Deren Inzidenz ist steigend und auf den Einsatz von Organen mit grenzwertiger Qualität zurückzuführen. Die Therapie durch Ballondilatation oder Stenteinlage ist je nach Ausprägung und Multifokalität der Stenosen mehr oder weniger erfolgreich. Generell ist die Prognose dieser Art von Stenosen weniger erfolgversprechend und ein Transplantatverlust häufig nicht vermeidbar.[40]

1.1.7.5 Abstoßung

Eine Abstoßung der transplantierten Spenderleber kann grundsätzlich immer stattfinden, je nach Zeitpunkt des Auftretens und in der Art der Immunantwort können drei Formen unterschieden werden.[37]

1.1.7.5.1 Hyperakut

Die hyperakute Abstoßung tritt innerhalb von Minuten bis Stunden nach Revaskularisation auf. Dabei spielen präformierte Antikörper gegen spenderseitige AB0 oder HLA-Antigene die zentrale Rolle in diesem Prozess.[9][37]

1.1.7.5.2 Akut

Die akute Abstoßung tritt ab dem 4-5. Tag bis zu Wochen nach der Transplantation auf. Dem zugrunde liegt entweder eine spenderseitige T-Zell-Reaktion mit direkter Zerstörung des Transplantatgewebes, oder eine humorale Immunantwort auf spenderspezifische Antigene des Transplantat-Endothels (deshalb auch vaskuläre Abstoßung).

Im Labor zeichnet sie sich durch ein Ansteigen der Transaminasen und des Bilirubins aus.[9][37]

1.1.7.5.3 Chronisch

Die chronische Abstoßung kann Monate aber auch Jahre nach der Transplantation auftreten. Sie äußert sich durch eine kontinuierliche Verschlechterung der Transplantatfunktion und ist bei den Langzeitkomplikationen die häufigste Ursache für eine notwendige Retransplantation. Die genauen Ursachen sind dabei noch nicht geklärt, man misst Läsionen durch Immunprozesse, Reperusions- und Ischämieschäden und der Mikroangiopathie eine Bedeutung in der Entstehung bei.[9]

1.1.7.6 Aszites

Das Auftreten von Aszites direkt postoperativ ist eine häufige Erscheinung. Das große Operationsgebiet und die noch nicht erfolgte Umstellung der Zirkulation ohne einen portalen Hypertonus sind dabei die auslösenden Faktoren. Bei Bestehen von über 4 Wochen nach LTx muss entweder eine Infektion oder eine eingeschränkte Transplantatfunktion ausgeschlossen werden.[40]

1.1.7.7 Narbenhernien, Platzbauch

Das Risiko für die Entstehung eines Platzbauches ist beim Transplantierten ebenfalls höher, da die Immunsuppression eine Fasziendehizensenz begünstigen kann. Bei der Revision eines solchen ist besonders auf die spannungsfreie Adaption der Bauchwand zu achten. Die Einlage eines Kunststoffnetzes kann dabei alternativ zum Verschluss der Bauchdecke eingenäht werden. Das Auftreten von Narbenhernien wird häufig nach Lebertransplantation beobachtet.[40]

1.1.7.8 Nierenversagen

Die Anzahl der akuten Nierenversagen postoperativ ist nach Einführung des MELD System zur Allokation gestiegen. Wichtig hierbei ist der möglichst restriktive Umgang mit nephrotoxischen Substanzen wie unter anderem den Calcineurin- Inhibitoren.

1.1.7.9 Clavien-Dindo Score

Eine einheitliche Bestimmung und Einteilung der chirurgischen Komplikationen im Anschluss an eine Operation waren lange nicht existent. In jeder Studie wurden die Komplikationen anders definiert eindeutige Rückschlüsse und Vergleiche in Bezug auf das Outcome konnten folglich nicht erhoben werden. Clavien et al. beschrieben 1992 erstmals einen Vorschlag zur Einteilung von Komplikation nach chirurgischen Eingriffen. Er unterteilte dabei die Komplikationen nach vorangegangenen Cholezystektomien in vier Grade. Die Einteilung benennt die Komplikation nicht direkt sie orientiert sich an den therapeutischen Maßnahmen, welche für die etwaige Komplikation zum Einsatz gekommen ist. [41] Diese Einteilung wurde 2004 von Dindo et al überarbeitet und gilt nun als internationales, einheitliches System zur Bestimmung der Komplikationen infolge chirurgischer Verfahren. Die Einteilung ist leicht nachvollziehbar, einfach, nützlich und logisch. In der folgenden Abbildung ist der modifizierte Clavien-Dindo Score mit den 5 Graden und der dazugehörigen Definition aufgelistet. Bei Auftreten von mehreren Komplikationen verschiedener Grade wird der höchste Grad dokumentiert.[42]

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Abbildung 4 Klassifikation of surgical complications [42]

1.1.8 Outcome

Die Ergebnisse der Lebertransplantation konnten sich in den letzten Jahrzehnten aufgrund der technischen Errungenschaften und einer adäquaten Immunsuppression stetig verbessern. Weltweit beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate zwischen 75-80%, im Falle von spezialisierten Zentren werden bis zu 90%, am LKH-Universitätsklinikum wurden im Jahr 2017 sogar 96% erreicht.[33] Die Mortalitätsraten konnten sich in den letzten Jahrzehnten stetig verbessert und sind seit 2000 relativ konstant geblieben. Lag 1985 die 1-Jahres-Überlebensrate noch bei 33% und in den Jahren 1990-94 bei 74% ist in der aktuellen Mortalitätsrate von 85% eine deutliche Verbesserung des Outcomes abzulesen.[5]

Zur Beurteilung der Ergebnisse ist eine Unterscheidung zwischen frühen postoperativen Komplikationen und Mortalität und Langzeitüberleben in Kombination mit Spätkomplikationen unerlässlich. Als international anerkannte Bezugsgröße für das perioperative Ergebnis gilt die 1-Jahres-Mortalitätsrate. Das liegt daran, dass fast alle Todesfälle, welchen perioperative Probleme zugrunde liegen wie Infektionen oder chirurgische Komplikationen, innerhalb von einem Jahr nach der Operation auftreten. Das heißt alle Komplikationen welche innerhalb des ersten Jahres auftreten gelten als Frühkomplikationen. Die Sterblichkeit ist im ersten Jahr nach LTx am höchsten nach einem Jahr nimmt die Mortalitätsrate deutlich ab die Komplikationen sind nun anderer Herkunft.[23] Ungefähr die Hälfte aller Todesfälle nach LTx ereignen sich in den ersten 2-3 Monaten nach dem Eingriff.[33] Die Ursachen für die Spätkomplikationen liegen meist in einem Rezidiv der Grunderkrankung zum Beispiel HCC oder HCV und Stenosen der Gallenwege oder der arteriellen Lebergefäße.[37] Auch Infektionen oder de novo Tumore spielen eine wichtige Rolle bei den Langzeitkomplikationen.[23]

Andere Quellen hingegen definieren die ersten 6 Monate im Anschluss an die LTx mit einer Mortalität von 46 % und einer Re-Transplantationsraten von 65%, als den kritischsten Zeitraum. Als Zielgröße für das endgültige Outcome gilt jedoch auch hier die 1-Jahres-Überlebensrate.[5]

Der Mangel an Organen führt auch im Bereich der Allokation zunehmend zu Problemen. Eine besonders ungünstige Ausgangslage für das Outcome ist ein hoher MELD Score, dieser entsteht zwangsläufig auf dem Boden des Mangels an Spenderinnen und Spendern. Hinzu kommen die erweiterten Kriterien von Spenderinnen und Spendern, die kompromissbereiter bezüglich der

Qualität der Organe, sind. In einem Land mit kontinuierlich steigender Nachfrage an Organen und einem gleichbleibenden Angebot an Organen führt dies unwiderruflich zu schlechteren Ergebnissen nach LTx. In Deutschland hat die Einführung des MELD Systems zu einem signifikanten Anstieg der 1-Jahres-Mortalität geführt. In anderen Ländern, wo das Angebot und die Nachfrage von Organen relativ konstant geblieben ist, wie in den USA, hat MELD gute Ergebnisse erzielen können. Somit beeinflussen sowohl spenderassoziierten Faktoren wie eine schlechte Organqualität, als auch empfängerassoziierte Faktoren wie ein schlechter Allgemeinzustand das Outcome von LTx.[23]

Die Ergebnisse einer LTx werden außerdem vom Typus der Leberspende beeinflusst. DCD Empfängerinnen und Empfänger wiesen anfänglich eine deutlich höhere Mortalitätsrate und eine höheren Komplikationsrate im Vergleich zu DBD Empfängerinnen und Empfängern auf.[29]

Dabei fiel vor allem ein deutlich erhöhtes Risiko für biliäre Komplikationen und ein geringeres Überleben des Allografts bei Empfängerinnen und Empfängern solcher Organe auf.[24] Dies ist auf die warme Ischämiezeit zurückzuführen.[29]

Vanatta et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass exzellente Ergebnisse bezüglich des Outcomes, von Empfänger oder Empfängerin und des Organs gleichwertig mit DBD Organen erreicht werden können. Die Voraussetzungen dafür seien jedoch, die adäquate Auswahl von Spender oder Spenderin und Empfänger oder Empfängerin, das heißt Empfänger und Empfängerinnen mit einem geringeren Risiko und eine geringe warme und kalte Ischämiezeit.[24] In Europa konnten durch diese selektive Auswahl an passenden Organen die Ergebnisse bezüglich Mortalität und Komplikationsrate verbessert werden. Das Auftreten der ischämischen Cholangiopathie und das damit assoziierte herabgesetzte Transplantatüberleben blieb jedoch unverändert ein wesentliches Problem der DCD-Spende.[29]

Für die beiden Operationstechniken der LTx, also das Standardverfahren und die Piggy back Technik, zeigten sich im Hinblick auf Patientinnen und Patienten oder Transplantatüberleben keine Unterschiede.[33]

1.2 Sarkopenie

1.2.1 Definition

Der Begriff Sarkopenie wurde 1989 von Irwin Rosenberg beschrieben und gilt seither als die altersabhängige Abnahme an Muskelmasse einhergehend mit einer verringerten Kraft und/oder Funktion der Skelettmuskulatur. Der Ursprung des Wortes, zusammengesetzt aus „*sarx*“ für Fleisch und „*penia*“ für Verlust, kommt aus dem Griechischen.[43][44]

Eine einheitliche Definition der Erkrankung wurde bisher, trotz großer Relevanz und hohem Aufwand im Hinblick auf Kosten und Personal, noch nicht geschaffen.[43]

Laut EWGSOP (European Working Group on Sarkopenia in Older People) ist die Sarkopenie ein Syndrom, welches durch die gleichzeitige Ausprägung eines generalisierten und fortschreitenden Verlusts an skelettaler Muskelmasse und Muskelkraft definiert ist. Damit verbunden sind körperliche Beeinträchtigung bzw. Invalidität und eine geringe Lebensqualität bis hin zum Tod.[45]

Obwohl Muskelmasse und Muskelkraft in Beziehung zueinander stehen ist die Definition der Sarkopenie laut EWGSOP allein durch die Minderung der Muskelmasse nicht ausreichend, um eine klinisch relevante Aussage zu treffen. Der Rückgang von Muskelmasse und Muskelkraft im Alter erfolgt nicht in gleichen Maßen. Tatsächlich lässt sich über die Muskelkraft sogar mehr Aussage im Hinblick auf ungünstige Prognosen treffen. Die Sarkopenie ist folglich nur durch eine Kombination aus Abnahme der Skelettmuskulatur und Verlust der Muskelfunktion (Kraft oder körperliche Leistung) definierbar.[43][45]

Andere Autoren wie Prado et al. bezeichnen die Sarkopenie in erster Linie als eine reduzierte Quantität an Skelettmuskulatur. Sie definierten neue geschlechterspezifische Grenzwerte für die Skelettmuskelmasse ($\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen, $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer) und demzufolge für das Auftreten einer Sarkopenie. Alles unterhalb dieser Grenzwerte wurde als zu geringe Muskelmasse, Sarkopenie, definiert.[46] Die Folge eines solchen Massenverlusts stellt auch hier die Abnahme der Muskelkraft und eine daraus resultierende funktionelle Beeinträchtigung dar. Ferner wird unterstrichen, dass es sich bei der Sarkopenie nicht rein um eine Erkrankung der älteren Menschen handelt. Zudem sei sie nicht auf Individuen, welche dünn oder unterernährt erscheinen, begrenzt.[47]

Die Sarkopenie wird auch definiert als eine Verminderung der Skelettmuskulatur um zwei Standardabweichungen unter dem gesunden, durchschnittlichen, jungen Individuum.[48][49]

1.2.2 Epidemiologie

Ab dem 40. Lebensjahr verlieren Erwachsene alle 10 Jahre bis zu 8% ihrer Muskelmasse, ab dem 70. Lebensjahr im Schnitt sogar fast doppelt so viel pro Jahrzehnt. Es handelt sich folglich um einen Begriff welcher vor allem in der Geriatrie von großer Bedeutung ist. Während die Lebenserwartung, vor allem in der westlichen Welt, nach wie vor steigt, nimmt demzufolge die durchschnittliche Prävalenz der Sarkopenie zu. Wobei sich das Treffen einer Aussage bezüglich der Prävalenz und den Auswirkungen der Sarkopenie ohne einheitlich festgelegte Definition als etwas schwierig gestaltet.[43][50]

Die Prävalenz der Sarkopenie definiert laut EWGSOP-Kriterien betrug in einer systemischen Literaturrecherche von 2014 in der älteren Bevölkerung zwischen 1-29%, 14-33% für Patientinnen und Patienten in Langzeitpflege und 10% in der Notfallversorgung im Krankenhaus.[51]

Während im Jahr 2000 die Anzahl der über 60-Jährigen bei rund 600 Millionen lag, wird für das Jahr 2025, eine Steigerung auf bis zu 1,2 Milliarden und im Jahr 2050 auf bis zu 2 Milliarden, erwartet. Die Sarkopenie betrifft somit über 50 Millionen Menschen weltweit und wird in den nächsten 40 Jahren bis zu 200 Millionen betreffen.[45]

1.2.3 Pathophysiologie

Die Skelettmuskulatur besteht aus zwei Typen von Muskelfasern, den Typ I und Typ II Fasern. Typ II, die schnellen Fasern, unterscheiden sich von Typ I, den langsamen Fasern, durch ein höheres Potential zur Glykolyse, eine niedrigere oxidative Kapazität und eine schnellere Erregbarkeit. Die Typ I Fasern weisen eine höhere Resistenz gegenüber Ermüdung auf, dies liegt an der höheren Dichte von Kapillaren, Myoglobin und Mitochondrien in diesen Fasern. Der Großteil der Skelettmuskulatur besteht aus beiden Typen von Fasern eine Ausnahme bildet die posturale Muskulatur sie besteht lediglich aus Typ I Fasern. Prinzipiell gilt, bei langsamen Bewegungen geringer Intensität sind die Typ I Fasern aktiv, während schnellen, kraftvollen Bewegungen wird die Kraft von beiden Muskelfasertypen generiert. Im Alter kommt es beinahe ausschließlich zu einem Verlust der Typ II Fasern. Als Erklärungen für diesen Verlust kommen neurodegenerative Prozesse wie ein Verlust an Motoneuronen, eine Verminderung der Produktion und Sensitivität anaboler Hormone (GH, IGF-1, Kortikosteroide, Testosteron, Östrogen) eine Dysregulation der Zytokinsekretion und eine Veränderung der Entzündungsfaktoren, wie zum Beispiel ein erhöhtes CRP, infrage.[50][44]

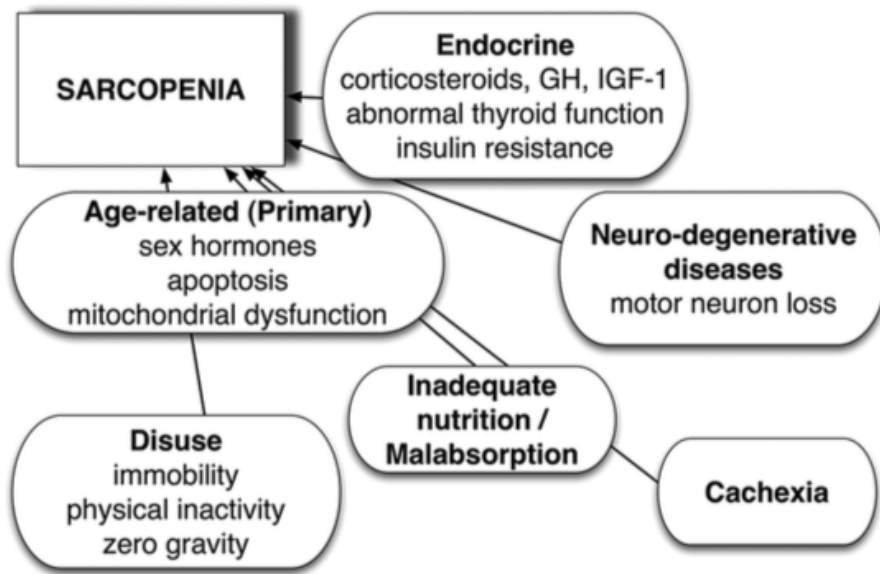


Abbildung 5 Pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung einer Sarkopenie[45]

1.2.4 Risikofaktoren

Eine Reihe von Risikofaktoren wurde mit der Entstehung der Sarkopenie in Zusammenhang gebracht. In der folgenden Abbildung sind die wichtigsten Risikofaktoren, die für die Entstehung einer Sarkopenie mitverantwortlich sind, genannt. Sie sind in Abbildung 3 aufgelistet und nach deren Effekt auf den Stoffwechsel (anabol oder katabol) visualisiert.[43]

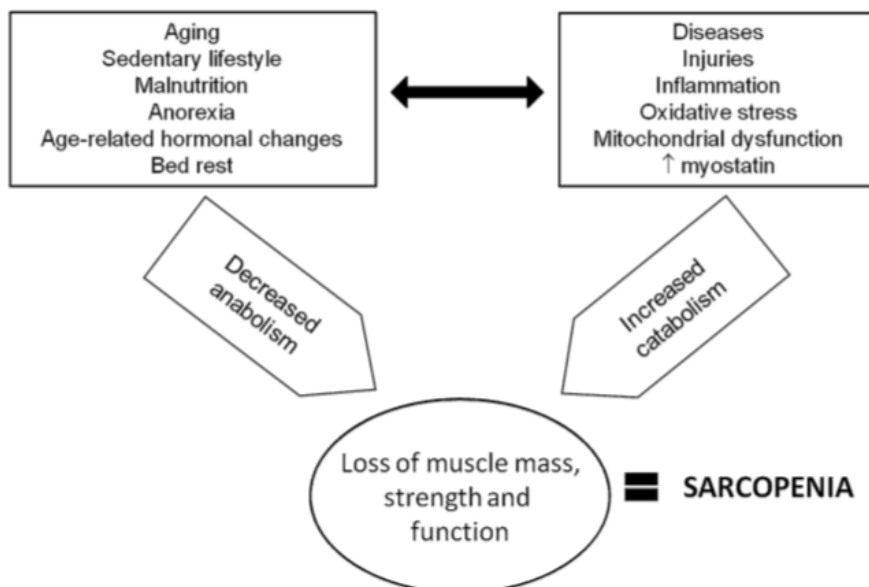


Abbildung 6 Risikofaktoren der Sarkopenie [43]

1.2.5 Einteilung

Es erfolgte eine Einteilung der Sarkopenie je nach zugrundeliegender Ursache der Entstehung. Die „primäre“ Form entspricht demnach einer altersassoziierten Sarkopenie. Von einer „sekundären“ Form spricht man, wenn mehrere Ursachen evident sind. Dazu gehören die bewegungsassoziierte Form, welcher die Bettlägerigkeit oder ein hauptsächlich sitzender Lebensstil zugrunde liegt, die ernährungsassoziierte Form welcher eine mangelhafte Ernährung jeglicher Form oder ein Malabsorptionssyndrom vorausgehen und die krankheitsassoziierte Form, welche mit fortgeschrittenem Organversagen, Infektionen, bösartigen Neubildungen und endokrinologischen Ursachen einhergeht.[45]

1.2.6 Sarkopenie und andere Syndrome

Die Sarkopenie geht mit einigen Syndromen, welche ebenfalls einen Verlust an Muskelmasse aufweisen, einher, jene sind oft nur schwer voneinander abgrenzbar. Allen gemeinsam ist die bisher noch nicht erreichte Eingliederung in die Praxis aufgrund mangelnder Forschung und Literatur. Wesentlich ist jedoch nicht das Verständnis für die Definition dieser Syndrome, sondern das Bewusstsein für deren Existenz und die damit einhergehenden schlechten Prognosen in Klinik und Praxis.[47]

1.2.6.1 Sarkopenie vs. Kachexie

Die Kachexie ist ein komplexes metabolisches Krankheitsbild welches als Begleiterscheinung einer schweren Erkrankung z.B. Tumoren, Nierenversagen, auftritt. Sie wird charakterisiert durch einen Verlust an Muskulatur mit oder ohne gleichzeitigen Verlust an Fettgewebe. Das heißt kachektische Personen sind meist auch sarkopen, sarkopene Individuen sind jedoch nicht automatisch kachektisch.[45]

1.2.6.2 Sarkopenie vs. Gebrechlichkeit

Das Konzept Gebrechlichkeit, im englischen bezeichnet als „frailty“, ist ein Status, der aufgrund des Alterungsprozesses eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber physiologischer Stressoren aufweist,[52] er bezieht in seine Bezeichnung drei Faktoren mit ein. Das sind physische Faktoren eine psychosoziale Komponente und die kognitiven Fähigkeiten. Für die Definition müssen ferner mindestens drei der folgenden Symptome erfüllt sein, ungewollter Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, allgemeines Schwächegefühl, verringerte Gehgeschwindigkeit und geringe körperliche Aktivität. Da die Erhebung der Beschreibung Gebrechlichkeit sehr zeitintensiv ist, wird häufig die Sarkopenie, welche lediglich durch die Berechnung der Muskelmasse im CT oder MRT erfolgen kann, stellvertretend als Maß für die Gebrechlichkeit herangezogen. Von Klinikern wird dieses Konzept, aufgrund der auch hier

nicht ganz klaren Definition, vielerorts noch kritisch hinterfragt. Da selbst die Sarkopenie noch nicht eindeutig definiert ist, besteht die Herausforderung in Zukunft darin durch klare Bezeichnungen eine Möglichkeit zur Integration in die Praxis zu schaffen.[53]

1.2.6.3 Sarkopenie vs. sarkopene Fettleibigkeit

Ein ebenfalls wichtiger Zustand der Körperkonstitution ist die sarkopene Fettleibigkeit (engl. „sarcopenic obesity“). Der Alterungsprozess geht, wie bereits erwähnt mit einer Reduktion der Muskelmasse einher, die Masse an Körperfett ist hingegen nicht unbedingt rückläufig, sondern sie bleibt bestehen oder nimmt darüber hinaus sogar zu. Das bedeutet auch, dass die Abnahme von Muskulatur und Kraft als unabhängig vom Körpergewicht zu sehen ist. Des Weiteren kommt es im Alter zu einer Umverteilung des Körperfetts. Es kommt zu einer vermehrten Fetteinlagerung ins Muskelgewebe und führt somit auch zu einer qualitativen Minderung der Muskulatur. Diese Kombination aus Sarkopenie und Adipositas wird als sarkopene Fettleibigkeit bezeichnet und vereint demnach, auch, die mit den Syndromen behafteten Risiken, in sich. In Summe führt dies zu einem höheren Risiko für das metabolische Syndrom, einer körperlichen Beeinträchtigung, längeren Krankenhausaufenthalten und erhöhter Mortalität.[45][47]

1.2.7 Diagnostik

Für die Messung der Körperbeschaffenheit und somit auch der Sarkopenie sind verschiedene Methoden, welche von Anthropometrie bis hin zu Auswertung von Bildmaterial reichen, vorhanden. Dabei werden je nach Definition der Sarkopenie verschiedene Variablen berücksichtigt. Die Messung der Muskelmasse und deren Abnahme liegt bei Prado et al. und Gomez-Perez et al. im Vordergrund. Marzetti et al. und die EWGSOP legen besonderen Wert auf die gleichwertige Berücksichtigung der Reduktion der Muskelmasse und der verringerten Kraft oder der körperlichen Leistung.[43][45]

1.2.7.1 Bestimmung der Muskelmasse

Die Goldstandards zur Bestimmung der Muskelmasse mittels bildgebender Verfahren sind CT und MRT. Deren Fähigkeit die Gewebe klar voneinander abzugrenzen ermöglicht einen genauen Rückschluss auf die vorhandene Masse an Skelettmuskulatur. Limitierend können bei diesen Verfahren einerseits die Kosten andererseits die Verfügbarkeit sein, hinzu kommt die nicht zu unterschätzende Strahlenbelastung (CT).[43][54]

Aus diesem Grund ist es wichtig das CT nur dann zur Diagnostik der Sarkopenie zu verwenden, wenn bereits für diagnostische Zwecke ein CT durchgeführt wurde. Eine wiederholte Messung wäre kontraproduktiv. Beim CT erfolgt die Messung im Querschnitt auf Höhe des dritten

Lumbalwirbel. Shen et al. beschrieben die Region 5cm über L4-L5 als jene, welche am genauesten Rückschluss auf die gesamte Skelettmuskulatur ermöglicht. Dies entspricht der Region auf Höhe von L3.[55]

Im klinischen Alltag sind CT und MRT allerdings aufgrund der genannten limitierenden Faktoren nur eingeschränkt anwendbar. Eine attraktive Alternative bietet hier die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), welche für Studien und Klinik als besser anwendbar gilt.

Die DXA gilt als schnell, nicht invasiv und als sichere Methode für die Bestimmung der Körperzusammensetzung. Die Strahlenbelastung ist gering und die Methode deshalb auch für eine mehrfache Anwendung unbedenklich.[47][45]

Die Bioimpedanzanalyse (BIA) gilt wiederum als transportable und somit nicht an einen Ort gebundene Alternative zur DXA. Sie ist günstig, einfach anwendbar und gibt ebenfalls einen guten Rückschluss auf die Körperzusammensetzung. Die Anthropometrie bietet die einfachste Anwendbarkeit und geringsten Kosten als Methode für die Bestimmung der Körperzusammensetzung an. Für die Bestimmung der Sarkopenie, die wie erwähnt häufig bei älteren Individuen auftritt, gilt sie jedoch, aufgrund des vom Alterungsprozess veränderten Gewebe wie zum Beispiel die Abnahme der Hautelastizität, als nicht geeignet für die Bestimmung der Sarkopenie.[43]

1.2.7.2 Messung der Muskelkraft

Für die Messung der Muskelkraft werden der „Grip-strenght“ Test und der Knie Extensions/Flexions Test herangezogen. Der „Grip-strenght“ Test misst die Kraft des Handgriffs mittels eines tragbaren Dynamometer. Er kann im Sitzen durchgeführt werden und ist schnell und kostengünstig. Eine Aussage bezüglich der Muskelkraft sowohl der oberen Extremität als auch der unteren Extremität kann getroffen werden. Der Knie Extensions/Flexions-Test hat den Vorteil, dass er auch bei gebrechlichen Patientinnen und Patienten erhoben werden kann. Die Messung erfolgt, ebenfalls sitzend, isometrisch oder isokinetisch anhand spezieller Dynamometer. Im klinischen Bereich hat sich diese Messung aufgrund der notwendigen speziellen Ausrüstung und Schulung nicht durchgesetzt sie eignet sich vor allem zu Forschungszwecken.[45]

1.2.7.3 Bestimmung der körperlichen Leistung

Auch bei der Bestimmung der körperlichen Leistung stehen eine Reihe von Tests zur Verfügung. Durchgesetzt hat sich, sowohl zu Forschungszwecken, als auch in der Praxis, der „Short physikal performance battery“ (SPPB) Test. Er enthält drei Tests welche das

Gleichgewicht, mit dem Tandemstand die Gangart, anhand eines vier Meter Ganges und die Muskelkraft mithilfe des „Sit-to-Stand“ Test beurteilen.[43][45]

Die EWGSOP hat für Screeningzwecke eine möglichst einfache Methode entwickelt, basierend auf der Gehgeschwindigkeit welche eine Identifikation von Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie möglich macht. Demnach ist alles unter einer Gehgeschwindigkeit von 0,8 m/s als Risiko für das Vorhandensein einer Sarkopenie anzusehen und sollte weiter abgeklärt werden.[45]

1.2.8 Die Rolle der Sarkopenie bei Lebererkrankungen

Die Sarkopenie ist bekannt als eine häufig übersehene Komplikation chronischer Lebererkrankungen im Endstadium, der Leberzirrhose. Sie geht mit einer negativen Auswirkung auf die Lebensqualität, einer Antwort auf Stressoren wie Infektionen oder Operationen und einer schlechteren Überlebensprognose einher.[48]

1.2.8.1 Sarkopenie und Leberzirrhose

Die Leber spielt die entscheidende Rolle beim Stoffwechsel des menschlichen Körpers. Sie ist maßgeblich an Syntheseleistung oder Abbau von Stoffwechselprodukten und der Speicherung wichtiger Nährstoffe beteiligt. Bei Erkrankungen der Leber wie der Leberzirrhose kommt es zu einer Reduktion oder zum Ausfall dieser Funktionen und führt folglich zu einem nicht adäquaten Ernährungszustand, einer Malnutrition. Ursächlich für die Malnutrition ist eine multifaktorielle komplexe Genese, dabei spielen, die verringerte Aufnahme an Nährstoffen häufig hervorgerufen durch ein zu frühes Sättigungsgefühl und einen Appetitsverlust, der hypermetabolische Status und die inadäquate Syntheseleitung oder Absorption von Mikro- und Makronährstoffen eine zentrale Rolle.[48][56]

Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose weisen erhebliche Änderungen in deren Körperkonstitution auf, die typischen Anzeichen dafür sind eine Zunahme an extrazellulärer Flüssigkeit und eine Abnahme von Muskulatur und Fettgewebe. Die Abnahme der Skelettmuskulatur kommt durch eine Unterversorgung von Nährstoffen, vor allem Proteinen zustande. Die Sarkopenie ist demnach ein Ausdruck der Malnutrition bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern.[48]

Die Diagnose solcher Veränderungen kann sich aufgrund von Aszites und Ödemen als schwierig gestalten, da Flüssigkeiten die Genauigkeit der Messungen beeinflussen und somit Ergebnisse verschleiern. CT und MRT sind wie bereits erwähnt die Methode der Wahl zur Bestimmung der Sarkopenie. Beide Verfahren gewährleisten objektive und detaillierte Aussagen zum Ernährungszustand.[48][57]

1.2.8.2 Komplikationen und Auswirkungen der Sarkopenie bei Lebererkrankungen

Montano-Loza beschrieb das durchschnittliche Überleben von Patientinnen und Patienten, mit Leberzirrhose und Sarkopenie, als deutlich geringer im Vergleich zu jenen, ohne Sarkopenie. Die 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei den sarkopenen Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern bei 71 Prozent, bei jenen ohne Sarkopenie, bei 90 Prozent. Zudem war eine Sepsis-assoziierte Todesursache bei Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie signifikant höher. Die höhere Anfälligkeit für Sepsis bei sarkopenen Individuen wird mit der Protein-Malnutrition in Zusammenhang gebracht. Der Skelettmuskulatur spielt ferner eine wichtige Rolle bei der Entgiftung von Ammoniak. Da bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern die Ammoniak-Spiegel erhöht sind, steigt auch das Risiko für eine hepatische Enzephalopathie bei Betroffenen mit einer Sarkopenie. Eine Verbesserung des Ernährungszustandes könnte sich somit positiv auf das Auftreten neurokognitiver Alterationen jener Erkrankten auswirken.[48]

1.2.8.3 Sarkopenie und das Outcome von Lebertransplantation

Bei 40% der an Leberzirrhose Erkrankten, die für eine Lebertransplantation evaluiert werden, wurde eine Sarkopenie nachgewiesen.[48]

Ob die Sarkopenie tatsächlich die Mortalität nach Lebertransplantation beeinflusst wird nach wie vor diskutiert. Montano-Loza konnte in seiner Studie keinen Zusammenhang zwischen Sarkopenie und erhöhter Mortalität nach Lebertransplantation nachweisen. Es konnte jedoch ein längerer Krankenhausaufenthalt von Patientinnen und Patienten, bei welchen eine Lebertransplantation vorgenommen wurde, festgestellt werden. Die Diagnostik hinsichtlich der Sarkopenie erfolgte hier anhand von CT Querschnitten auf Höhe von L3.[48]

Englesbe et al. untersuchten in ihrer Studie die Mortalität nach Lebertransplantation und konnten einen signifikanten Zusammenhang von Sarkopenie und einer damit verbundenen erhöhten Mortalität nach Lebertransplantation feststellen. Zur Diagnose der Sarkopenie kamen die CT-Querschnitte auf Höhe L4 zum Einsatz, dort wurden der rechte und der linke Psoas Muskel eingezeichnet und zur Auswertung herangezogen.[58]

Masuda et al. bestimmten die Sarkopenie bei Patientinnen und Patienten, welche eine LDLT erhielten, anhand der größten und der kleinsten Längsachse des Psoas-Muskels. Sie verzichteten auf eine spezielle Software, da jene oft kompliziert sind und vor allem bei der Einzeichnung der Muskulatur Fehler provozieren können. Ihre Daten seien normal verteilt und erlauben somit einen zuverlässigen Rückschluss. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten ein deutlich herabgesetztes Gesamtüberleben für Betroffene mit Sarkopenie. Die 3-Jahres Überlebens Rate bei sarkopenen Patientinnen und Patienten lag bei 74,5% und das 5-Jahres-

Überleben bei 69,7%. Im Vergleich dazu wiesen die Patientinnen und Patienten ohne Sarkopenie ein 3-Jahres-Überleben von 88,9% auf und ein 5-Jahres-Überleben von 85,4% auf. Eine weitere Erkenntnis wurde bezüglich Folgeerkrankungen festgestellt demnach erkrankten sarkopene Patientinnen und Patienten in 17,7% der Fälle an einer postoperativen Sepsis, nicht-sarkopene Individuen hingegen nur in 7,4 % der Fälle. Die Sepsis lag mit 26,1% an erster Stelle der Todesursachen in der Follow-up Periode.[59]

1.2.9 Therapie

Die derzeit vorliegenden Therapieansätze der Sarkopenie liegen grundsätzlich in der Verbesserung des Ernährungszustandes und im bewussten Einsatz der körperlichen Ertüchtigung. Die vielen Vorteile von körperlicher Betätigung wurden bereits in diversen Bereichen der Medizin erforscht. Bewegung hat einen positiven Effekt auf die Prävention und die Resultate von metabolischen, kardiovaskulären und onkologischen Erkrankungen. Sie trägt, mit Übungen gegen einen Widerstand, zur Stärkung der Muskelkraft und zur vermehrten Einlagerung von Proteinen in den Muskel bei, führt zu einer Steigerung der körperlichen Leistung und bei der korrekten Kombination verschiedenster Trainingsprogramme auch zur Zunahmen der Muskelmasse, bei. Die Korrektur der häufig zugrundeliegenden Malnutrition ist die weitere Zielgröße in der Therapie der Sarkopenie. Die Empfehlung für die tägliche Proteinaufnahme eines sarkopenem, älteren Menschen liegt bei >1,2 g pro Kilogramm Körpergewicht, dies gilt nicht für Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Trotz der Erkenntnis, in Bezug auf die Wichtigkeit des Nährstoffausgleiches, fehlen auch hier standardisierte Verfahren zur Erreichung eines adäquaten Ernährungszustandes.[43]

Onuma et al. konnten in ihrer Studie eine Verbesserung der Sarkopenie nach LDLT, unabhängig vom Geschlecht, bei Patientinnen und Patienten mit einer präoperativ geringen Muskelmasse, feststellen.[57]

2 Zielsetzung

Die Sarkopenie fand bisher in der Klinik kaum an praktischem Wert. Das Auftreten und die Auswirkungen einer solchen werden nach wie vor erforscht. Die Untersuchung einer Sarkopenie, als möglicher prognostischer Faktor, für das Outcome einer LTX ist das Ziel dieser Studie.

Als erste Hypothese wurde angenommen, dass Individuen welche einer Lebertransplantation unterzogen werden sarkopen sind. Die zweite Hypothese lautete, dass ein Zusammenhang zwischen der Sarkopenie und dem Outcome einer Lebertransplantation besteht.

Dazu wurde angenommen, dass die Auswertung der Computertomographie auf Höhe L3 Rückschlüsse auf die gesamte Skelettmuskulatur und somit einen gültigen Rückschluss, auf eine Sarkopenie, zulässt.

Die Variablen zur Bestimmung des Outcomes sind die Intensiv-Liegedauer, der Krankenhausaufenthalt postoperativ in Tagen, die 30-Tagesmortalität, die 1-Jahres-Überlebensrate, die 5-Jahresüberlebensrate und die Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation.

Als Nebenzielgrößen gelten Folgende zentrumsspezifische Resultate:

- Indikationen zur Lebertransplantation dieser Studienpopulation
- Geschlechterspezifische Unterschiede
- Alter bei Lebertransplantation

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie ist eine retrospektive Datenanalyse und wurde am der Universitätsklinik für Transplantationschirurgie in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Radiologie durchgeführt. Die Daten wurden aus der medizinischen Datenbank MEDOCS und anhand der Auswertung von CT-Bildern erhoben.

3.2 Studienpopulation

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten, welche zwischen 1998 und Mai 2018 am LKH-Universitätsklinikum lebertransplantiert wurden und die notwendigen Daten aufwiesen. Das gilt für alle Arten der Lebertransplantation und Spendermethoden. Die Daten von 316 Patientinnen und Patienten wurden untersucht. Davon besaßen 132 Patientinnen und Patienten welche von 01.01.2008 bis 03.08.2017 lebertransplantiert wurden die erforderlichen Daten und verwertbare CT-Bilder. Ausgeschlossen wurden all jene Patientinnen und Patienten die nach dem 03.08.2017 lebertransplantiert wurden, um eine einheitliche Population bezüglich der 1-Jahres-Mortalität und der Frühkomplikationen zu schaffen. Die Patientinnen und Patienten zwischen 1998-2008 wiesen nicht die erforderlichen Daten auf und wurden deshalb ebenfalls ausgeschlossen.

3.3 Ethikkommission und Datenschutz

Ein positives Ethikkommissionsvotum der Medizinischen Universität Graz war für die Durchführung der Studie erforderlich.

Die Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS des LKH-Universitätsklinikums entnommen. Nur autorisierte Personen erhielten Zugang zu den ursprünglichen Daten. Alle Patientinnen- und Patientendaten wurden durch Zuteilung zufälliger Identifikationsnummern anonymisiert. Eine Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten musste nicht eingeholt werden da es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt.

3.4 Erhebung der Daten

Die Daten wurden aus der medizinischen Datenbank MEDOCS entnommen in Microsoft Excel 2016 zusammengefasst und bei Bedarf errechnet. Die Auswertung der CT Bilder erfolgte mit dem Programm ImageJ.

3.4.1 Datenkollektiv

Es wurden folgende Daten erhoben:

Demographische Daten

- Geburtsdatum und Alter zum Zeitpunkt der LTx in Jahren
- Geschlecht
- Größe in cm (zur Berechnung des „Skeletal Muscle Index“)
- Indikation zur LTx

Daten bezeichnend für das Outcome

- Liegezeit auf der Intensivstation in Tagen
- Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen
- Postoperative Liegedauer in Tagen
- 30-Tages-Mortalität
- 1-Jahres-Überleben
- 5-Jahres-Überleben
- Todesdatum und Todesursache
- Komplikationen innerhalb des ersten Jahres postoperativ
- Spätkomplikationen ab einem Jahr postoperativ
- Klassifizierung der Komplikationen mithilfe der Clavien-Dindo Klassifikation

3.4.2 Messung der Skelettmuskulatur anhand eines CT-Querschnitts auf Höhe L3

Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wurde die Computertomographie als dafür bestens geeignetes Verfahren herangezogen. Die Fähigkeit zur Unterscheidung von Gewebe aufgrund deren gewebsspezifischer Schwächungskoeffizienten (Hounsfield Units) erlaubt genaue gewebsspezifische Messungen. Die CT- Diagnostik wurde im Rahmen des präoperativen Settings erhoben. Die Messung des Bauchumfangs und der Skelettmuskulatur erfolgten auf der Höhe des dritten Lendenwirbels (L3). Ob ein Kontrastmittel angewandt wurde, war dabei irrelevant. Die Bestimmung und Fixierung des CT- Schnittes im Mittelpunkt von L3 erfolgte durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Universitätsklinik für Radiologie der Medizinischen Universität Graz.[49]

Zur Auswertung der CT-Bilder wurde die US-amerikanische NIH (National Institute of Health) Software ImageJ angewendet.[60] Um Genauigkeit und Präzision besser zu gewährleisten wurde ein WACOM „Graphic Tablet“ zur Einzeichnung verwendet. Die Röntgendichte von Wasser ist 0 HU, jene von Luft -1000 HU unter Standardbedingungen. Die Grenzwerte für Muskel wurden bei -29 bis +150 HU festgelegt. Anhand der Definition dieser Grenzwerte

ermöglicht die Software eine klare Unterscheidung der spezifischen Gewebe. Es wurden vier Messungen durchgeführt; man fing mit der Einzeichnung des Bauchumfang an, die zweite Messung bezog sich auf den äußeren Muskelring, die dritte Messung enthielt die Messung des inneren Muskelringes, in der vierten Messung wurde der Wirbelkörper eingezeichnet um ihn anschließend von der Muskelmasse zu subtrahieren und somit eine Fehlerquelle zu vermeiden.[61]

Die dadurch erfasste Muskulatur bestand aus dem Psoasmuskel, dem M. erector spinae, dem M. quadratus lumborum, dem M. transversus abdominis, den Mm. obliquus internus und externus und dem M. rectus abdominis.[62]

Eine hohe Bildqualität mit dem kompletten Bauchumfang waren Voraussetzungen für die Messung.[49] Die Messungen wurden pro Patientin und Patient je zweimal durchgeführt. Bei Daten die genau um den Grenzbereich lokalisiert waren wurde die Messung fünfmal durchgeführt und anschließend der Median zur Auswertung herangezogen.

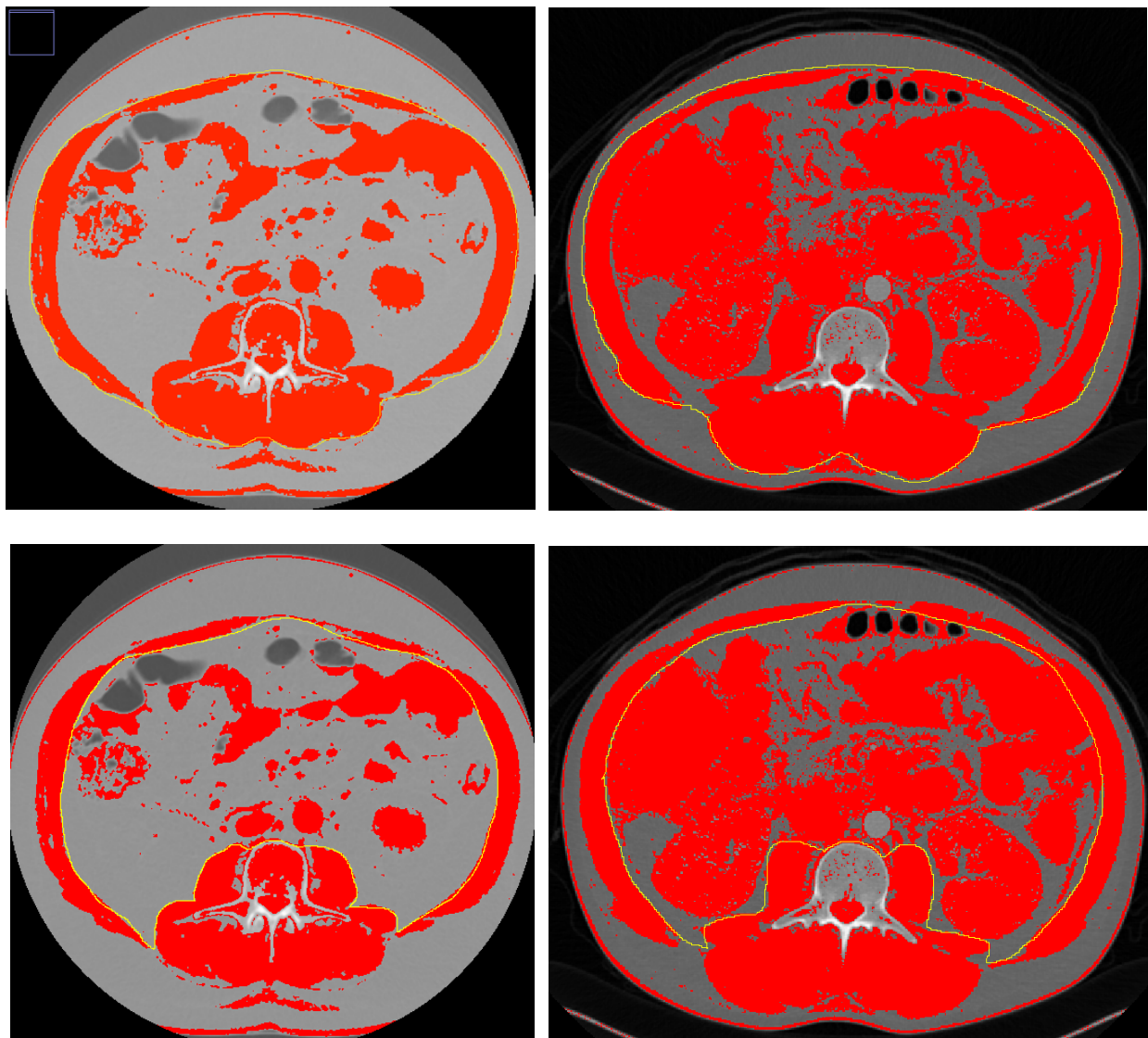


Abbildung 7 CT auf Höhe der 3. Lendenwirbels. Messung des äußeren Umfanges der Muskulatur (oben) Messung des inneren Umfanges der Muskulatur (unten) rechts jeweils ein Individuum ohne Sarkopenie, links jeweils ein Individuum mit Sarkopenie.

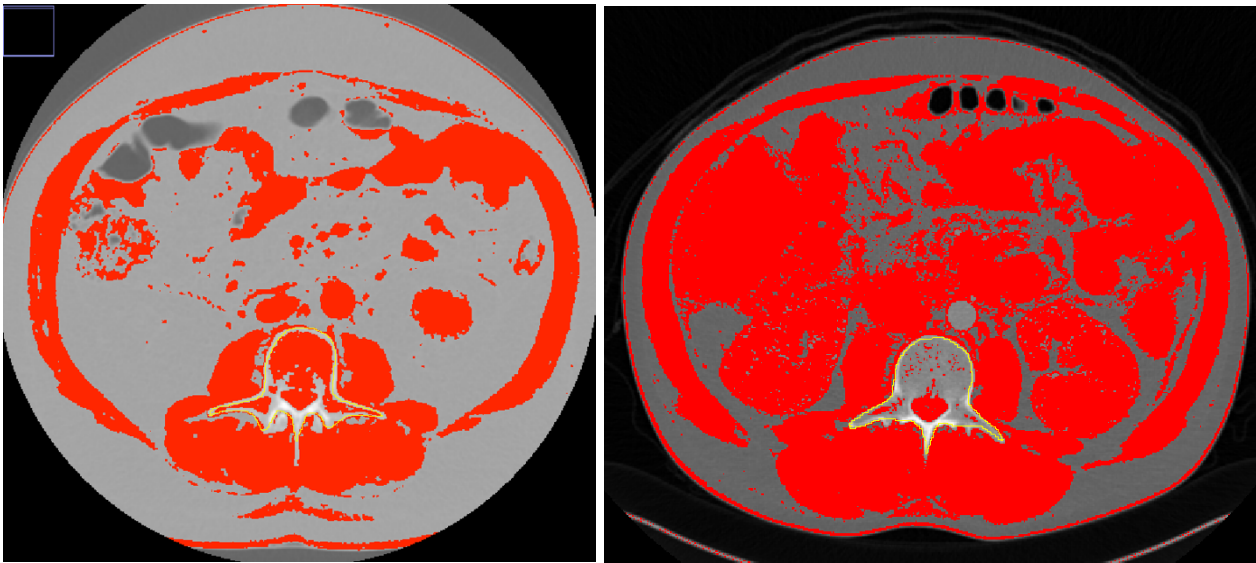


Abbildung 8 CT auf Höhe der 3. Lendenwirbels, mit Messung des Umfanges des Lendenwirbels. Rechts Individuum ohne Sarkopenie, links Individuum mit Sarkopenie

3.4.3 Berechnung der Skelettmuskulatur

Die Berechnung der Skelettmuskulatur erfolgte durch die Subtraktion des Wertes der 3. Messung (innere Bauchmuskulatur in mm^2) und des 4. Wertes (Umfang des Wirbelkörpers) vom Wert der 2. Messung (äußere Bauchmuskulatur mm^2). Die Differenz wurde durch 100 geteilt und stellt den Wert der Skelettmuskulatur in cm^2 dar.[49]

Es wurden die ersten zwei Dezimalzahlen in die Auswertung miteinbezogen.

3.4.4 Grenzwerte der Sarkopenie

Prado et al entwickelten den „Skeletal Muscle Index“ (SMI) einen Index der die Fläche der Skelettmuskulatur der CT Auswertung in Zusammenhang mit dem Körpergewicht stellt und es erlaubt Aussagen, anhand der getätigten Messungen, zu treffen. Dabei wird die Körpergröße als Fläche in m^2 umgerechnet. Die Fläche der Skelettmuskulatur in cm^2 geteilt durch die in m^2 umgerechnete Körpergröße ergeben den SMI.[55][47]

Es wurden geschlechterspezifische Grenzwerte im Hinblick auf die Bewertung der Masse Skelettmuskulatur festgelegt. Für Frauen gilt alles kleiner oder gleich $38,5\text{cm}^2/\text{m}^2$ als Sarkopenie. Bei Männern spricht man bei Werten gleich oder unter $52,4\text{cm}^2/\text{m}^2$ von einem sarkopenem Individuum.[46] Diese Grenzwerte wurden in unseren Messungen zur Auswertung herangezogen. Das heißt alle Werte unterhalb des Grenzwertes wurde als sarkopen angegeben alles darüber als nicht sarkopen. Es wurden keine Klassen über die Schwere der Ausprägung der Sarkopenie definiert.[49]

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Zum Testen der Daten auf Normalverteilung wurden der Test nach Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Smirnov angewandt. Die deskriptive Analyse erfolgte bei nicht normalverteilten Daten mittels Spanne (Minimum-Maximum) und Median bei normalverteilten Daten mit Mittelwert und Standardabweichung.

Die Signifikanztestung erfolgte bei binären Merkmalen mittels Chi-Quadrat-Test. Bei ordinal skalierten Merkmalen wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Auswertung herangezogen. Das Kaplan-Meier-Verfahren und der Log-Rank Test wurden ebenfalls für die Auswertung der Ergebnisse herangezogen. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet.

4 Ergebnisse – Resultate

Das Patientinnen- und Patientenkollektiv bestand aus N= 132 Patientinnen und Patienten die am LKH-Universitätsklinikum von 2008 bis 2017 lebertransplantiert wurden. Davon waren 27 (20,5%) weiblichen und 105 (79,5%) männlichen Geschlechts.

Die Studienpopulation wies ein Alters-Minimum von 22 Jahren und ein Alters-Maximum von 74 Jahren auf. Der Mittelwert lag bei 56,39, die Standardabweichung bei 9,681.

Zur besseren Veranschaulichung wurden fünf Altersklassen bestimmt. Die erste Gruppe enthielt alle 22-35-Jährigen, die zweite Gruppe alle 36-45-Jährigen, die dritte alle 46-55-Jährigen, die vierte alle 56-65-Jährigen und die fünfte alle 66-74-Jährigen. Die Gruppe der 22-35-Jährigen zählte 7 (5,3%) Personen, die Gruppe der 36-45-Jährigen enthielt 13 (9,8%) Personen, die Gruppe der 46-55-Jährigen wurde von 26 (19,7%) Personen gebildet. Mit 71 (53,8%) Personen und somit mehr als der Hälfte der Studienpopulation bildete die vierte alle 56-65-Jährigen, die weitaus größte Gruppe, die fünfte Gruppe bestand aus 15 (11,4%) Individuen.

Es zeigte sich, dass 87 (65,9%) Individuen der Studienpopulation (N=132) eine Sarkopenie aufwiesen. Die restlichen 45 (34,1%) wiesen keine Sarkopenie auf.

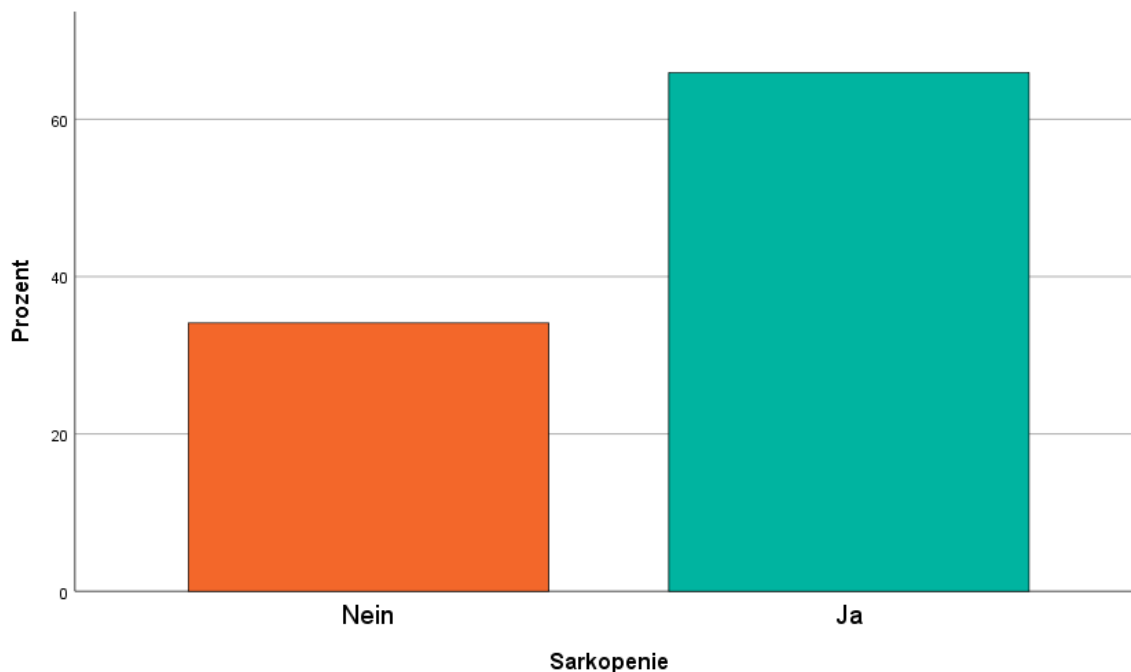


Abbildung 9 Die Häufigkeit der Sarkopenie innerhalb der Studienpopulation

4.1 Die Geschlechterverteilung

Die Anzahl der Frauen vom Gesamtkollektiv lag bei 27 (20,5%) davon wiesen 11 Patientinnen (40,7%) eine Sarkopenie auf. Bei 16 Patientinnen (59,3%) fiel keine Sarkopenie auf. Bei den Männern, welche mit 105 (79,5%) den größeren Teil des Kollektivs ausmachen wurde bei 76 Patienten (72,4%) eine Sarkopenie belegt. Bei 29 Patienten (27,6%) konnte keine Sarkopenie nachgewiesen werden. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Sarkopenie (p -Werts=0,003, Chi-Quadrat-Test) hergestellt werden. Insgesamt waren 57,6% des Gesamtkollektivs männlichen Geschlechts und sarkopen. Im Vergleich dazu waren 8,3% vom Gesamtkollektiv weiblichen Geschlechts und sarkopen.

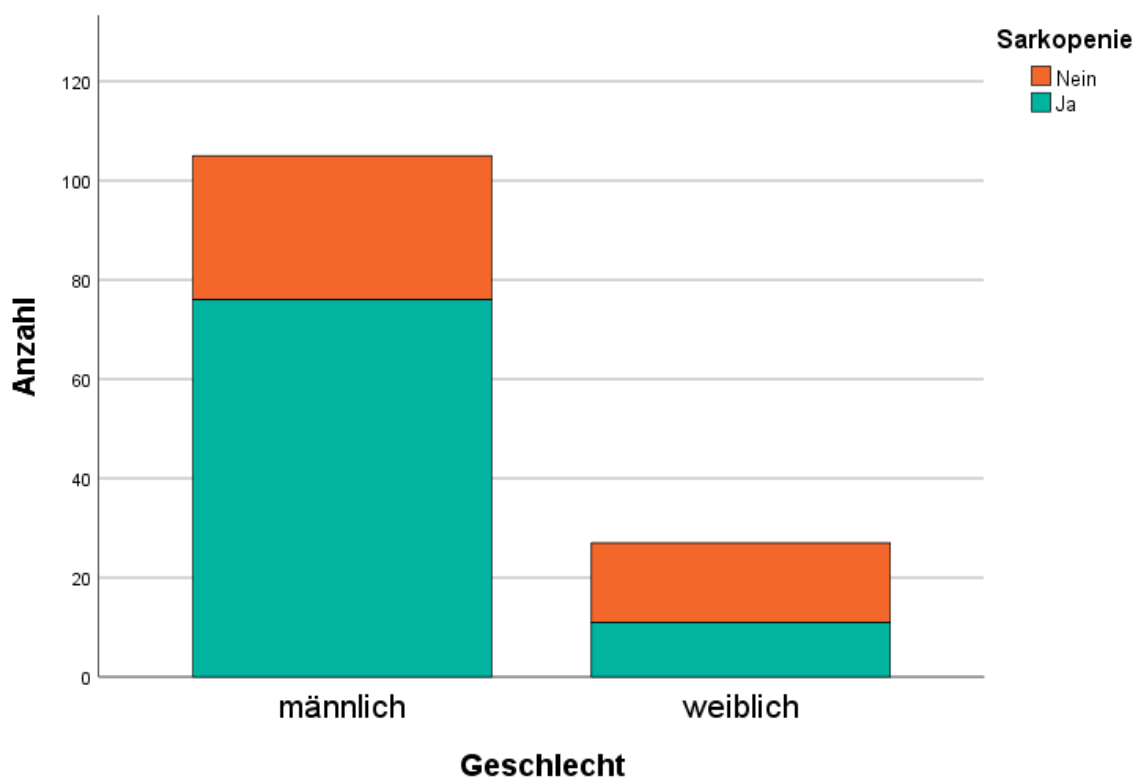


Abbildung 10 Auftreten der Sarkopenie im Geschlechtervergleich

4.2 Die Altersverteilung

Die fünf Altersklassen wurden ebenfalls auf ein Auftreten einer Sarkopenie untersucht. In der ersten Gruppe, jener der 22-35-Jährigen (7=100%) waren 4 (57,1%) sarkopen, 3 (42,9%) nicht sarkopen.

Die zweite Gruppe, jene der 36-45-jährigen (13=100%) hatten 9 (69,2%) eine Sarkopenie 4 (30,8%) kein Sarkopenie. Innerhalb der dritten Gruppe, jene der 46-55-Jährigen (26=100%) wiesen 18 (69,2%) eine Sarkopenie auf, 8 (30,8%) keine Sarkopenie auf.

Die vierte und größte Gruppe (71=100%) alle 56-65-Jährigen war in 49 (69,0%) Fällen sarkopen und in 22 (31,0%) nicht sarkopen. In der fünften Gruppe, alle 66-74-Jährigen (15=100%) waren 7 (46,7%) sarkopen und 8 (53,3%) nicht sarkopen.

Zwischen dem Alter und dem Auftreten einer Sarkopenie konnte in diesem Patientinnen- und Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (p-Wert=0,501. Mann-Withney-U Test).

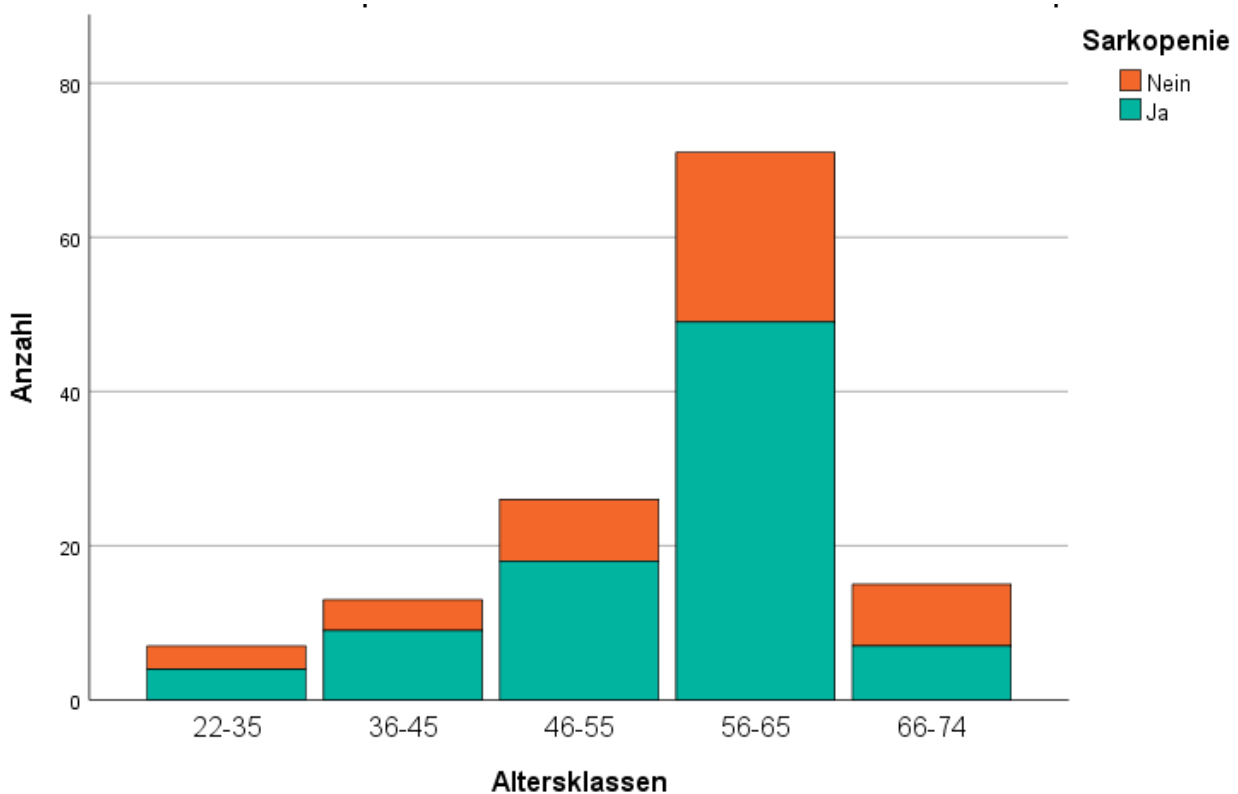


Abbildung 11 Auftreten der Sarkopenie innerhalb verschiedener Altersklassen

4.4 Indikationen

Von 132 Patientinnen und Patienten litten 78 (59,1%) an einer hepatozellulären Erkrankung also einer Leberzirrhose ausgelöst durch Alkoholmissbrauch oder einer Hepatitis unterschiedlicher Genese. 39 (29,5%) Patientinnen und Patienten hatten als Indikationsstellung eine neoplastische Erkrankung hierbei handelte es sich ausschließlich um HCCs. Cholestatische Erkrankungen wurden in 7 (5,3%) Fällen festgestellt. Vaskuläre Erkrankungen waren in 3 (2,3%) Fällen die Ursache für die Lebertransplantation. Jeweils 2 Fälle (1,52 %) von akutem Leberversagen und von metabolischen Erkrankungen wurden dokumentiert. Ein Individuum (0,8 %) litt an einer nicht klassifizierten also anderen Ursache. Es handelte sich hierbei um eine Pfortaderthrombose.

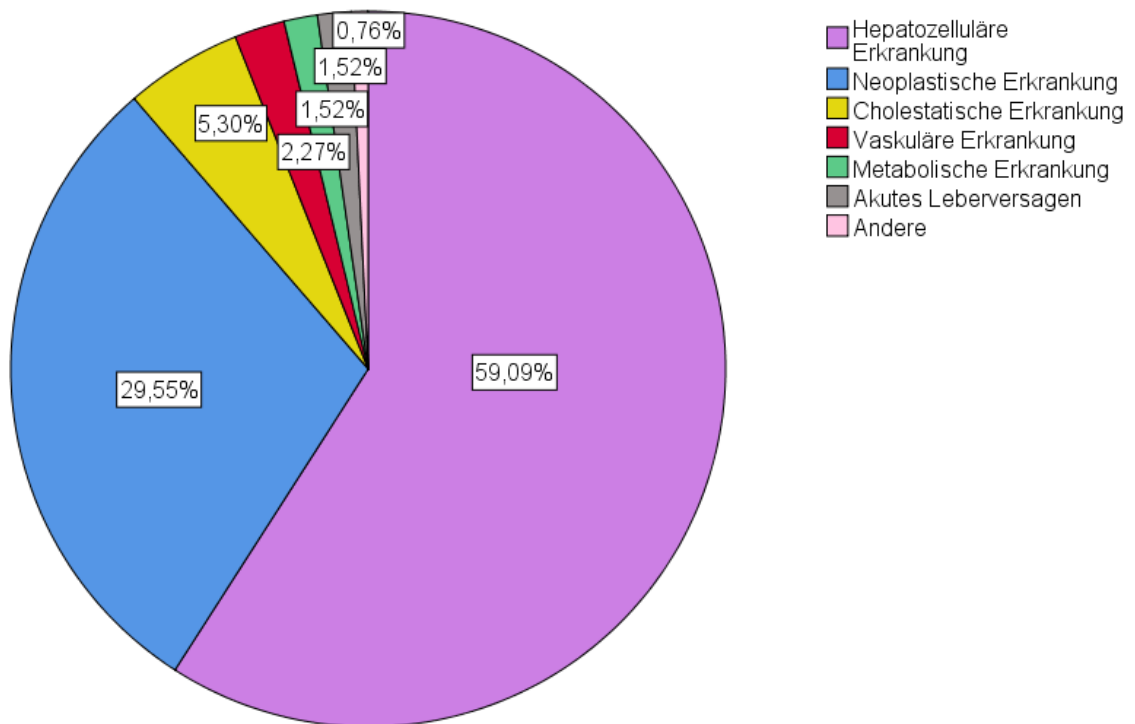


Abbildung 12 Indikationen zur LTx am LKH Graz 2008-2017

Innerhalb der größten Gruppe der Indikationen, nämlich jener der hepatozellulären Erkrankungen (78=100%) zeigte das Auftreten der Sarkopenie mit 53 (67,9%) einen klaren Trend, nur 25 Individuen (32,1%) waren nicht sarkopen. Bei der zweitgrößten Gruppe, jener der neoplastischen Erkrankungen (39=100%) waren 23 (59,0%) und somit auch die Mehrheit sarkopen, 16 (41,0%) waren nicht sarkopen. Bei den cholestatischen Erkrankungen (7=100%) wiesen 5 (71,4%) eine Sarkopenie, 2 (28,6%) keine Sarkopenie auf. Bei allen vaskulären Erkrankungen 3 (100%) konnte eine Sarkopenie nachgewiesen werden. Bei den metabolischen Erkrankungen waren ebenso alle Patientinnen und Patienten 2 (100%) sarkopen. Beim akuten Leberversagen 2 (100%) hingegen konnte in keinem Fall 0 (0%) eine Sarkopenie nachgewiesen werden. Bei den nicht klassifizierten, der Pfortaderthrombose, 1 (100%) Fall war das Individuum sarkopen.

In dem hier abgebildeten Balkendiagramm wird das Auftreten der Sarkopenie innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen nochmals bildlich veranschaulicht.

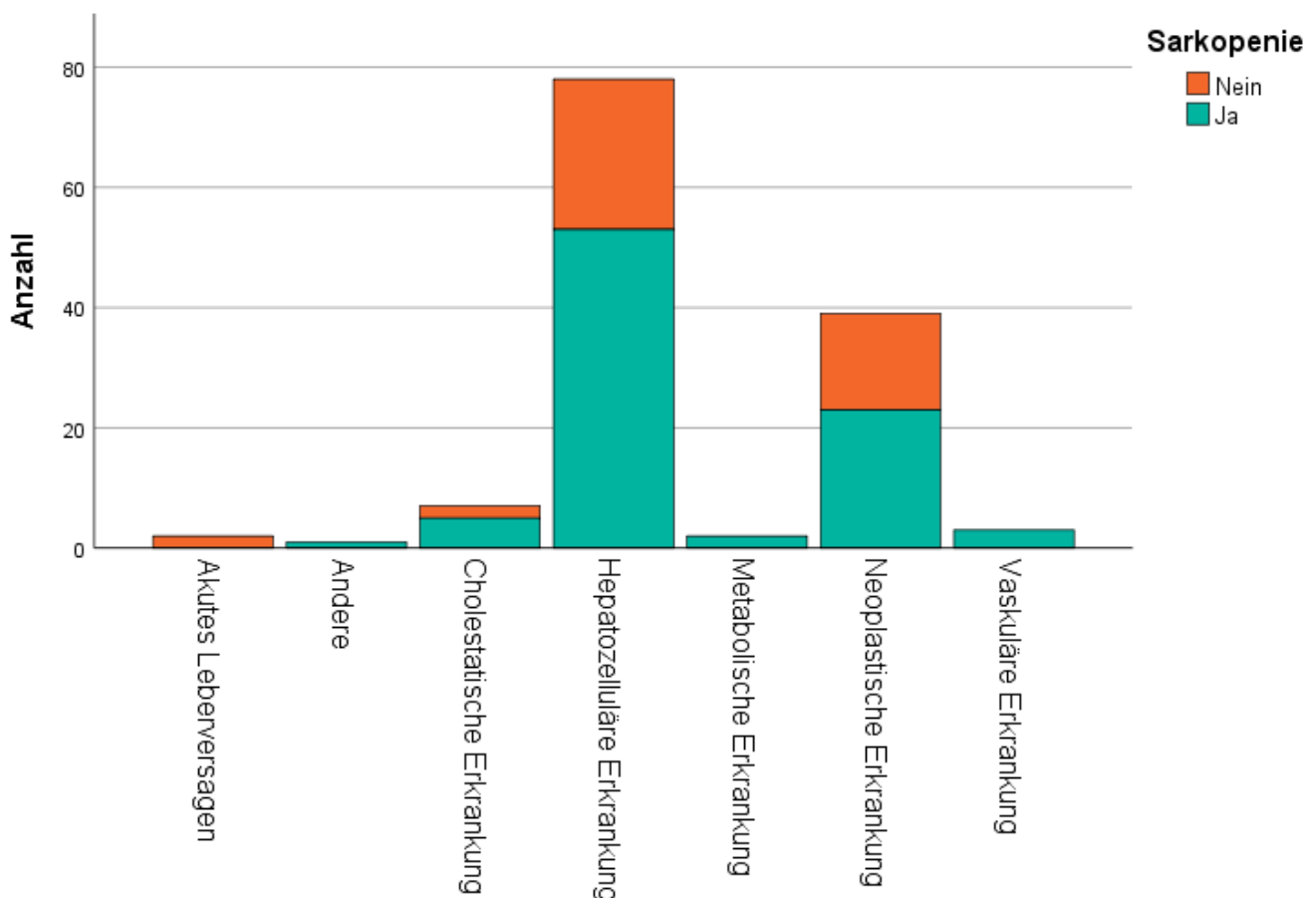


Abbildung 13 Auftreten der Sarkopenie innerhalb verschiedener Altersklassen

4.5 Outcome

4.5.1 30-Tages-Mortalität

Während der Operation oder innerhalb der ersten dreißig Tage nach der Lebertransplantation verstarben vom Kollektiv N=132 12 (9,1%) Patientinnen und Patienten. 120 (90,9%) Personen überlebten den Eingriff und die 30 Tage danach.

Von den Patientinnen und Patienten, welche innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation oder bei der Operation verstarben waren 10 (83,3%) Personen sarkopen und 2 (16,7%) nicht sarkopen. Von den Überlebenden wiesen 77 (64%) eine Sarkopenie 43 (35,8%) keine Sarkopenie auf.

Das Bestehen einer Sarkopenie zeigte keine Signifikanz in Bezug auf die Sterblichkeitsrate von Lebertransplantierten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ (p-Wert=0,220, Chi-Quadrat-Test).

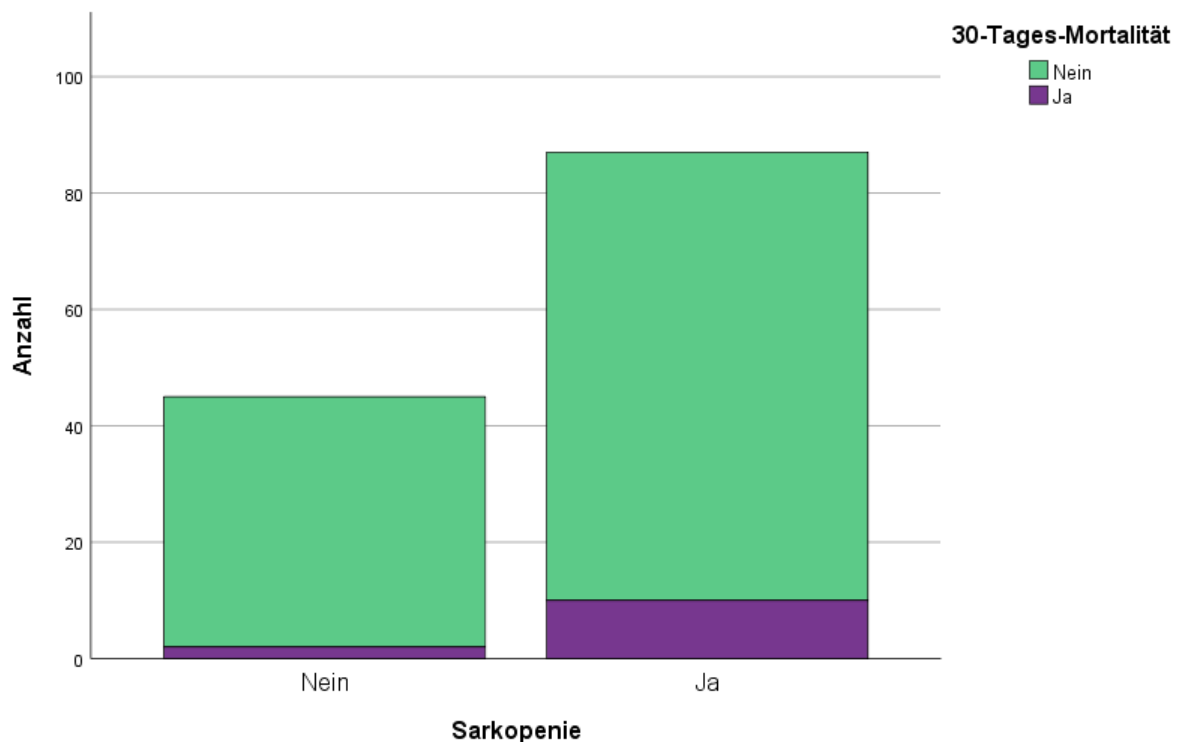


Abbildung 14 30-Tages-Mortalität und die Sarkopenie

4.5.2 1-Jahres-Überleben

Von den 132 Individuen überlebten 113 (85,6%) die Transplantation und das erste Jahr postoperativ, 19 (14,4%) verstarben bei der Operation oder im ersten Jahr.

Von den Patientinnen und Patienten die innerhalb des ersten Jahres oder bei der LTx verstarben waren 17 (89,5%) sarkopen 2 (13,3%) nicht sarkopen. Von jenen die das erste Jahr überlebten wiesen 70 (61,9%) eine Sarkopenie, 43 (38,1%) keine Sarkopenie auf.

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Sarkopenie und dem ein-Jahres-Überleben. (p-Wert=0,019, Chi-Quadrat-Test). Von den Patientinnen und Patienten die eine Sarkopenie aufwiesen verstarben 17 (19,5%) im ersten Jahr. Bei jenen ohne Sarkopenie verstarben 2 (4,4%) Personen.

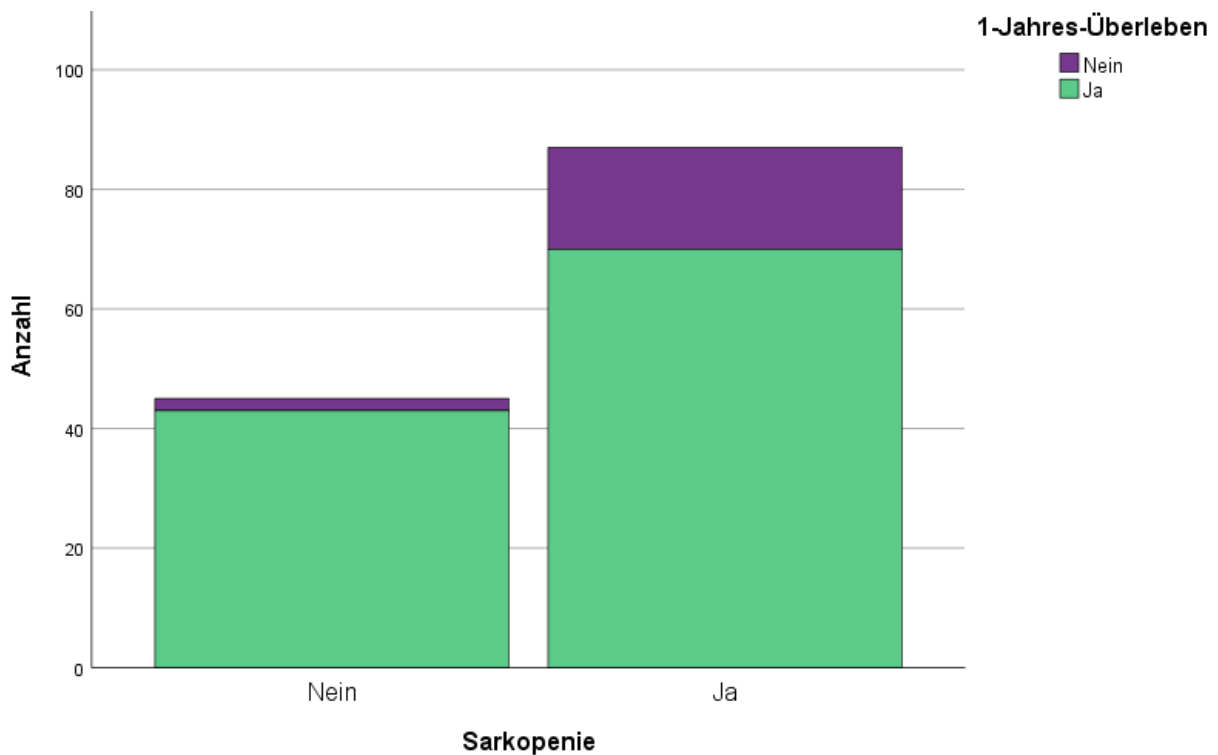


Abbildung 15 Das 1-Jahres-Überleben bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie im Vergleich

4.5.3 5-Jahres-Überleben

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in deren Fall eine Nachbeobachtung von fünf Jahren möglich war betrug N=60. Davon verstarben 15 (25,0%) Patientinnen und Patienten ab einem Jahr postoperativ innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Lebertransplantation. Die Zahl der Überlebenden betrug 45 (75%).

All jene Patientinnen und Patienten, welche in den ersten fünf Jahren nach der Operation verstarben waren 13 (86,7%) sarkopen und lediglich 2 (13,3%) nicht sarkopen. Innerhalb der Gruppe der Überlebenden betrug die Anzahl der Personen mit einer Sarkopenie 28 (62,2%), jene der Personen ohne Sarkopenie 17 (37,8%).

Zwischen der Sarkopenie und dem 5-Jahres-Überleben konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden (p-Wert=0,112, Chi-Quadrat-Test).

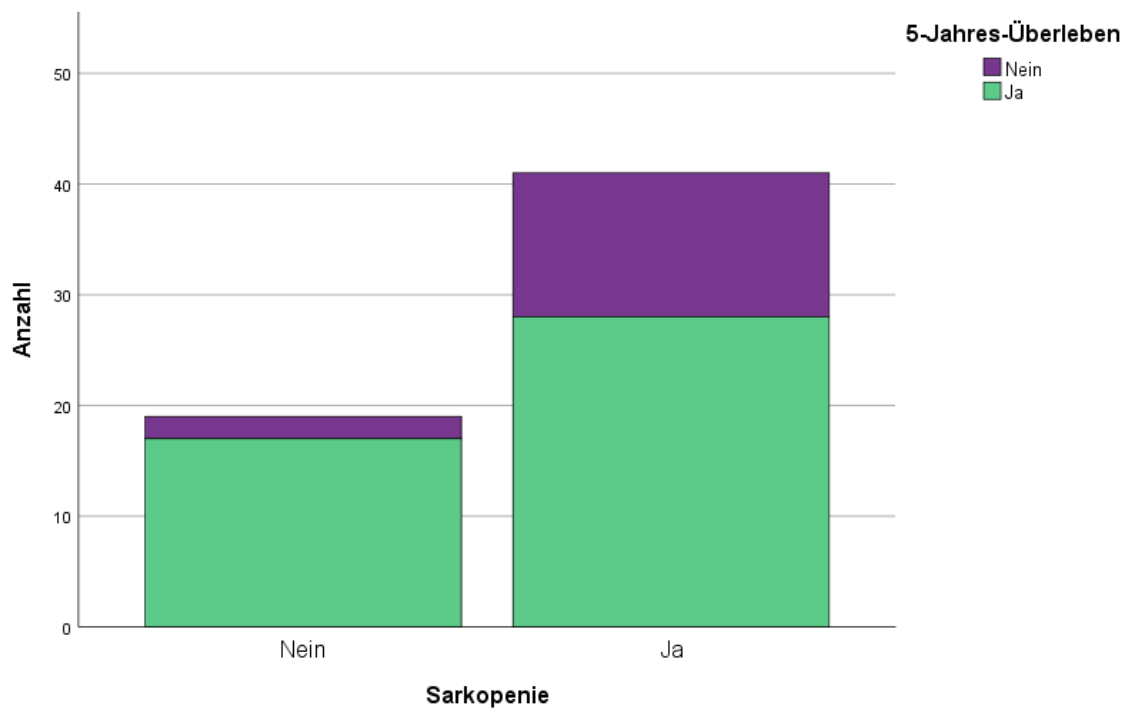


Abbildung 16 Das 5-Jahres-Überleben bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie im Vergleich

4.5.4 Postoperative Verweildauer

Die Verweildauer im Krankenhaus nach der Operation in Tagen betrug als Minimum 0 Tage und ist auf ein Versterben der Person während oder am Tag der Operation, zurückzuführen. Das Maximum liegt bei 244 Tagen, der Median beträgt 24 Tage.

Die postoperative Verweildauer von Patientinnen und Patienten mit einer Sarkopenie betrug im Median 25 Tage. Patientinnen und Patienten ohne eine Sarkopenie hielten sich mit einem Median von 21 Tagen also im Schnitt 4 Tage kürzer im Krankenhaus auf. Es bestand jedoch keine Signifikanz bezüglich einer Sarkopenie und der postoperativen Verweildauer im Krankenhaus (p -Wert=0,100, Log-Rank Test). In der folgenden Abbildung wird die postoperative Verweildauer anhand der Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht.

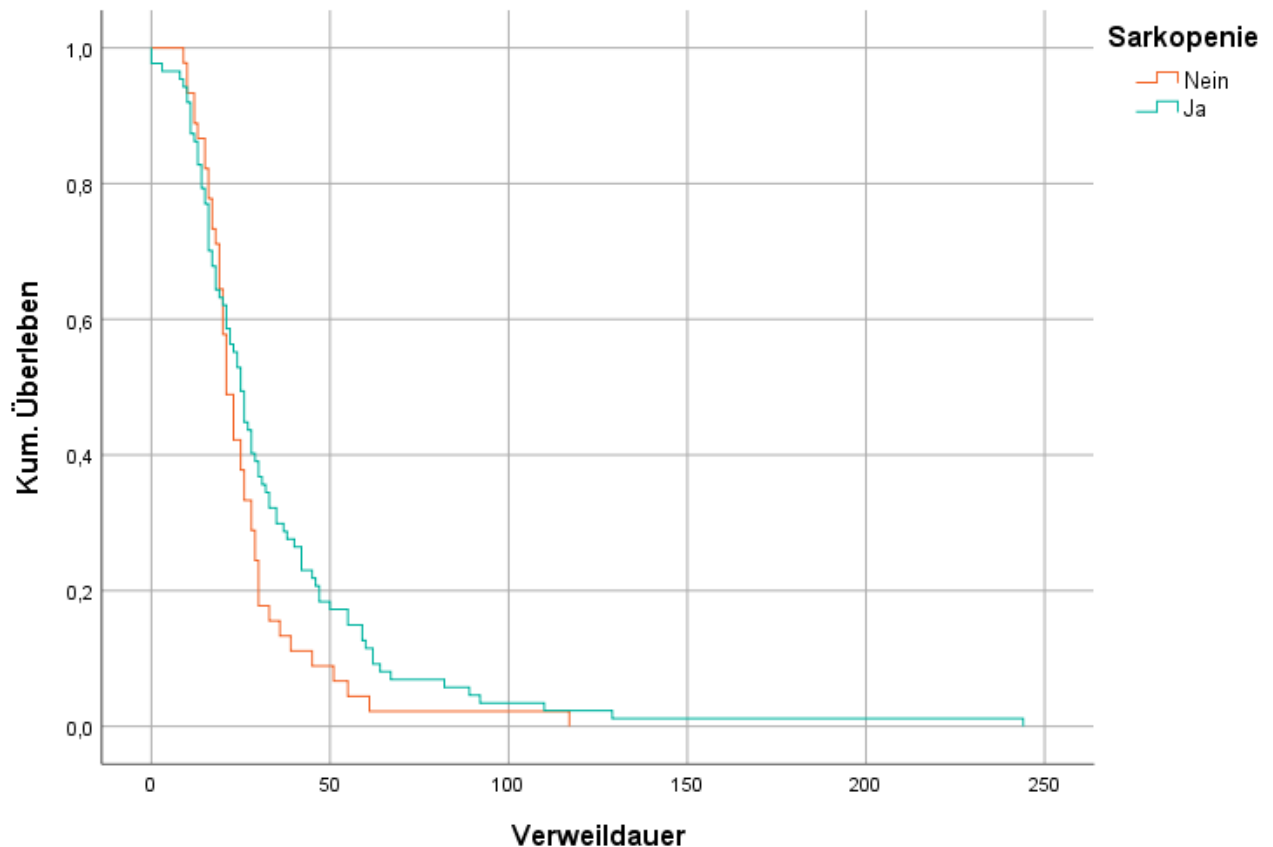


Abbildung 17 Die postoperative Verweildauer von Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Sarkopenie anhand der Kaplan-Meier-Kurve

In diesem Boxplot wird dieser Unterschied veranschaulicht und zeigt auch die vermehrte Häufung von Ausreißern bei Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie.

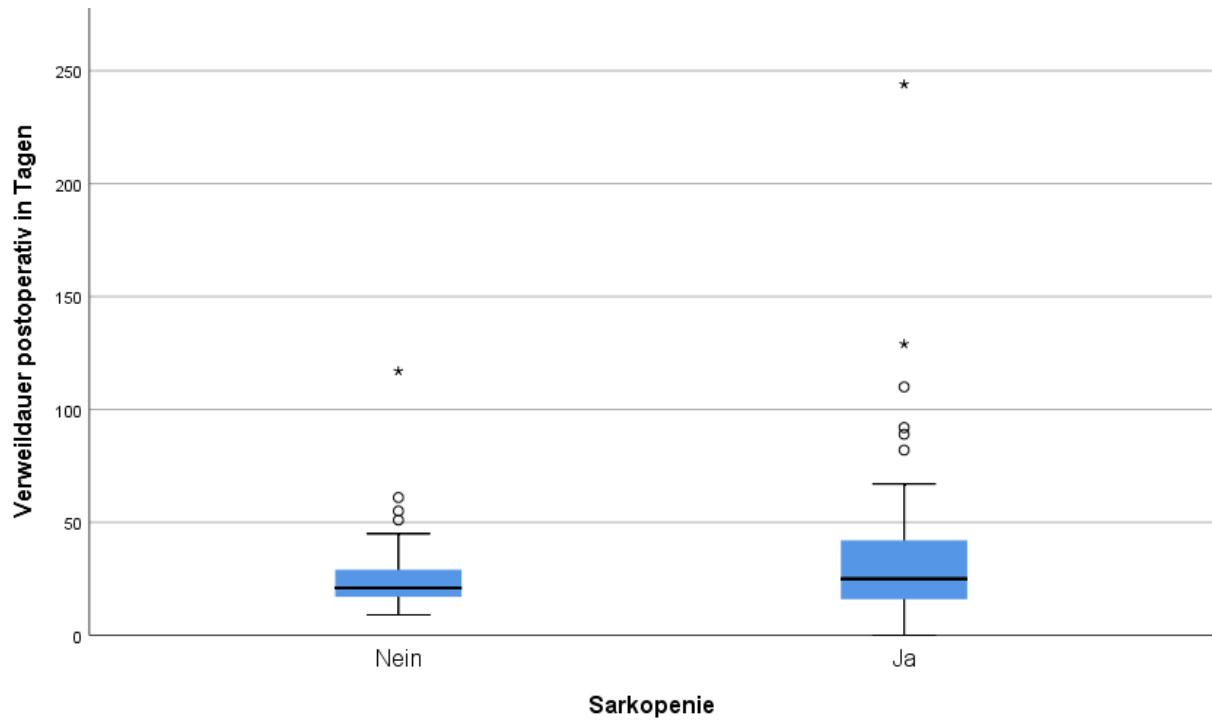


Abbildung 18 Die postoperative Verweildauer bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie im Vergleich

4.5.5 Intensivliegedauer

Die Liegezeit auf der Intensivstation in Tagen (inklusive Verlegungstag) hatte als Minimum einen Wert von Null Tagen welcher auf ein Versterben der Personen zurückzuführen ist. Der Maximale Wert betrug 223 Tage. Der Median liegt bei 7 Tagen.

Bei Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie betrug der Median der Liegedauer auf der Intensivstation 7 Tage. Patientinnen und Patienten, die keine Sarkopenie aufwiesen, hatten einen Median von 6 Tagen als Zeitraum für deren Aufenthalt in der Intensivstation. Sie hielten sich somit im Schnitt einen Tag kürzer auf der Intensivstation auf. Zwischen der Liegezeit auf der Intensivstation und der Sarkopenie bestand ein signifikanter Zusammenhang (p -Wert=0,037, Log-Rank Test). In der folgenden Abbildung wird die Liegezeit auf der Intensivstation anhand der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

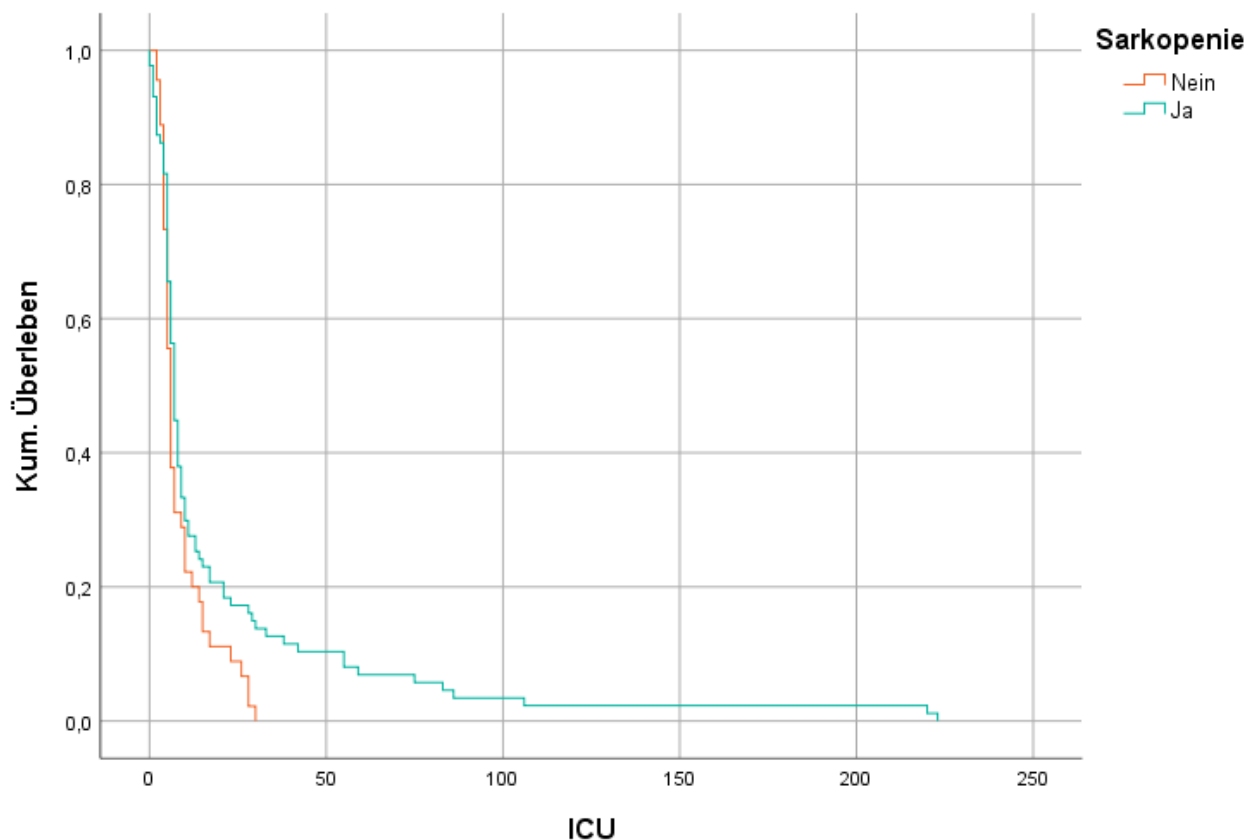


Abbildung 19 Die postoperative Liegedauer auf der Intensivstation (ICU= Intensive care unit) bei Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Sarkopenie anhand der Kaplan-Meier-Kurve

In dieser Abbildung wird die Liegezeit auf der Intensivstation im Boxplot nochmals veranschaulicht. Es zeigt sich die etwas längere Dauer und die Mehrung von Ausreißern.

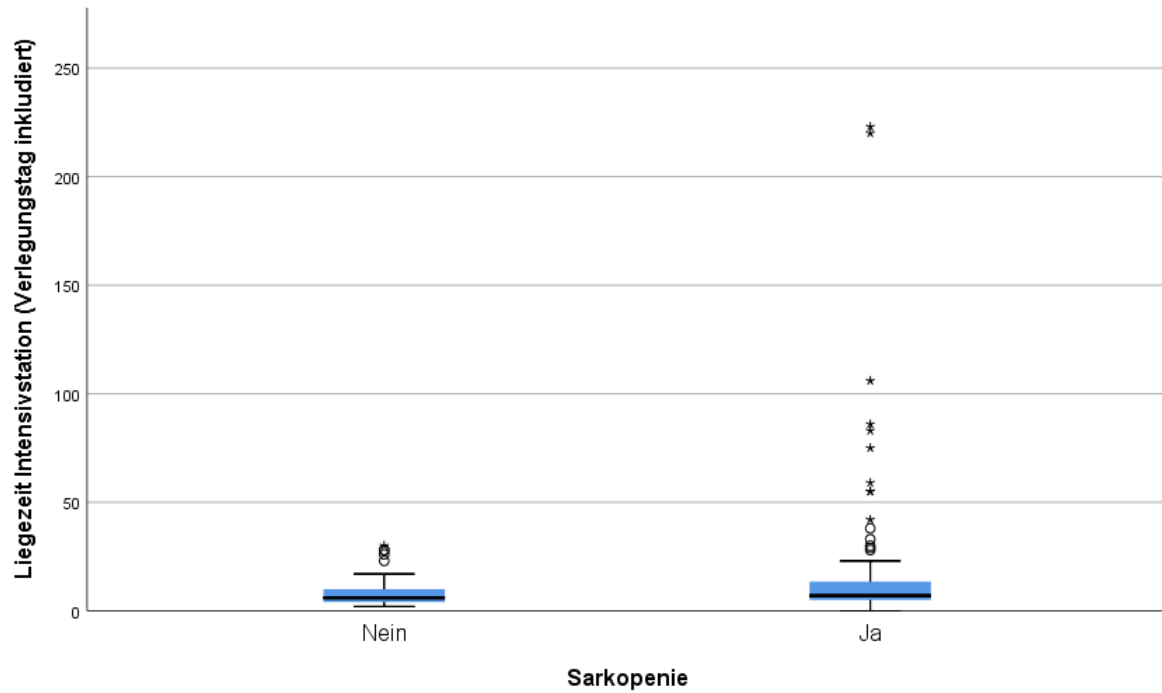


Abbildung 20 Die Liegezeit auf der Intensivstation bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie

4.5.6 Frühkomplikationen

Die Frühkomplikationen wurden definiert, als all jene Komplikationen, welche innerhalb des ersten Jahres nach einer Lebertransplantation, auftreten. Komplikationen ergaben sich bei 102 (77,3%) der N=132 Lebertransplantierten. In 30 (22,7%) Fällen traten keine Komplikationen auf. Die Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt. Von den 102 Patientinnen und Patienten bei welchen Komplikationen auftraten waren 6 (5,9%) Komplikationen Grad I, 21 (20,6%) Grad II, 19 (18,6%) Grad IIIa, 24 (23,5%) und somit am häufigsten Grad IIIb, 11 (10,8%) Grad IVa, 2 (2,0%) und 19 (18,6%) Grad V welcher einem Versterben gleichkommt.

Klassifikation nach Clavien-Dindo		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Grad	I	6	4,5	5,9
	II	21	15,9	20,6
	IIIa	19	14,4	18,6
	IIIb	24	18,2	23,5
	IVa	11	8,3	10,8
	IVb	2	1,5	2,0
	V	19	14,4	18,6
	Gesamt	102	77,3	100,0
Keine Komplikationen		30	22,7	
Gesamt		132	100,0	

Tabelle 8 Frühkomplikationen im ersten Jahr nach LTx

Von den Patientinnen und Patienten, bei welchen das Auftreten von Frühkomplikationen dokumentiert war, wiesen 68 (66,7%) eine Sarkopenie, 34 (33,3%) keine Sarkopenie, auf. Von den Patientinnen und Patienten ohne Komplikationen waren 19 (63,3%) sarkopen und 11(36,7%) nicht sarkopen.

Es bestand keine statistische Signifikanz zwischen dem Auftreten von Frühkomplikationen und der Sarkopenie (p-Wert=0,827, Chi-Quadrat-Test)

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne Sarkopenie waren die Komplikationen von Grad IIIa und IIIb am häufigsten mit je 10 (28,4%) Fällen, vertreten. Darauf folgte Grad II mit 5 (14,7%) Fällen. Die nächsthäufigste war Grad IVa mit 4 (11,8%) Fällen, gefolgt von Grad I mit 3 (8,8%) Fällen. Das Schlusslicht bildete Grad V mit 2 (5,9%). Grad IVb war nicht vertreten.

Innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie war Grad V mit 17 (25,0%) und somit einem Viertel der Fälle am stärksten vertreten. Die zweithäufigste Komplikation war Grad II mit 16 (23,4%). Darauf folgte Grad IIIb mit 14 (20,6%) Fällen. Grad IIIa war mit 9 (13,2%), Grad IVa mit 7 (10,3%), Fällen vertreten. An vorletzter Stelle standen Grad I mit je 3 (4,4%) der Fälle. Das Schlusslicht bildet Grad IVb mit 2 (2,9%) Fällen.

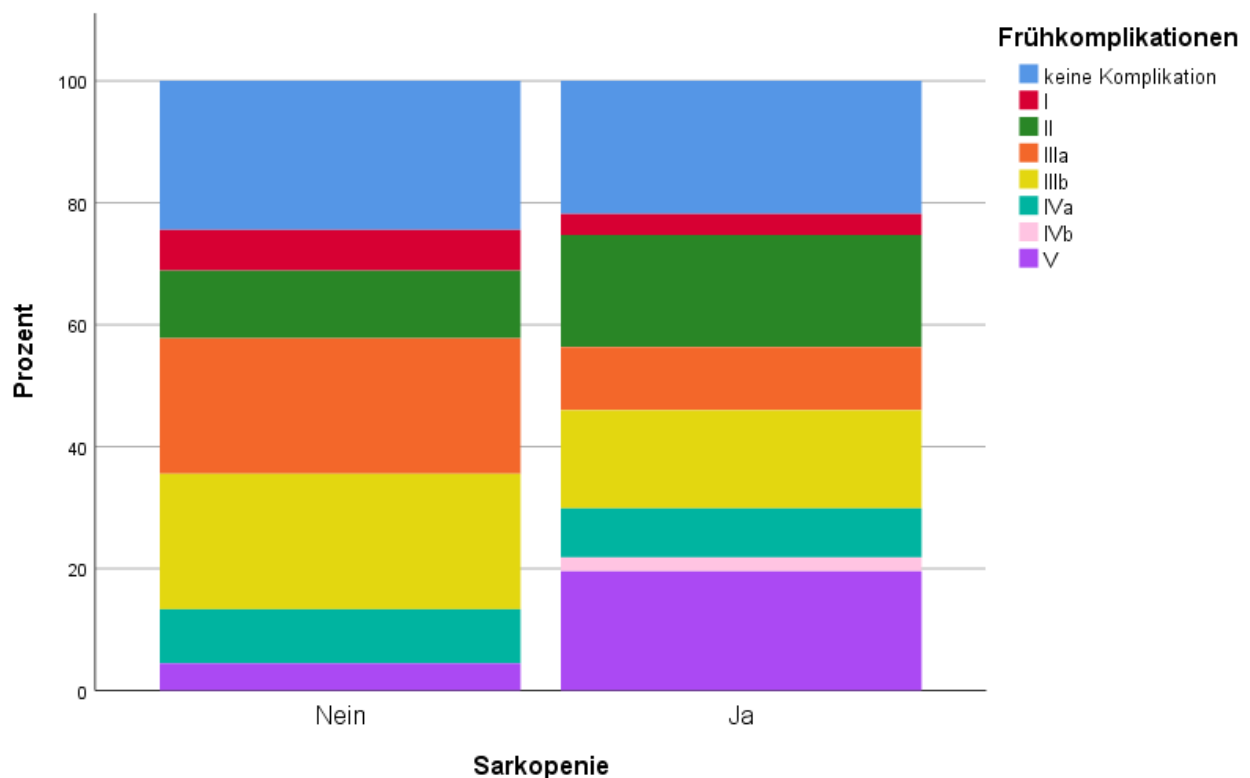


Abbildung 21 Frühkomplikationen nach Clavien-Dindo bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie

4.5.7 Spätkomplikationen

Als Spätkomplikationen wurden alle Komplikationen welche ab dem ersten Jahr postoperativ auftraten, gewertet. Von dem Patientinnen-und Patientenkollektiv N=132 konnten nur 104 zur Auswertung herangezogen werden, da die restlichen 28 (21,2%) mehr als ein Jahr Nachbeobachtung nicht erreichten. Von den N=104 Patientinnen und Patienten wiesen 43 (32,6%) keine Komplikationen auf, 18 Patientinnen und Patienten aus der auswertbaren Menge, all jene die vor August 2017 transplantiert wurden, waren im ersten Jahr bereits verstorben und wurden demnach auch zur Auswertung nicht herangezogen. Insgesamt kam man durch Subtraktion dieser zwei Gruppen auf N=43 (89 fehlend). Die Komplikationen wurden auch hier mithilfe der Clavien-Dindo Klassifizierung eingeteilt. Grad I und IV kamen bei den Komplikationen ab einem Jahr postoperativ nicht vor. Grad II trat bei 9 (20,9%) Fällen auf, IIIa in 4 (9,3%) Fällen, IIIb war mit 26 (60,5%) Fällen am häufigsten vertreten und V, das Versterben, trat in 4 (9,3%)Fällen auf.

		Häufigkeit	Fehlend	%	Gültige %	Kumulierte %
Gültig	II	9		6,8	20,9	20,9
	IIIa	4		3,0	9,3	30,2
	IIIb	26		19,7	60,5	90,7
	V	4		3,0	9,3	100,0
	Gesamt	43		32,6	100,0	
Fehlend	System	89		67,4		
	Keine Komplikationen		43			
	Verstorben im ersten Jahr und LTx vor 20.05.2016		18			
	LTx nach 20.05.2018		28			
Gesamt		132		100,0		

Tabelle 9 Spätkomplikationen ab dem ersten Jahr nach LTx

Innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten welche keine Spät komplikationen aufwiesen, waren 11 (18,3%) nicht sarkopen, 49 (81,7%) sarkopen. In der Gruppe mit Komplikationen wiesen 19 (45,2%) eine Sarkopenie, 23 (54,8%) keine Sarkopenie, auf.

Auch beim Auftreten von Spät komplikationen konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer Sarkopenie festgestellt werden (p-Wert >0,0001, Chi-Quadrat-Test)

Bei der Gruppe mit Komplikationen ohne Sarkopenie war Grad IIIb mit 15 (68,2%) Fällen weitaus am häufigsten vertreten. Die zweithäufigsten Komplikationen waren jene von Grad II in 3 (13,6%) Fällen, gefolgt von Grad IIIa und V mit jeweils 2 (9,1%) Fällen. Die Grade I, IVa und IVb waren nicht vertreten.

Innerhalb der Gruppe mit Komplikationen und mit einer Sarkopenie war ebenfalls der Grad IIIb am stärksten mit 11 (52,4%) Fällen vertreten. An zweiter Stelle stand Grad II mit 6 (28,6%) Fällen, an dritter Stelle standen Grad IIIa und V mit je 2 (9,5%) Fällen. Grad I, IVa und IVb waren unter den Komplikationen nicht vertreten.

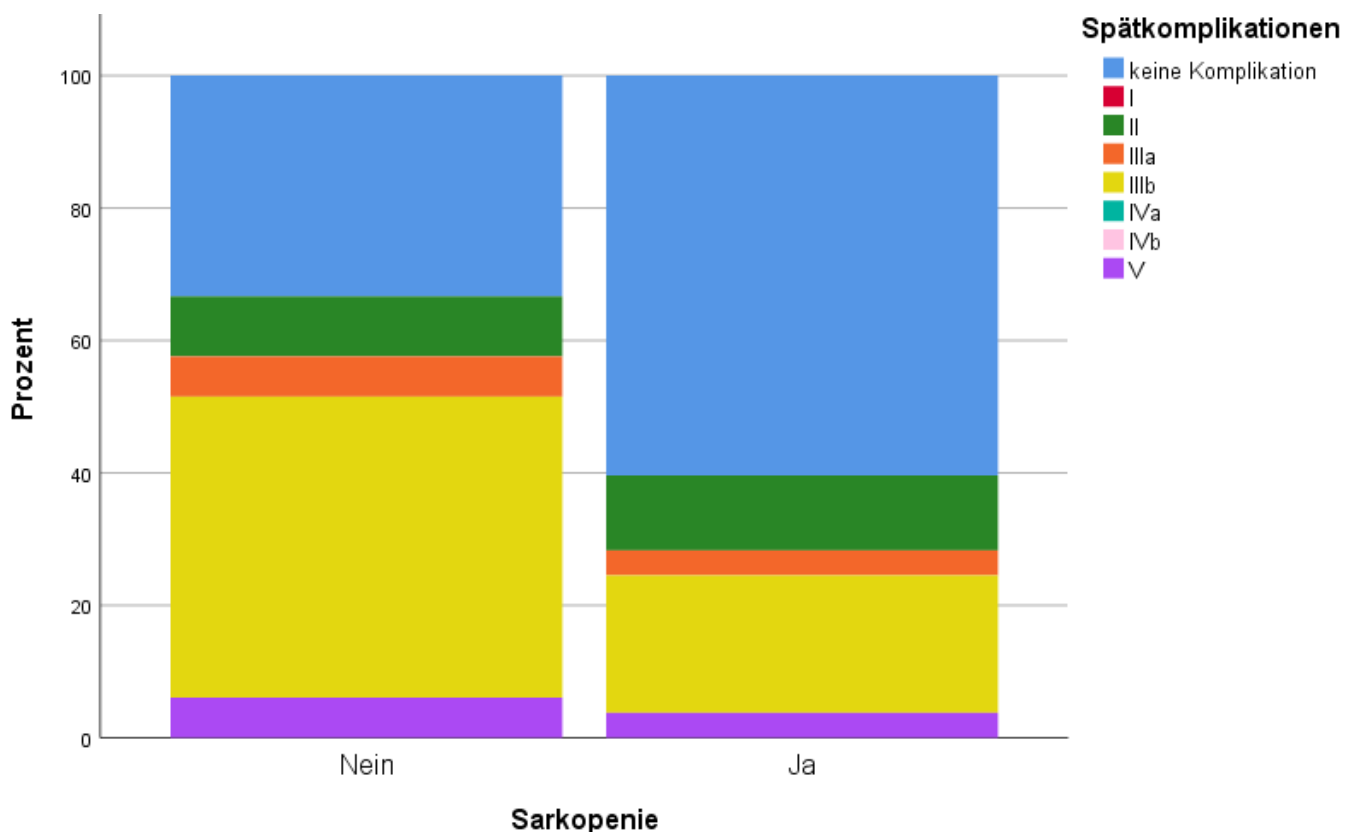


Abbildung 22 Spät komplikationen nach Clavien-Dindo bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Sarkopenie

4.6 Die Sarkopenie und das Outcome von LTX

		Sarkopenie					p-Wert	
		Nein			Ja			
		MW	Anzahl	%	MW	Anzahl		%
Alter_bei_LTx		57			56			0,501
Geschlecht	männlich		29	22,0%		76	57,6%	0,003
	weiblich		16	12,1%		11	8,3%	

Tabelle 10 Das Auftreten einer Sarkopenie in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (MW= Mittelwert)

		Sarkopenie				p-Wert
		Nein		Ja		
		Anzahl	Anzahl als (%)	Anzahl	Anzahl als (%)	
30-Tages-Mortalität	Nein	43	35,8%	77	64,2%	0,220
	Ja	2	16,7%	10	83,3%	
1-Jahres-Überlebensrate	Nein	2	10,5%	17	89,5%	0,019
	Ja	43	38,1%	70	61,9%	
5-Jahres-Überlebensrate	Nein	2	13,3%	13	86,7%	0,112
	Ja	17	37,8%	28	62,2%	
Auftreten von Komplikation im 1. Jahr nach LTx	Nein	11	36,7%	19	63,3%	0,827
	Ja	34	33,3%	68	66,7%	
Auftreten von Spät komplikationen ab einem Jahr nach LTx	Nein	11	18,3%	49	81,7%	<0,0001
	Ja	23	54,8%	19	45,2%	

Tabelle 11 Das Auftreten einer Sarkopenie und das Outcome von LTx

		Sarkopenie					p-Wert	
		Nein			Ja			
		Median	MAX	MIN	Median	MAX		MIN
Verweildauer postoperativ in Tagen		21	117	9	25	244	0	0,100
Liegezeit Intensivstation in Tagen (Verlegungstag inkludiert)		6	30	2	7	223	0	0,037

Tabelle 12 Die Intensivliegedauer und die postoperative Verweildauer in Anhängigkeit einer Sarkopenie (MAX=Maximum, MIN= Minimum)

Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden 132 Patientinnen und Patienten, die am LKH-Universitätsklinikum zwischen 01.01.2008 und 03.08.2017 lebertransplantiert wurden, auf das präoperative Bestehen einer Sarkopenie und deren Auswirkungen auf das Outcome von Lebertransplantationen untersucht. Als Ziel wurde die Integration des Konzeptes, Sarkopenie als Prädiktor für das Outcome von Lebertransplantationen in die klinische Praxis definiert.

Diese Studie veranschaulicht die deutliche Häufung einer Abnahme der Skelettmuskelmasse in der hier vorgefundenen Studienpopulation. In 65,9%, und somit in beinahe zwei Dritteln des Kollektivs, wurde eine Sarkopenie nachgewiesen. Im Vergleich dazu betrug die Prävalenz der Sarkopenie (nach Definition der EWGSOP) bei älteren Individuen der Allgemeinbevölkerung 1-29%. [51] Bei Montano-Loza wurde eine Sarkopenie bei 40% der Patientinnen und Patienten, welche für die Durchführung einer LTx beurteilt wurden, festgestellt. Das sind immerhin 25% weniger, als bei den in Graz lebertransplantierten Patientinnen und Patienten. [48]

Dieses Ergebnis bestätigt die Annahme, dass schwerkranke Patientinnen und Patienten, die einer Lebertransplantation bedürfen, vermehrt an einem Verlust der Skelettmuskulatur leiden. Malnutrition zählt zu den wichtigsten Komplikationen von Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern, es wird jedoch häufig aufgrund der komplexen und schwer objektivierbaren Körperkonstitution (Aszites, Fettleibigkeit) darüber hinweggesehen. Von den bisher existierenden prognostischen Modellen (CTP, MELD) für das Outcome von Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern, erfasst keines objektiv den Ernährungszustand der Betroffenen. [63] In diesem Sinne stellt die Quantifizierung der Muskelmasse im CT einen geeigneten Index zur Einschätzung der Schwere einer Malnutrition dar. Die Sarkopenie dieser Studienpopulation kann als Ausdruck und Maß des nutritiven Status gewertet werden und gilt somit als sekundäre Sarkopenie. [45][48][64]

Die Durchführung eines CTs bildet Teil der Diagnostik in der präoperativen Phase einer LTx und bietet sich somit als ideale Methode zur Bestimmung der Körperkonstitution und einer Detektion einer potentiell vorhandenen Sarkopenie an. Die Definition der Sarkopenie erfolgte hier durch CT- basierte Messung der Skelettmuskulatur, auf Höhe des dritten Lendenwirbels, welche Rückschluss auf die gesamte Skelettmuskulatur zulässt. [55][47] Diese Methode wurde bereits in anderen Studien zur Bestimmung einer Sarkopenie herangezogen. [53][65] In der

Literatur finden verschiedenste bildgebende Methoden zur Diagnose einer Sarkopenie, wie die Achsenlänge des Psoasmuskels,[59] der Querschnitt des Psoasmuskels auf der Höhe des 4. Lumbalwirbels,[58] der Bioimpedanzanalyse,[66] eine Anwendung.

Das Syndrom Sarkopenie wird mit einer Reihe von negativen Auswirkungen auf die Gesundheit assoziiert. Sie ist eng mit der Gebrechlichkeit und einer körperlichen Beeinträchtigung verknüpft. Ihr Einfluss auf die Morbidität und Mortalität wurde unter verschiedensten Rahmenbedingungen untersucht.[43]

Als erstes sei die Korrelation von Muskelmasse und Mortalität der älteren Allgemeinbevölkerung erwähnt. Eine geringe Muskelmasse konnte dabei mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Zusammenhang gebracht werden.[67][68]

Auch bei hospitalisierten Personen wurde der Zusammenhang untersucht. Sarkopenikerinnen und Sarkopeniker einer Studienpopulation bestehend aus älteren (≤ 65 a) intensivpflichtigen Individuen, wiesen eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate und signifikant verringerte Intensivstations-freie und beatmungspflichtig-freie Zeiträume auf.[62]

In gleicher Weise zeigte sich bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotiker mit Sarkopenie ein geringeres Überleben, als bei Individuen ohne Sarkopenie auf.[69] Die Sarkopenie wies somit einen Zusammenhang mit der Mortalität, sowohl bei prinzipiell gesunden [67][68] als auch bei kränkeren Individuen,[48][62]auf.

Ein Großteil dieser Studien wurde jedoch an einer älteren Population (>65 a) durchgeführt, was auf unser Kollektiv nicht unbedingt zutrifft. Das Alter lag im Schnitt bei 56 Jahren und die größte Häufung mit knappen 54% konnte in der Gruppe der 56-65-Jährigen gefunden werden, davon waren 69% sarkopen, prozentuell sogar mehr als in der älteren Altersklasse. Eine Altersassoziation mit der Sarkopenie konnte in diesem Kontext jedoch nicht gefunden werden. Da es sich in dieser Vergleichsgruppe wahrscheinlich größtenteils um eine sekundäre Form der Sarkopenie handelt, wurde auch nicht von einem Zusammenhang ausgegangen.

Die Sarkopenie wies in der Literatur vor dem Hintergrund einer LTx einen Zusammenhang mit negativen Outcomes und einer erhöhten Mortalität auf.[66][65][70][71][58]

Als Variable für das unmittelbar postoperative Outcome wurde in dieser Studie die 30-Tages-Mortalität herangezogen. Diese zeigte bezüglich der Sarkopenie keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,220$). Nachdem der Großteil der Komplikationen bzw. der Sterblichkeit anschließend an eine Lebertransplantation nicht innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ

auftreten, sondern erst zu einem späteren Zeitpunkt, stimmt dieses Ergebnis mit den Daten in der Literatur über das Outcome von LTx überein. Dort wird als treffendstes Maß für das perioperative Outcome das 1-Jahres-Überleben genannt.[23] Das 1-Jahres-Überleben korrelierte in unserer Studie signifikant mit dem Auftreten einer Sarkopenie ($p=0,019$). Da das 1-Jahres-Überleben eine große Aussagekraft bezüglich der Ergebnisse einer Lebertransplantation innehat, können wir für diese Studie festhalten, dass die Sarkopenie mit der Mortalität nach LTx zusammenhängt. Dies stimmt wiederum mit jener Literatur überein, die einen Zusammenhang zwischen der Sarkopenie und der Mortalität nach einer LTx beschreibt.[58][65][66][70][71]

Von Monatano-Loza et al. wurde die Sarkopenie mit längeren Krankenhausaufenthalten, bakteriellen Infektionen, aber nicht mit einer erhöhten Mortalität anschließend an eine Lebertransplantation assoziiert. Dies wurde von Montano-Loza et al. jedoch ebenfalls auf die Heterogenität innerhalb der Definition Sarkopenie zurückgeführt.[48]

Im internationalen Vergleich lag die 1-Jahres-Überlebensrate der am LKH-Universitätsklinikum durchgeführten Lebertransplantationen im Zeitraum von 2008 bis 2017 bei 85,6% und bei alleiniger Berücksichtigung des Zeitraumes zwischen 2016 und 2017 sogar bei 96%. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt somit über dem Durchschnitt von 82% des „European liver transplant registry“ (ELTR).

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag mit 75% über den 71% der restlichen europäischen Länder und demnach ebenfalls über dem Durchschnitt.[5] Einen Zusammenhang mit der Sarkopenie wies die 5-Jahres-Mortalitätsrate jedoch nicht auf. Dies könnte mit der deutlich kleineren Studienpopulation zusammenhängen, da nur ein Teil der Patientinnen und Patienten bereits ein Follow-up von 5 Jahren aufweisen konnte.

Der Neuigkeitswert dieser Studie lag vor allem in der Eingliederung der Komplikationen, klassifiziert nach Clavien-Dindo in das Outcome. Dieser Faktor war vor dem Hintergrund einer LTx, zum jetzigen Wissensstand, noch nicht untersucht worden. Zusammenhänge der Sarkopenie bezüglich der Komplikationsraten konnten weder bei den Frühkomplikationen, noch bei den Spätkomplikationen beobachtet werden.

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war bei den lebertransplantierten Patientinnen und Patienten am LKH-Universitätsklinikum Graz im Schnitt einen Tag länger bei sarkopenen Patientinnen und Patienten und wies eine Signifikanz ($p=0,037$) auf. In einer Studie von Kalafateli et al. wurde der Einfluss von Sarkopenie und Malnutrition auf das Outcome von Lebertransplantation untersucht. Sie untersuchten ebenfalls die Liegezeit auf der Intensivstation. Allerdings wurde die Malnutrition (definiert durch eine Reihe von Tests unter

anderem „hand grip strength“, BMI anthropometrische Messungen u.a.) und nicht die Sarkopenie (definiert anhand CT basierter Messungen der „total psoas area“ auf Höhe L3) mit einer längeren postoperativen Liegedauer auf der Intensivstation nach Lebertransplantation in Zusammenhang gebracht. Die Sarkopenie konnte mit längeren postoperativen Krankenhausaufenthalten in Zusammenhang gebracht werden.[72] Damit unterscheiden sich die Ergebnisse bezüglich der Intensivliegedauer, denn die durch CT bestimmte Sarkopenie zeigte am LKH-Universitätsklinikum einen signifikanten Zusammenhang mit der Liegedauer auf der Intensivstation. Allerdings manifestiert sich an dieser Stelle die Problematik, welche die uneinheitlichen Definitionen der Sarkopenie mit sich bringt. Eine klarer Vergleich der Ergebnisse gestaltet sich als schwierig. Den Studien gemeinsam sind zweifellos die negativen Auswirkungen der Sarkopenie auf das Outcome einer Lebertransplantation.

Die postoperative Verweildauer war bei Sarkopenikerinnen und Sarkopenikern im Durchschnitt um 4 Tage, aber nicht signifikant länger, als bei Patientinnen und Patienten ohne Sarkopenie. In der Literatur konnte das Bestehen einer Sarkopenie, wie bereits erwähnt, sehr wohl mit längeren postoperativen Krankenhausaufenthalten assoziiert werden.[72][73] Zusammenfassend konnte den Patientinnen und Patienten mit einer Sarkopenie kein erhöhtes Maß an Komplikationen beigemessen werden. Auch die postoperative Verweildauer im Krankenhaus, zeigte keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich des Bestehens der Sarkopenie. Bei einer der Variablen, welche für vermehrte Komplikationen im Outcome herangezogen wurde, nämlich der Liegezeit auf der Intensivstation konnte hingegen ein signifikanter Zusammenhang mit der Sarkopenie festgestellt werden. Dieser Zusammenhang bestätigt die Annahme dass eine Sarkopenie mit einer erhöhten Morbidität anschließend an eine Lebertransplantation einhergeht.

Die Verteilung der Geschlechter in Korrelation mit der Sarkopenie wurde in dieser Studie ebenfalls untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikante Geschlechterprävalenz ($p=0,003$). Mehr Männer als Frauen waren von einer Sarkopenie betroffen. Dieser Zusammenhang konnte bereits in einer Studie von Landi et al beobachtet werden.[74] Die geringere Anzahl der Frauen in unserer Population schränkt die Aussagekraft dieser Korrelation jedoch ein. Ferner stellt sich die Frage, ob die Grenzwerte zur Auswertung des Skelettmuskelindex für Frauen verhältnismäßig niedriger sind als bei Männern und dadurch zu einem möglicherweise falschen Ergebnis führen. Allerdings wurden in der Studie von Landi et al. zur Definition der Sarkopenie die Kriterien der EWGSOP herangezogen, was bedeutet, dass sowohl die Muskelmasse als auch die Funktion in die Definition miteinbezogen wurden. Zudem wurde zur Messung der

Muskelmasse die BIA genutzt. Insgesamt sprechen diese Faktoren für eine Aussagekraft des geschlechterspezifischen Zusammenhanges der Sarkopenie.

Die Fähigkeit der Skelettmuskulatur, sich nach der Transplantation zu erholen, ist nach wie vor umstritten. In einer Subanalyse beobachteten Montano-Loza et al. einen Rückgang bzw. Verschwinden der Sarkopenie bei 20% der Untersuchten der Patientinnen und Patienten, die vor der LTx sarkopen waren.[48] Tsien et al. machten gegenteilige Beobachtungen, sie hielten einen Anstieg der Prävalenz der Sarkopenie von prä-LTx zu post-LTx um über 20 % im ersten Jahr nach LTx fest.[71] Um dazu eine klare Aussage zu formulieren bedarf es weiterer Studien zu dieser Thematik.

Im Ganzen sind an dieser Stelle einige Limitationen dieser Studie zu benennen. Als allererster Punkt soll hier die problematische Heterogenität innerhalb der Definition der Sarkopenie genannt werden. Ein Syndrom, das multiple Definitionen aufweist, erschwert die Objektivierbarkeit und Vergleichbarkeit der einzelnen Studien miteinander. Eindeutige Aussagen bezüglich des Risikos und den Auswirkungen einer Sarkopenie können auf diese Weise nicht getroffen werden.

Die zentrale Frage hierbei ist, ob ein Modell der Sarkopenie, welches durch eine Bildgebung definiert wurde, mit einem Konzept der Sarkopenie, welches durch qualitative Tests der körperlichen Leistung (grip strenght, SPPB) bestimmt wurde, in Zusammenhang gebracht werden kann. In einer Studie von Wang et al. wurde der Bezug zwischen CT-basierten Muskelmassen- und Qualitätsmessungen und der körperlichen Leistung beziehungsweise Funktion der Muskelmasse, bei Kandidatinnen und Kandidaten für eine LTx, untersucht. Es zeigte sich nur eine geringe Korrelation zwischen den Tests der körperlichen Leistung und der CT-bestimmten Muskelmasse. Dennoch konnte auch hier ein Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Sarkopenie im präoperativen Rahmen hergestellt werden[75] und im postoperativen Rahmen bei herabgesetzter körperlicher Kapazität.[75] Wenn man bedenkt, dass die physikalischen Tests weitaus günstiger und schneller verfügbar sind und dennoch eine Aussage bezüglich der Prognose gewährleisten, scheint der Einsatz dieser Methode sinnvoller. [76] Andererseits wird bei Tests, wie dem „six-minute-walking-test“, nicht rein die Muskelkraft, sondern der Allgemeinzustand der Patientin/des Patienten beurteilt und lässt somit weniger Rückschluss auf die Auswirkungen einer Sarkopenie zu.

Da die meisten Studien, bezüglich der Sarkopenie als Prädiktor anhand von bildgebenden Methoden, also anhand der Quantifizierung der Muskelmasse durchgeführt wurden und die Tests mit der Muskelmasse nicht stark korrelieren, stellt dies erneut einen hinderlichen Faktor beim Vergleich der Studien dar. Bei Kandidatinnen und Kandidaten zur Lebertransplantation, die ohnehin zu diagnostischen Zwecken ein CT erhalten, könnte es also sinnvoller sein, die bereits vorhandenen Informationen, dementsprechend zu nutzen und zur Diagnostik der Sarkopenie heranzuziehen. Die Definition der EWGSOP, welche sowohl den Massen als auch den Funktionsverlust (der Leistung oder der Muskelkraft)[45] in ihrer Definition berücksichtigt, könnte in Zukunft eine Vereinheitlichung bewirken und somit zur Lösung vieler Unklarheiten beitragen.

Eine weitere Limitation könnte die Wahl der Clavien-Dindo Klassifikation zur Erfassung der Komplikationen darstellen. Dieser Score ist zwar international für die Einteilung von postoperativen Komplikationen angesehen, lässt aber keinen Rückschluss auf die Art der Komplikationen zu. Die Sarkopenie wird in der Literatur häufig mit Infektionen assoziiert.[59][73] Bei einem Score, welcher bei Vorhandensein zweier Komplikationen die weniger invasiv zu therapierende Komplikation nicht erfasst wenn eine Komplikation besteht welche invasiver zu behandeln ist, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass Komplikationen wie Infektionen, nicht berücksichtigt werden. Dies kann zur Folge haben, dass weniger schwerwiegende Komplikationen nicht in deren wahren Ausmaß erfasst wurden.

Als letzte Limitation soll das retrospektive Design dieser Studie genannt werden. Beim Erheben der Daten verließ man sich auf die Genauigkeit der Angabe, der vorgefundenen Daten. Dabei könnte eine nicht korrekt angegebene Körpergröße die fälschliche Errechnung des Skelettmuskelindex hervorrufen und es könnte folglich zu falschen Ergebnissen innerhalb der Bestimmung der Sarkopenie kommen. Hinzu kommt die manuelle Auswertung der CT-Bilder welche sicherlich ein gewisses Potential an Fehlern in sich birgt.

Es hat sich gezeigt, dass die Sarkopenie einen Einfluss auf die Ergebnisse einer LTx hat. Weitere Forschung und Untersuchung dieses Gebietes, insbesondere mit Fokus auf ein prospektives Studiendesign, sind deshalb von großer Wichtigkeit. Dadurch wäre es möglich sowohl die Muskelkraft oder die körperliche Leistung mit Messungen der Muskelmasse zu kombinieren und demzufolge die Sarkopenie nach den Kriterien der EWGSOP zu definieren.[45]

Der „grip strenght“ Test ist eine einfache, schnelle und repräsentative Methode für die Muskelkraftmessung und ist somit für die klinische Praxis und die Forschung bestens geeignet. Als Alternative dazu käme der „Short physikal performance battery“ Test infrage, er repräsentiert die körperliche Leistung, ist jedoch zeitintensiver als der „hand grip“ Test, da er mehrere Funktions- Tests in sich vereint.[45] Diese Tests und die Messung der Muskelmasse anhand von CT-Bildern, oder aber auch, durch die BIA, würden eine Definition der Sarkopenie garantieren, welche beide Parameter der Sarkopenie, nämlich die Funktion und die vorhandene Muskelmasse widerspiegeln.

Ferner besteht der Bedarf einer geeigneten Therapie der Sarkopenie um negative Outcomes zu vermeiden. In einer Studie von Kaido et al. im Jahr 2013 wurde erstmals der Einfluss einer perioperativen nutritiven Therapie auf das Outcome nach Lebertransplantationen im Hinblick auf die Sarkopenie hervorgehoben. Demnach verbesserte sich das Überleben von Patientinnen und Patienten, mit einer geringen Skelettmuskulatur, die eine perioperative Ernährungstherapie erhielten signifikant. Bei Patientinnen und Patienten ohne Sarkopenie hingegen zeigte die perioperative nutritive Therapie keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate.[66] Da die Sarkopenie bei Leberzirrotikerinnen und Leberzirrotikern als Ausdruck der Malnutrition gewertet werden kann, stellt eine perioperative Ernährungstherapie, wie in dieser Studie gezeigt wurde, eine geeignete Maßnahme zur Verbesserung des Outcomes nach Lebertransplantation dar. Auch hier sind weitere prospektive Studien für die Festigung dieser Erkenntnis notwendig.

5 Schlussfolgerung

Zurzeit werden pro Jahr ungefähr 6000 LTx in Europa durchgeführt.[5] Dies, in Kombination mit einer konstant steigenden Lebenserwartung, lässt die Wichtigkeit eines Syndroms wie der Sarkopenie in einem noch deutlicheren Licht dastehen. Auch wenn dieses Kollektiv keine Signifikanz in der Altersverteilung und der Sarkopenie gezeigt hat, haben viele andere Studien aufgezeigt, dass die Sarkopenie einen erheblichen Einfluss auf das Überleben, sowohl von gesunden, als auch von kranken Individuen zeigt. Umso mehr sollten eine einheitliche Definition und eine Standardisierung der Methoden zur Definition einer solchen als klare Zielsetzung gelten.

Zusammenfassend hat diese Studie aufgezeigt, dass die Sarkopenie einen Einfluss auf das Outcome von Lebertransplantationen hat und als prädiktiver Faktor für die Mortalität und die Morbidität herangezogen werden kann. Sie soll zu weiterer Forschung anregen, idealerweise zu Studien mit prospektivem Design und einer Definition, die sowohl den Massen- als auch den Funktionsverlust berücksichtigt (EWGSOP).

6 Literaturverzeichnis

- [1] C. P. Strassburg and M. P. Manns, “[Liver transplantation: indications and results],” *Internist (Berl)*, vol. 50, no. 5, pp. 550–560, 2009.
- [2] G. T. E. Starzl, M.D., F.A.C.S., T. L. Marchioro, M.D., K. N. Von Kaulla, M.D. and F. A. C. S. Hermann, M.D., R. S. Brittain, M.D., and W. R. Wadell, M.D., “Homotransplantation of the liver in humans,” *Surg Gynecol Obs.*, vol. 13 (Suppl), no. May 1963, pp. S249-52, 1963.
- [3] R. F. Meirelles Júnior *et al.*, “Liver transplantation: history, outcomes and perspectives,” *Einstein (São Paulo)*, vol. 13, no. 1, pp. 149–152, 2015.
- [4] P. Burra *et al.*, “EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation,” *J. Hepatol.*, vol. 64, no. 2, pp. 433–485, 2016.
- [5] R. Adam *et al.*, “Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR),” *J. Hepatol.*, vol. 57, no. 3, pp. 675–688, 2012.
- [6] “Österreich | Eurotransplant.” [Online]. Available: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_austria. [Accessed: 24-Oct-2018].
- [7] “Eurotransplant : donation , waiting lists and transplants,” no. Statistical Report 2017, 2017.
- [8] “§ 6 OPG: RDB Rechtsdatenbank.” [Online]. Available: <https://rdb.manz.at/document/ris.n.NOR40144655>. [Accessed: 24-Oct-2018].
- [9] V. Schumpelick, N. Bleese, and U. Mommsen, “Kurzlehrbuch Chirurgie,” 8th ed., Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2010, pp. 239–251.
- [10] “Evolution of LTs in Europe - European Liver Transplant Registry - ELTR.” [Online]. Available: <http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html>. [Accessed: 07-Nov-2018].
- [11] G. Herold, “INNERE MEDIZIN 2015,” Köln, Germany: Herold, Gerd, 2015, pp. 514–569.
- [12] P. H. . . VINCENZO MAZZAFERRO , M.D., E NRICO R EGALIA , M.D., R OBERTO D OCI , M.D., S ALVATORE A NDREOLA , M.D., A NDREA P ULVIRENTI , M.D., F EDERICO B OZZETTI , M.D., F ABRIZIO M ONTALTO , M.D., M ARIO A MMATUNA , M.D., A LBERTO M ORABITO , P H .D., AND L EANDR, “Carcinomas in Patients With Cirrhosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 11, pp. 693–699, 1996.

- [13] J. Y. Lei, W. T. Wang, and L. N. Yan, “Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: A single center analysis,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 36, pp. 6077–6083, 2013.
- [14] J. P. Wedd, “Model for end-stage liver disease exceptions: A common problem,” *Liver Transplant.*, vol. 23, no. 10, pp. 1251–1252, 2017.
- [15] W. M. Lee, R. H. Squires, S. L. Nyberg, E. Doo, and J. H. Hoofnagle, “Acute liver failure: Summary of a workshop,” *Hepatology*, vol. 47, no. 4, pp. 1401–1415, 2008.
- [16] A. Canbay, F. Tacke, J. Hadem, C. Trautwein, G. Gerken, and M. P. Manns, “Acute liver failure: a life-threatening disease.,” *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 108, no. 42, pp. 714–20, 2011.
- [17] “Lebertransplantation; Information für Zuweiser,” *letzte Aktualisierung: 2018-10-24*. [Online]. Available: http://chirurgie.uniklinikumgraz.at/transplantationschirurgie/Patientenbetreuung/transplant_amb/lebertransplantation/zuweiserinfos/Seiten/default.aspx. [Accessed: 25-Oct-2018].
- [18] P. S. Kamath and W. R. Kim, “The model for end-stage liver disease (MELD),” *Hepatology*, vol. 45, no. 3, pp. 797–805, 2007.
- [19] S. Habib *et al.*, “MELD and prediction of post–liver transplantation survival,” *Liver Transplant.*, vol. 12, no. 3, pp. 440–447, Mar. 2006.
- [20] C. Panackel, N. Ganjoo, R. Saif, and M. Jacob, “Decompensated Liver Disease: Liver Transplantation is the Best Option, Not the Last Option,” *IMA Kerala Medical Journal*, 2016. [Online]. Available: <http://keralamedicaljournal.com/2016/03/30/decompensated-liver-disease-liver-transplantation-is-the-best-option-not-the-last-option/>. [Accessed: 11-Jun-2018].
- [21] Eurotransplant, “Chapter 5 - ET Liver Allocation System (ELAS),” *Eurotransplant Man.*, 2015.
- [22] “Organ match characteristics | Eurotransplant.” [Online]. Available: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=organ_match_char. [Accessed: 21-Nov-2018].
- [23] D. Seehofer, W. Schöning, and P. Neuhaus, “Lebertransplantation mit postmortalen Organen,” *Chirurg*, vol. 84, no. 5, pp. 391–397, 2013.
- [24] J. M. Vanatta *et al.*, “Liver transplant using donors after cardiac death: A single-center approach providing outcomes comparable to donation after brain death,” *Experimental and Clinical Transplantation*, vol. 11, no. 2, pp. 154–163, 2013.

- [25] “Empfehlungen zur Todesfeststellung | Gesundheit Österreich GmbH.” [Online]. Available: <https://transplant.goeg.at/todesfeststellung>. [Accessed: 21-Nov-2018].
- [26] H. K. Beecher, “A Definition of Irreversible Coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death,” *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, vol. 205, no. 6, pp. 337–340, 1968.
- [27] M. Thuong *et al.*, “New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology,” *Transpl. Int.*, vol. 29, no. 7, pp. 749–759, 2016.
- [28] O. Detry *et al.*, “Categories of donation after cardiocirculatory death,” *Transplant. Proc.*, vol. 44, no. 5, pp. 1189–1195, 2012.
- [29] P. E. Morrissey and A. P. Monaco, “Donation After Circulatory Death : Current Practices , Ongoing Challenges , and Potential Improvements,” vol. 97, no. 3, pp. 258–264, 2014.
- [30] E. J. Kim *et al.*, “Clinical impacts of donor types of living vs. deceased donors: Predictors of One-year mortality in patients with liver transplantation,” *J. Korean Med. Sci.*, vol. 32, no. 8, pp. 1258–1262, 2017.
- [31] B. Bozkurt, M. Dayangac, and Y. Tokat, “Living Donor Liver Transplantation,” *Chirurgia (Bucur).*, vol. 112, pp. 217–228, 2017.
- [32] B. Priebe *et al.*, “Transplant Jahresbericht 2017,” pp. 1–7, 2017.
- [33] J. Schmidt, S. A. Müller, A. Mehrabi, P. Schemmer, and M. W. Buehler, “Orthotope Lebertransplantation- Technik und Ergebnisse,” *Chirurg*, pp. 112–120, 2008.
- [34] “Lebertransplantation – Verfahren und Technik- Transplantationszentrum Mainz.” [Online]. Available: <http://www.unimedizin-mainz.de/transplantationszentrum/startseite/leber/lebertransplantation-verfahren-und-technik.html>. [Accessed: 23-Nov-2018].
- [35] T. E. Starzl *et al.*, “Orthotopic homotransplantation of the human liver.,” *Ann. Surg.*, vol. 168, no. 3, pp. 392–415, 1968.
- [36] D. Kniepeiss, “Lebertransplantation- LTX.” [Online]. Available: https://vmc.medunigraz.at/moodle/pluginfile.php/64641/mod_resource/content/3/VvTX3_Kniepeiss_Lebertransplantation_2017.pdf. [Accessed: 23-Nov-2018].
- [37] K.-W. Jauch, W. Mutschler, J. N. Hoffmann, and K.-G. Kanz, “Transplantationsmedizin und Immunsuppression,” in *Chirurgische Basisweiterbildung- in 100 Schritten durch den Common Trunk*, 2., K.-G. Kanz, Ed. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, pp. 75–89.
- [38] R. H. Wiesner and J. J. Fung, “Present state of immunosuppressive therapy in liver

- transplant recipients,” *Liver Transplant.*, vol. 17, no. S3, pp. S1–S9, Nov. 2011.
- [39] V. C. McAlister, E. Haddad, E. Renouf, R. A. Malthaner, M. S. Kjaer, and L. L. Gluud, “Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: A meta-analysis,” *Am. J. Transplant.*, vol. 6, no. 7, pp. 1578–1585, 2006.
- [40] P. Houben, D. N. Gotthardt, B. Radeleff, P. Sauer, M. W. Buechler, and P. Schemmer, “Komplikationsmanagement nach Lebertransplantation,” *Der Chir.*, vol. 86, no. 2, pp. 139–145, 2015.
- [41] P.-A. Clavien, J. R. Sanabria, and S. M. Strasberg, “Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy,” *Surgery*, vol. 111, no. 5, pp. 518–26, 1992.
- [42] D. Dindo, N. Demartines, and P. A. Clavien, “Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey,” *Annals of Surgery*, vol. 240, no. 2, pp. 205–213, 2004.
- [43] E. Marzetti *et al.*, “Sarcopenia: an overview,” *Aging Clin. Exp. Res.*, vol. 29, no. 1, pp. 11–17, 2017.
- [44] T. Lang, T. Streeper, P. Cawthon, K. Baldwin, D. R. Taaffe, and T. B. Harris, “Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment,” *Osteoporos. Int.*, vol. 21, no. 4, pp. 543–559, 2010.
- [45] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, “Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis,” *Age Ageing*, vol. 39, no. 4, pp. 412–423, 2010.
- [46] C. M. Prado *et al.*, “Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study,” *Lancet Oncol.*, vol. 9, no. 7, pp. 629–635, 2008.
- [47] C. M. M. Prado and S. B. Heymsfield, “Lean tissue imaging: A new era for nutritional assessment and intervention,” *J. Parenter. Enter. Nutr.*, vol. 38, no. 8, pp. 940–953, 2014.
- [48] A. J. Montano-Loza, “Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 25, pp. 8061–8071, 2014.
- [49] S. L. Gomez-Perez *et al.*, “Measuring abdominal circumference and skeletal muscle from a single cross-sectional computed tomography image: A step-by-step guide for clinicians using National Institutes of Health ImageJ,” *J. Parenter. Enter. Nutr.*, vol. 40, no. 3, pp. 308–318, Mar. 2016.
- [50] T. N. Kim and K. M. Choi, “Sarcopenia : Definition , Epidemiology , and

- Pathophysiology,” pp. 1–10, 2013.
- [51] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, “Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS),” *Age Ageing*, vol. 43, no. 6, pp. 48–759, 2014.
- [52] D. Wagner, “Role of frailty and sarcopenia in predicting outcomes among patients undergoing gastrointestinal surgery,” *World J. Gastrointest. Surg.*, vol. 8, no. 1, p. 27, 2016.
- [53] J. Kahn, D. Wagner, N. Homfeld, H. Müller, D. Kniepeiss, and P. Schemmer, “Both sarcopenia and frailty determine suitability of patients for liver transplantation—A systematic review and meta-analysis of the literature,” *Clinical Transplantation*, vol. 32, no. 4, pp. 1–10, 2018.
- [54] M. Mourtzakis, C. M. M. Prado, J. R. Lieffers, T. Reiman, L. J. McCargar, and V. E. Baracos, “A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care,” *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, vol. 33, no. 5, pp. 997–1006, 2008.
- [55] W. Shen, “Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 97, no. 6, pp. 2333–2338, 2004.
- [56] E. T. Tsiaousi, A. I. Hatzitolios, S. K. Trygonis, and C. G. Savopoulos, “Malnutrition in end stage liver disease: Recommendations and nutritional support,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 23, no. 4, pp. 527–533, 2008.
- [57] T. Onuma *et al.*, “Longitudinal CT study of sarcopenia due to hepatic failure after living donor liver transplantation,” *Quant. Imaging Med. Surg.*, vol. 8, no. 1, pp. 25–31, 2018.
- [58] M. Englesbe, S. Patel, and K. He, “Sarcopenia and Post-Liver Transplant Mortality,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 211, no. January 2010, pp. 271–278, 2010.
- [59] T. Masuda *et al.*, “Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation,” *Liver Transplant.*, vol. 20, no. 4, pp. 401–407, Apr. 2014.
- [60] “ImageJ.” [Online]. Available: <https://imagej.nih.gov/ij/>. [Accessed: 29-Nov-2018].
- [61] C. M. M. Prado and S. B. Heymsfield, “Lean Tissue Imaging,” *J. Parenter. Enter. Nutr.*, vol. 38, no. 8, pp. 940–953, Nov. 2014.
- [62] L. L. Moisey *et al.*, “Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients,” *Crit. Care*, vol. 17, no. 5, p. 1, 2013.
- [63] A. C. Anand, “Nutrition and Muscle in Cirrhosis,” *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 7, no. 4,

- pp. 340–357, 2017.
- [64] M. Merli, O. Riggio, and L. Dally, “Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi),” *Hepatology*, vol. 23, no. 5, pp. 1041–1046, 1996.
- [65] P. Tandon *et al.*, “Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value,” *Liver Transplant.*, vol. 18, no. 10, pp. 1209–1216, Oct. 2012.
- [66] T. Kaido *et al.*, “Impact of Sarcopenia on Survival in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation,” *Am. J. Transplant.*, vol. 13, pp. 1549–1556, 2013.
- [67] P. Srikanthan and A. S. Karlamangla, “Muscle Mass Index As a Predictor of Longevity in Older Adults,” *Am. J. Med.*, vol. 127, no. 6, pp. 547–553, Jun. 2014.
- [68] S. Y. Chuang, H. Y. Chang, M. S. Lee, R. Chia-Yu Chen, and W. H. Pan, “Skeletal muscle mass and risk of death in an elderly population,” *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 24, no. 7, pp. 784–791, 2014.
- [69] A. J. Montano-Loza *et al.*, “Sarcopenic obesity and myosteatosi are associated with higher mortality in patients with cirrhosis,” *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, vol. 7, no. 2, pp. 126–135, 2016.
- [70] Y. Hamaguchi *et al.*, “Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation,” *Liver Transplant.*, vol. 20, no. 11, pp. 1413–1419, Nov. 2014.
- [71] C. Tsien *et al.*, “Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 29, no. 6, pp. 1250–1257, Jun. 2014.
- [72] M. Kalafateli *et al.*, “Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score,” *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, vol. 8, no. 1, pp. 113–121, 2017.
- [73] J. R. Lieffers, O. F. Bathe, K. Fassbender, M. Winget, and V. E. Baracos, “Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery,” *Br. J. Cancer*, vol. 107, no. 6, pp. 931–936, 2012.
- [74] F. Landi *et al.*, “Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents,” *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 67 A, no. 1, pp. 48–55, 2012.
- [75] E. J. Carey *et al.*, “Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates,” *Liver Transplant.*, vol. 16, no. 12, pp. 1373–1378, Dec. 2010.
- [76] C. W. Wang *et al.*, “A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver

Transplant Candidates,” *Transplantation*, vol. 100, no. 8. pp. 1692–1698, 2016.