

Aus der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Akuter Leberschaden nach herzchirurgischen Eingriffen
- eine unizentrische, retrospektive Analyse**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr.med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

vorgelegt von	Maximilian Ekrod
aus	Köln
Magdeburg	2023

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Ekrod, Maximilian:

Leberschaden nach herzchirurgischen Eingriffen – eine unizentrische, retrospektive Analyse. – 2023. - 82 Bl., 17 Abb., 12 Tab., 137 Lit.

Kurzreferat

Hintergrund: Die hier vorgelegte Arbeit untersuchte retrospektiv an 999 konsekutiven Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterzogen, die Inzidenz und Implikationen eines akuten Leberschadens (acute liver injury, ALI). Es handelt sich damit um die bisher umfangreichste hepatologische Nachuntersuchung herzchirurgischer Patienten.

Methoden: Wir untersuchten Surrogat- und Outcome-Parameter eines ALI bei Patienten nach Herz-Operation in unserer Klinik zwischen 11/2015 und 11/2016 in einer unizentrischen, retrospektiven Studie. Der akute Leberschaden wurde klassifiziert als Hepatitis (H), schwere akute Hepatitis (SAH) oder akutes Leberversagen (ALF).

Ergebnisse: H, SAH bzw. ALF entwickelten sich in 1,3%, 2,2% bzw. 1,4% aller Patienten. Fünfzehn Patienten starben im Krankenhaus (1,5%). Im Vergleich zu Patienten ohne ALI starben Patienten mit ALI signifikant häufiger im Krankenhaus (29% vs. 0,7%, $p < 0,001$), waren häufiger weiblichen Geschlechts (64,3% vs. 27,9%, $p = 0,022$), hatten häufiger eine Trikuspidalklappenrekonstruktion erhalten (57% vs. 11%, $p < 0,001$), litten häufiger an vorbestehender hepatischer Komorbidität (7% vs. 1%, $p < 0,001$) und bedurften häufiger einer Revisions-Operation (79% vs. 13%, $p < 0,001$).

Fazit: In dieser retrospektiven Studie trat ein akuter Leberschaden nach herzchirurgischem Eingriff selten auf, war jedoch abhängig vom Schweregrad der Leberfunktionsstörung mit einer deutlich erhöhten Krankenhausletalitätsrate assoziiert. Unabhängige Prädiktoren eines fatalen Ausgangs waren eine vorbestehende Lebererkrankung und postoperativ ein Dialyse-pflichtiges akutes Nierenversagen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Definition von akutem Leberschaden und akutem Leberversagen	1
1.2. Pathophysiologie des akuten Leberschadens	4
1.3. Primäres Leberversagen	
1.3.1. Ätiologie des primären Leberversagens	5
1.3.2. Verlauf und Prognose des primären Leberversagens	7
1.4. Akuter Leberschaden bei kritisch kranken Patienten	
1.4.1. Ätiologie des sekundären Leberversagens	8
1.4.2. Verlauf und Prognose eines sekundären Leberversagens	11
1.4.3. Mögliche Ursachen des akuten Leberschadens in der Kardiochirurgie	11
1.4.4. Akuter Leberschaden nach Kardiochirurgie bei vorbestehender Lebererkrankung	12
1.5. Therapie des primären akuten Leberversagens	13
1.6. Zielsetzung der Arbeit	14

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv	14
2.2. Operatives und anästhesiologisches Vorgehen	14
2.3. Einteilung der Schweregrade des akuten Leberschadens	15
2.4. Assoziation klinischer bzw. laborchemischer Parameter mit dem Auftreten eines akuten Leberschadens	16
2.5. Definition der klinischen Endpunkte	18
2.6. Statistische Analyse	18
2.7. Einhaltung ethischer Standards	19

3. Ergebnisse	
3.1. Patientencharakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation	19
3.2. Operatives Vorgehen	23
3.3. Postoperativer Verlauf	25
3.4. Inzidenz des akuten postoperativen Leberschadens	31
3.5. Inzidenz klinischer Endpunkte	32
3.6. Unabhängige präoperative Prädiktoren des akuten Leberschadens	33
3.7. Krankenhausüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines ALI und anderer klinischer Parameter	35
3.8. Exemplarische Falldarstellungen	38
4. Diskussion	
4.1. Vergleich der Baseline-Daten mit anderen herzchirurgischen Registerdaten	41
4.2. Vergleich der ALI- Definition mit der anderer intensivmedizinischer Studien	42
4.3. Vergleich der ALI- Inzidenzen mit denen anderer Zentren	43
4.4. Risikofaktoren für die Entstehung von ALI	
4.4.1 Vasopressor-pflichtige Kreislaufinsuffizienz	44
4.4.2 Akutes Nierenversagen	45
4.4.3 Vorbestehende Lebererkrankung	46
4.5. Charakteristika des akuten Leberschadens nach Kardiochirurgie	47
4.6. Inflammation, Angiopietin-2 und therapeutische Ansätze bei ALF	50
4.7. Prädiktoren des Krankenhausüberlebens	52
5. Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	54
Danksagung	66
Ehrenerklärung	67
Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	68
Darstellung des Bildungsweges	69
Kongressbeiträge	70

Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALI	Akuter Leberschaden
ALF	Akutes Leberversagen
AKI	akutes Nierenversagen
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
AKS	Aortenklappenstenose
CKD	chronische Niereninsuffizienz
EK	Erythrozytenkonzentrate
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenatierung
FFP	Fresh frozen plasma
HE	Hepatische Enzephalopathie
HH	Hypoxische Hepatitis
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LTx	Lebertransplantation
MECC	Miniaturisierte Extrakorporale Zirkulation
MKE	Mitralklappenersatz
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
N.S.	Nicht signifikant
SAH	Schwere akute Hepatitis
SAPS	Simplified acute physiology score

ScvO2	Central Venous Oxygen Saturation
SOFA	Sequential organ failure assessment
TK	Thrombozytenkonzentrat
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
TPE	Therapeutic Plasma Exchange
VKA	Vitamin-K Antagonist

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Geschlechterverteilung in den verschiedenen Subgruppen

Abb. 2: Anteil der Patienten mit präoperativer Trikuspidalklappeninsuffizienz

Abb. 3: Maximale ALT bezogen auf den Schweregrad der Lebererkrankung

Abb. 4: Maximale INR bezogen auf den Schweregrad der Lebererkrankung

Abb. 5: Minimale ScvO2 bezogen auf den Schweregrad der Lebererkrankung

Abb. 6: Rate erforderlicher Re-Operationen bezogen auf den Schweregrad der
Lebererkrankung

Abb. 7: Anzahl der Tage mit Katecholaminen

Abb. 8: Inzidenz der verschiedenen Schweregrade eines akuten Leberschadens nach
Herzchirurgie

Abb. 9: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bis zur Entlassung oder zum Tod

Abb. 10: Überleben stratifiziert nach verschiedenen Subgruppen des Leberschadens

Abb. 11: Überleben im Vergleich mit und ohne postoperative Dialyse

Abb. 12: Überleben blander Verlauf verglichen mit Revisions-Operation

Abb. 13: Krankheitsverlauf von Patient 5025

Abb. 14: Krankheitsverlauf von Patient 5132

Abb. 15: Krankheitsverlauf von Patient 4538

Abb. 16: Triggerfaktoren des akut-auf-chronischen Leberversagens

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definitionen des akuten Leberschadens

Tab. 2: Differentialdiagnosen der Hyperbilirubinämie infolge sekundärem Leberschaden
inklusive zeitlichem Auftreten

Tab. 3: Einteilung der Schweregrade des ALI anhand dreier Laborparameter im
postoperativen Verlauf

Tab. 4: Potenzielle Risikofaktoren des akuten Leberschadens

Tab. 5: Definition der klinischen Endpunkte

Tab. 6: Klinische Baseline-Charakteristika

Tab. 7: Operative Details

Tab. 8: Art des Kombinationseingriffes

Tab. 9: Parameter des postoperativen Verlaufs in den ALI-Subgruppen

Tab. 10: Art der sekundären operativen Revision

Tab. 11: Postoperative Endpunkte

Tab. 12: Unabhängige präoperative Prädiktoren für ALI bzw. ALF nach herzchirurgischem
Eingriff

Tab. 13: Univariate und multivariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtkohorte

Anmerkung:

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit und der hohen Prävalenz männlicher Patienten im hier untersuchten Patientenkollektiv wird in der vorliegenden Arbeit weitestgehend die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch ausdrücklich keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts.

1. Einleitung

1.1 Definition von akutem Leberschaden und akutem Leberversagen

Der Begriff des akuten Leberschadens (acute liver injury, ALI) ist im Gegensatz zum akuten Leberversagens (acute liver failure, ALF) noch relativ neu. Auf dem European Acute Liver Failure Meeting des King's College London am 15.09.2009 wurde ALI als akute (< 12 Wochen) Erhöhung der Aminotransferasen mit Leberfunktionseinschränkung (INR > 1,8 oder Serum-Bilirubin > 50 µmol/l) konsentiert. Später definierten Bernal et al. ALI in der bis dato größten Studie an 3.300 Patienten als „severe acute liver injury“: INR > 1,5 innerhalb von < 26 Wochen nach Beginn des Leberschadens und ohne HE [1]

Die schwere akute Hepatitis ist laut den EASL-Guidelines („European Association for the study of the Liver“) von 2017 gekennzeichnet durch eine 2-3-fache Erhöhung der Aminotransferasen in Kombination mit Ikterus und Koagulopathie[2]. Als akut wird hier ein Zeitraum von weniger als 12 Wochen angesehen. Die Transaminasen sind ein Marker des Leberschadens, und INR (International Normalized Ratio) bzw. Serum-Bilirubin beschreiben die Leberfunktion.

Bei einem akuten Leberversagen kommt zu der schweren akuten Hepatitis noch das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie hinzu. Trey und Davidson definierten es im Jahre 1970 so: „Das akute Leberversagen ist ein potenziell reversibler Zustand mit einer hepatischen Enzephalopathie innerhalb von 8 Wochen nach Symptombeginn, ohne vorherige Lebererkrankung“[3]

O'Grady et al. teilten das akute Leberversagen (acute liver failure, ALF) in hyperakut, akut und subakut ein. Dies hing vom Zeiteintervall zwischen Beginn der Krankheit und Auftreten der Enzephalopathie ab. Beim hyperakuten ALF fiel die Bewusstseinsveränderung bis zu 7 Tage nach dem Auftreten eines Ikterus auf, beim akuten ALF waren es zwischen 7 und 21 Tage und beim subakuten zwischen 21 Tage und 26 Wochen. Eine längere Latenz war dabei mit einer erhöhten Sterblichkeit (86%) verbunden[4].

Die aktuelle Definition des ALF der AASLD („American Association for the Study of Liver Diseases“) stellt die Koagulopathie (INR > 1,5) in Verbindung mit einem veränderten Bewusstsein des Patienten in den Mittelpunkt. Es darf vorher keine Lebererkrankung vorgelegen haben und die Erkrankung darf maximal 26 Wochen dauern, um als ALF bezeichnet werden zu können [5]. In einer Studie mit 1272 Patienten, die nach

Herzchirurgie eine Hyperbilirubinämie entwickelten, zeigte sich ein Serum-Bilirubin-Cut-off von 91,5 $\mu\text{mol/L}$, ab dem die Letalität deutlich anstieg (Sensitivität 65.2%, Spezifität 77.5%)[6].

In einer epidemiologischen Studie zu Daten einer GKV (Gesetzliche Krankenversicherung) in Deutschland an circa 25 Millionen Menschen zeigten sich zwischen 2014 und 2018 4652 Fälle von akutem Leberversagen. Die Inzidenz betrug daher 1,13 Fälle/100.000 Personenjahre[7].

Tabelle 1 stellt verschiedene Definitionen des akuten Leberschadens bzw. dessen Subgruppen dar.

Autor	(Hypoxische) Hepatitis	Schwere akute Hepatitis	Akutes Leberversagen
Trey et al. NEJM 1968[8]			Coma hepaticum innerhalb von 8 Wochen nach Krankheitsbeginn
AASLD 2005[5]			INR >1,5 + HE + keine vorherige Lebererkrankung + Dauer < 26 Wochen
Tillmann et al. J Viral Hepatitis 2006[9]		INR > 2 innerhalb von 4 Wochen nach Krankheitsbeginn	SAH + HE
Jäger et al. Hepatology 2012[10]	Kreislaufversagen + Anstieg der Aminotransferasen > 20-fach der oberen Norm, Ausschluss anderer Ursachen		
Hadem et al. Clin Gastro Hepatol 2012[11]		INR > 1,5 innerhalb von < 12 Wochen nach Beginn des Leberschadens und ohne HE	SAH + HE
Bernal J Hepatol 2013[1]		„severe acute liver injury“: INR > 1,5 innerhalb von < 26 Wochen nach Beginn des Leberschadens und ohne HE	SAH + HE
EASL 2017[2]		„severe acute liver injury“: Erhöhung der Aminotransferasen + INR > 1,5 + Ikterus	SAH + HE
Farag et al. ESC Heart Failure 2019[6]			Bilirubin > 91.5 µmol/L nach Herzchirurgie

Tabelle 1: Definitionen des akuten Leberschadens; *HE* Hepatische Enzephalopathie, *SAH* Schwere akute Hepatitis, *INR* International Normalized Ratio

1.2 Pathophysiologie des akuten Leberschadens

Die Leber ist das größte viszerale Organ und wird mit bis zu 25% des gesamten Herzzeitvolumens perfundiert. Die A. hepatica sorgt für 20 – 25% und die V. portae für 75 – 80% der Blutversorgung der Leber [12]. Diese Blutversorgung ermöglicht die hohe metabolische Aktivität der Leber, welche ca. ein Fünftel vom Sauerstoffbedarf des Körpers in Anspruch nimmt [13]. Außerdem kann die Leber bis zu 95% des Sauerstoffs aus dem Blut aufnehmen, um eine ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten [12]. Diese Mechanismen bieten der Leber einen relativ sicheren Schutz vor Durchblutungsstörungen und dem damit einhergehenden Absterben von Hepatozyten. Trotzdem kann es bei stark reduziertem Blutfluss oder schwerer Hypoxämie dazu kommen, dass diese Mechanismen nicht mehr ausreichen [12]. Die gleichzeitige hämodynamische Veränderung aufgrund einer systemischen Stauung und eines erhöhten rechtskardialen Füllungsdrucks scheint eine wesentliche Voraussetzung für eine Beeinträchtigung der Leberfunktion zu sein [14][15].

Das ALF ist gekennzeichnet durch den Untergang parenchymaler Hepatozyten als Folge von Nekrose oder Apoptose. Der Mechanismus des Zelltods variiert abhängig von der Ursache des Leberschadens [16]. Im Fall der akuten Hepatitis B reduzieren antivirale Medikamente die HBV-Last und vermindern auch die Apoptoserate [17]. An Tieren durchgeführte Studien legen nahe, dass der hohe Verlust an Hepatozyten zur Infiltration von Immunzellen und Aktivierung der inflammatorischen intrahepatischen Kaskade führt. Das kann die oftmals sehr schnelle klinische Verschlechterung der Patienten mit Auftreten von SIRS (systemic inflammatory response syndrome) und anschließendem Multiorganversagen erklären [18]. Die das ALF mitdefinierende zerebrale Organdysfunktion wird als hepatische Enzephalopathie (HE) bezeichnet. Ihr Auftreten geht schweregradabhängig - vor allem im Fall eines progredienten Hirnödems - mit einer dramatisch verschlechterten Prognose des ALF einher. Wesentlicher Pathogenitätsfaktor ist die aufgrund der Leberinsuffizienz auftretende Hyperammonämie [19]. Letztere führt – zusammen mit der ALF-typischen Vasodilatation und dem resultierenden erhöhten zerebralen Blutfluss – zu einer mitochondrialen Permeabilitätsstörung, oxidativem Stress und Astrozytenschwellung [1]. Die hepatische Enzephalopathie zeichnet sich durch neuropsychiatrische Auffälligkeiten aus. Diese Auffälligkeiten beinhalten beispielsweise Symptome wie Störungen der Kognition, Aufmerksamkeit, Konzentration und des Schlafes.

1.3 Primäres Leberversagen

1.3.1 Ätiologie des primären Leberversagens

Ein primäres ALF kann verschiedene Ursachen haben. Die häufigste ist in Europa, Nordamerika und Japan eine medikamentös-toxische Leberschädigung („drug induced liver injury“ [DILI]) [7].

Pathophysiologisch wird beim DILI unterschieden zwischen einer intrinsischen und idiosynkratischen Schädigung. Bei der intrinsischen Schädigung handelt es sich um einen toxischen Reiz nach dem Dosis-Wirkungsprinzip. Hierbei kommt es entweder zu einer direkten Schädigung durch die Substanz oder indirekt durch ein toxisches Zwischenprodukt beim Abbau des Medikaments. Sie tritt akut nach Einnahme der hepatotoxischen Substanz auf und kann zum Beispiel durch Paracetamol oder das Toxin *Amanita phalloides* im Knollenblätterpilz ausgelöst werden[20].

Die idiosynkratische Schädigung ist immunologisch bedingt und unabhängig von der Dosis. Die Symptome treten nicht akut nach Einnahme der hepatotoxischen Substanz auf, sondern können auch erst Wochen nach der Exposition beginnen – z.B. nach Amoxicillin-Clavulansäure[21].

Die häufigste Ursache eines medikamentös toxischen Leberschadens in der westlichen Welt ist jedoch eine Paracetamoltoxizität [22]. Diese kann sowohl als Folge einer suizidalen Handlung, als auch eines jahrelangen Konsums im Rahmen einer fehlgeleiteten, überdosierten Therapie auftreten[23]. Nicht jede Paracetamolintoxikation führt zwangsläufig zum ALF, jedoch gibt es diverse Risikofaktoren, die auch bei bereits therapeutischen Dosen die Wahrscheinlichkeit für eine akute Leberschädigung erhöhen können. So führen Komorbiditäten oder die Einnahme anderer lebertoxischer Substanzen, sowie Alkoholkonsum zu einem erhöhten Risiko eines Leberversagens nach Paracetamoleinnahme[24].

Laut einer prospektiven Studie von Bernal et al. kann eine therapeutische Dosis von bis zu 4g Paracetamol pro Tag zwar zu einer Erhöhung der Aminotransferasen führen, jedoch nicht zu Leberversagen oder Tod [25].

Eine weitere Ursache des primären ALF sind virale Hepatitiden. Unter den viralen Hepatitiden wiederum ist das Hepatitis-B Virus (HBV) neben der akuten Hepatitis E v.a. im asiatischen Raum der häufigste Auslöser (0,1-0,5% aller Fälle)[26]. Obwohl die viralen Hepatitiden in den letzten Jahren durch Impfprogramme deutlich an Bedeutung verloren

haben, bleiben sie in den Entwicklungsländern die häufigste Ursache eines ALF[27][28]. Ein frühes Beginnen der antiviralen Therapie reduziert das Risiko an einem ALF zu erkranken[17]. Außerdem muss beachtet werden, dass unter Immunsuppression eine Reaktivierung einer latenten HBV-Infektion auftreten und somit ein ALF auslösen kann[4]. Auch die Entwicklung eines kryptogenen Leberversagens (früher „akute seronegative Hepatitis“) ohne greifbare Ursache ist weit verbreitet [7], vor allem bei Patientinnen im jüngeren Lebensalter. In vielen Fällen dürften eine unerkannte idiosynkratische medikamentöse Hepatotoxizität oder Autoimmunhepatitis der Grund für die Erkrankung sein [12].

Seltene Ursachen eines ALF weltweit sind die autoimmune Hepatitis und der Morbus Wilson[29][30].

Die autoimmune Hepatitis ist eine entzündliche Lebererkrankung mit Toleranzverlust gegenüber hepatozellulären Antigenen, die zu einer chronischen Entzündung durch das körpereigene Immunsystem führt. Frauen sind 3-4 mal häufiger betroffen als Männer, und es wird von einer Prävalenz von 11-17 Erkrankungen pro 100.000 in Europa und Nordamerika ausgegangen[31].

Der Morbus Wilson ist definiert als Kupferspeicherkrankheit bei hereditärem Defekt des Transportproteins ATP7B. Der Vererbungsmodus ist autosomal-rezessiv und die Prävalenz der Erkrankung wird auf 1:30.000 für Homozygotie geschätzt. Der Anteil der Träger liegt bei ca. 0,5-1% [32].

1.3.2 Verlauf und Prognose des primären Leberversagens

In einer 2016 publizierten Therapiestudie an 182 Patienten mit primärem ALF lag das Transplantations-freie 90-Tages-Überleben zwischen 48 und 59%, bei Durchführung einer Lebertransplantation (LTx) jedoch bei > 80% [33]. Dies spricht für eine deutlich geringere Mortalität nach erfolgter LTx. Es sollte daher eine frühe Identifizierung der für eine Lebertransplantation geeigneten Patienten stattfinden, da sich der Zustand der Patienten aufgrund des Multiorganversagens, welches dem ALF folgt, schnell verschlechtern kann[34]. Bis heute existiert jedoch kein singulärer Parameter, der den individuellen Verlauf des ALF präzise voraussagen könnte[35]. Um dennoch eine Einschätzung der Prognose von Patienten mit Leberversagen zu erlangen, sind weltweit verschiedene

Kriterien in Gebrauch.

Eine große Rolle spielt bei allen Prognosekriterien die Anwesenheit von hepatischer Enzephalopathie, das Alter des Patienten und der Schweregrad der Leberdysfunktion, welcher anhand von Koagulopathie und Ikterus bestimmt wird. Im französischen Sprachraum, wo traditionell akute Virushepatitiden ätiologisch dominierten, haben sich die Clichy-Kriterien durchgesetzt, welche, neben den genannten Parametern, die Koagulopathie anhand des Faktor V berücksichtigen.

Laut Metaanalysen von O'Grady et al. sind die King's College Kriterien (KCC) die am meisten verwendeten und am besten evaluierten Prädiktoren der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Bei erfüllten Kriterien liegt hier das transplantatfreie Überleben bei lediglich 15%. Trotz dieser relativ guten Spezifität zeigte sich die Sensitivität der KCC zur Erfassung einer notwendigen Lebertransplantation jedoch mit 58% niedrig [35], was bedeutet, dass einige Patienten, die eine LTx benötigen, durch dieses Instrument nicht erkannt werden[27].

Hadem et al. veröffentlichten 2008 eine Studie für den deutschsprachigen Raum, die dem sogenannten BiLE Score (Bilirubin, Lactate, Etiology) die genauesten Werte zur Vorhersage eines schlechten Outcomes bei primärem Leberversagen bescheinigten. Verglichen wurde dieser mit anderen gängigen Modellen zur Einschätzung des Verlaufs wie beispielsweise SAPS 3(Simplified acute physiology score 3) und MELD Score (Model for End-Stage Liver Disease)[35].

1.4 Akuter Leberschaden bei kritisch kranken Patienten

1.4.1 Ätiologie des sekundären Leberversagens

Bei Patienten, die auf einer Intensivstation (ITS) behandelt werden, ist der sekundäre Leberschaden als Folge von Kongestion und/oder Sepsis jedoch viel häufiger als ein primärer Leberschaden [36]. Er ist, wie auch schon der primäre Leberschaden, durch Abwesenheit einer vorherigen Lebererkrankung gekennzeichnet und stellt einen Prädiktor für kürzeres Überleben und eine längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus dar[37].

Der hypoxische Leberschaden, welcher auch als hypoxische Hepatitis (HH) oder Schockleber bezeichnet wird, ist die häufigste Ursache einer starken Erhöhung der Aminotransferasen bei Intensivpatienten [38]. Die HH ist durch eine zentrilobuläre

Leberzellnekrose und einen fulminanten Anstieg der Serumaminotransferasen als Folge von kardialem, zirkulatorischem oder respiratorischem Versagen charakterisiert. Patienten mit HH sind normalerweise im fortgeschrittenen Alter und Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prävalenz liegt auf Intensivstationen zwischen 1-12% [39] - laut Studien von Drolz et al. und Henrion et al. bei Patienten mit kardiogenem Schock sogar bei über 20%[14][40]. Kardiomyopathie und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sind häufige Komorbiditäten[41].

Die Cholestase bei Intensivpatienten ist charakterisiert durch eine Beeinträchtigung der Gallensäurebildung und Exkretion[42]. Die intrahepatische Cholestase ist zumeist eine Folge von dysfunktionalen cholangiozellulären membranösen Transportermolekülen, während die extrahepatische Cholestase sich auszeichnet durch eine unzureichende Gallesekretion aufgrund von Gallengangsobstruktionen (z.B. im Rahmen biliärer Casts als Folge einer sekundär sklerosierenden Cholangitis). Derzeit gibt es keine einheitliche Definition von Cholestase bei Intensivpatienten. Die meisten Studien benutzen einen Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als 34 µmol/L als Grenzwert. Andere Autoren verwenden eine zumindest 2-3- fache Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) oder Gamma-Glutamyl Transferase (GGT)[43].

Entzündungsassoziierte Cholestase tritt in Zusammenhang mit intra- und extraabdominalen Infektionen, Sepsis und septischem Schock auf[44]. Typische Risikofaktoren für ein Auftreten sind eine bestehende Lebererkrankung, Schock, respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen sowie parenterale Ernährung[45][46]. Außerdem reduzieren Vasopressoren, vermutlich über intrazellulären Anstieg von Kalzium in Leberzellen, den Gallenfluss und die Exkretion von Gallensäuren[47]. Bis zu 66% der Patienten hatten im Ultraschall Schleim in der Gallenblase 5 Tage nach Verlegung auf die ITS [39].

Etwa 20% der Patienten auf ITS entwickeln während ihres Aufenthaltes eine Cholestase[37]. Laut Horvatits et al. treten cholestatische Veränderungen häufiger im septischen Schock (33%) als im kardiogenen Schock (21%) oder nach Operationen (5%) auf[48].

Eine Hyperbilirubinämie kann bei Intensivpatienten verschiedene Ursachen haben:

Häufig kommt es durch eine Ischämie an den Gallenwegen und Endotoxinen, die wegen gestörter Darmmukosa über die V. portae anfluten, zu einer Akute-Phase-Reaktion. Diese

führt dazu, dass kanalikuläre Gallentransporter abgeschaltet werden. Dadurch spart der Körper zwar Energie, es folgt aber eine Hyperbilirubinämie. Kommt es sogar zur Vernarbung der Gallenwege, entsteht eine SC-CIP (secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients).

Die SC-CIP tritt meist innerhalb von 6-12 Monaten nach Ischämie oder schwerer Sepsis auf. Bilirubin und AP sind im Blut stark erhöht und es besteht eine hohe Letalität durch Cholangiosepsis. Therapiert wird hier mit Antibiotika, eine Lebertransplantation kommt nur in ausgewählten Fällen in Frage [49].

In dieser Studie war die vorherrschende Ursache der Hyperbilirubinämie vermutlich ischämische Hepatitis. Weitere Ursachen lassen sich Tabelle 2 entnehmen.

Hyperbilirubinämie durch sekundären Leberschaden auf der Intensivstation	
Ursache	Zeitliches Intervall vom Auslöser bis zum Auftreten
Ischämische Hepatitis	<24h nach Auftreten des Schocks
Sepsis induzierte Cholestase	2-7 Tage nach Auftreten der Bakteriämie
Sekundär sklerosierende Cholangitis bei kritisch kranken Patienten (SC-CIP)	1-10 Monate nach Trauma oder Schock
Medikamente	Hepatozelluläre Med.-Toxizität: durchschnittlich 46 Tage Cholestatische Med.-Toxizität: durchschnittlich 31 Tage Schneller Beginn bei dosisabhängigen Hepatotoxinen
Parenterale Ernährung	Dauer der parenteralen Ernährung > 3 Wochen
Akalkulöse Cholezystitis	Variabel
Hepatischer Abszess	Wochen

Modifiziert nach [Elias, Elwyn; Sherlock's Diseases of the liver and biliary system, 2011]

Tabelle 2: Differentialdiagnosen der Hyperbilirubinämie infolge sekundärem Leberschaden und ihr zeitliches Auftreten

1.4.2 Verlauf und Prognose eines sekundären Leberversagens

Die cholestatische Dysfunktion, welche ein sekundäres Leberversagen zur Folge haben kann, ist assoziiert mit einer 2-3 fachen Erhöhung der Letalität auf ITS[10]. Ein früher Beginn der hepatischen Dysfunktion hatte großen Einfluss auf das Überleben bei Patienten auf der ITS. Patienten mit Bilirubinwerten zwischen 34 und 51 $\mu\text{mol/L}$ hatten eine 27%ige Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben, bei Patienten mit Werten zwischen 103 und 171 $\mu\text{mol/L}$ lag sie bei 38% und bei Werten über 171 $\mu\text{mol/L}$ bei 48%[50].

Prognostisch ist zu sagen, dass Intensivpatienten mit HH ein signifikant kürzeres Überleben haben[41]. Die 28-Tage Mortalität liegt zwischen 40 und 60%, 1-Jahres Mortalität ist ca. 75%[51][52]. Die größte Wahrscheinlichkeit auf der ITS an einer HH zu versterben haben Patienten mit septischem Schock und schon vorher bekannter Lebererkrankung[41]. Außerdem hat die Dauer des HH prognostisch negativen Einfluss auf die Mortalität und führt bei anhaltendem Leberschaden zu Multiorganversagen[36]

Eine Sepsis-induzierte Cholestase ist bei adäquater Sepsistherapie reversibel, nur selten entwickelt sie sich zum ALF, die Prognose ist eher determiniert durch extrahepatische Komplikationen.

Progressiv sklerosierende Cholangitis nach septischem Schock ist eine kürzlich beschriebene Krankheit, die durch ein extrem kurzes Überleben, ohne Lebertransplantation, gekennzeichnet ist. Diese Krankheit sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die nach Behandlung eines septischen Schocks auf einer ITS eine Cholestase entwickeln[53].

1.4.3 Mögliche Ursachen des akuten Leberschadens in der Kardiochirurgie

ALI nach Kardiochirurgie tritt meist im Rahmen einer Multiorgandysfunktion auf, daher wird keine LTx vorgenommen. Für die Durchführung vieler herzchirurgischer Operationen ist der kardiopulmonale Bypass (CPB) essentiell (68). Dieser sorgt auch an der Leber für ausreichende Oxygenierung, ausreichenden Perfusionsdruck und eine Senkung des hepatovenösen Drucks [54].

Die ECMO ist im Prinzip eine kleine, spezialisierte Version des CPB und wird in der Notfall- und Intensivmedizin genutzt. Sie wird primär angewendet bei Patienten, deren Lungen

schwerst geschädigt sind (ARDS, „acute respiratory distress syndrome“) und den Gasaustausch nicht mehr in ausreichendem Maß ermöglichen können[55], kann aber als veno-arterielle ECMO auch zur Kreislaufuntersützung, myokardialen Protektionsschaden und erschwertem Abgehen von der CPB eingesetzt werden.

Bei zu erwartendem langfristigen Pumpversagen des Herzens kann die Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems (VAD) als Therapieoption dienen. Diese nennen sich je nach unterstützter Herzkammer linksventrikuläre (LVAD), rechtsventrikuläre (RVAD), biventrikuläre (BVAD) Systeme oder Kunstherz. Die VAD-Systeme erzeugen einen kontinuierlichen Fluss und haben im Gegensatz zu den pulsatile Systemen deutlich weniger Komplikationen bezüglich Thrombenbildung und Hämolyse [54]. Mit jedem zusätzlich unterstützten Ventrikel erhöht sich die Komplikationsrate, sodass man am häufigsten ein LVAD einbaut. Bei einem LVAD wird die Inflow-Kanüle in die Spitze des linken Ventrikels und die Outflow-Kanüle als End-zu-Seit Anastomose auf die Aorta ascendens genäht [54].

1.4.4 Akuter Leberschaden nach Kardiochirurgie bei vorbestehender Lebererkrankung

Mehrere Studien beschäftigen sich mit dem Auftreten eines ALI nach Kardiochirurgie bei vorbestehender Lebererkrankung.

Hsieh et al. erstellten im Jahr 2015 eine Metaanalyse von 22 retrospektiven Studien aus 8 Ländern, in welchen sich insgesamt 939 Patienten mit Leberzirrhose einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen. Die Autoren fokussierten auf den Vergleich zweier Gruppen von Patienten mit verschiedenen Schweregraden von Leberzirrhose, welche wiederum anhand des Child-Pugh-Scores (basierend auf Bilirubin, Albumin, Aszites und hepatischer Enzephalopathie) eingeteilt wurden. Es konnten erwartungsgemäß höhere Letalitätsraten bei steigendem Schweregrad der Zirrhose gefunden werden. Die Mortalität im Krankenhaus betrug 8,9% für Child Stadium A ($p < 0,001$), 31,4% für Stadium B ($p < 0,001$) und 47,62% für Stadium C ($p < 0,001$) [56].

1.5 Therapie des primären akuten Leberversagens

Die Therapie des ALF teilt sich in eine konservative und eine chirurgische Behandlung (Lebertransplantation) auf.

Das Ziel der konservativen Therapie ist es laut der EASL Leitlinie 2017, eine hämodynamische und metabolische Stabilität des Patienten zu erlangen. Diese wird einerseits durch allgemeine Maßnahmen wie Gabe von Glukose und vermehrter Proteinzufuhr[57], andererseits durch spezifische Maßnahmen wie beispielsweise die Gabe von N-Acetylcystein bei Paracetamol-induziertem ALF oder Silibinin-Gabe bei Knollenblätterpilzintoxikation[4], erreicht. Eine Intensivtherapie ist häufig im Verlauf erforderlich.

Die bedeutendste Entwicklung in der Therapie des ALF der letzten 40 Jahre war die Lebertransplantation (LTx). Das Überleben der Patienten wurde dadurch enorm verbessert[58]. Prognostisch wichtig ist dabei eine frühe Identifizierung potenzieller Kandidaten für eine LTx, da es derzeit weniger Transplantate gibt, als Menschen, die ein neues Organ benötigen. Es müssen die Patienten gefunden werden, die nicht zu krank für eine Transplantation sind und postoperativ ein möglichst langes Überleben haben[59].

Eine Studie des King's College London konnte beispielsweise feststellen, dass sich die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lebertransplantierte Patienten zwischen 1984 und 1988 im Vergleich zu 2004 und 2008 von 56% auf 86% erhöhte[58].

Eine LTx kam für die Patienten in der vorliegenden Studie nicht in Frage, da die Ursache in einer HH lag. Im Gegensatz zu primärem Leberschaden ist eine LTx bei sekundärem Leberschaden nämlich kontraindiziert[2].

Die Therapie bestand bei den untersuchten Patienten in der kardialen Entlastung mittels eines herzchirurgischen Eingriffs.

Einen weiteren therapeutischen Ansatz bietet eine 2016 veröffentlichte Studie von Larsen et al., welche eine signifikante Besserung im Überleben bei Patienten mit akutem Leberversagen nach Therapie mit HVP (High Volume Plasma Exchange) feststellen konnte. Bei diesem Verfahren wird das Plasma des Patienten durch FFP (Fresh frozen Plasma) ersetzt und damit toxische Metabolite eliminiert. Dies schafft bessere Voraussetzungen für die Regeneration der Leber[33].

Trotz bedeutender Fortschritte in der Behandlung, ist das ALF eine Erkrankung, die noch mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht[60].

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Studie war es die Inzidenz des akuten postoperativen Leberschadens und assoziierte Risikofaktoren nach herzchirurgischen Eingriffen zu untersuchen, um schwere, hepatisch bedingte Verläufe auf Intensivstationen nach solchen Operationen reduzieren zu können.

Hierfür wurden retrospektiv die elektronischen Akten von 999 konsekutive Patienten evaluiert, die sich zwischen November 2015 und November 2016 einer Herzoperation am Universitätsklinikum Magdeburg unterzogen. Erhoben wurden epidemiologische, laborchemische, prozedurale und klinische Verlaufparameter. Wichtige klinische Endpunkte waren die Behandlungsdauer und das Krankenhausüberleben.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende retrospektive Studie wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die zwischen November 2015 und November 2016 in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Magdeburg operiert wurden. In diesem Zeitraum wurde jeder Patient in die Studie aufgenommen, der zum Zeitpunkt der Operation mindestens 18 Jahre alt war und einer oder mehrerer der folgenden herzchirurgischen Operationen unterzogen wurde: Aortokoronarer Bypass, Aortenklappenersatz oder -rekonstruktion (AKE/-R), Mitralklappenersatz oder -rekonstruktion (MKR), Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) bzw. Aortenchirurgie.

Es wurde in dieser retrospektiven Arbeit auf anonymisierte klinische und laborchemische Befunde zurückgegriffen, die prä-, intra- und postoperativ im Rahmen der Routineversorgung erhoben wurden.

2.2 Operatives und anästhesiologisches Vorgehen

Die operativen Eingriffe wurden entsprechend hauseigenen Standards mit individuellen Abweichungen durchgeführt. Vor der Operation wurde der Patient mit 1-2 mg Lorazepam prämediziert und dann für die folgende Intubationsnarkose in Rückenlage gebracht. Die

allgemeine Narkose wurde durch intravenöse Applikation von Sufentanil (0.7 – 1.0 ng/kg), gefolgt von Propofol (1.0 mg/kg) und Rocuronium (0.6 – 0.9 mg/kg) eingeleitet.

Außerdem wurden 8 mg Dexamethason wegen der antiemetischen und antiinflammatorischen Wirkung und 2g Cefuroxim als periinterventionelle Infektionsprophylaxe appliziert. Im Falle eines koronaren Bypasses mit arteriellen Grafts wurde nach Präparation der linken Arteria mammaria interna Heparin (400 I.U./kg) intravenös mit einer Ziel-PTT > 400 sec appliziert. Nach Anlage des kardiopulmonalen Bypasses wurde mit Protamin antagonisiert, um die aktivierte Gerinnungszeit wieder auf Normalniveau zu bringen.

Der Operationszugang erfolgte meist über mediane Sternotomie, seltener minimal invasiv über partielle obere Sternotomie [70]. Bei Patienten mit apikalen TAVI (transcatheter aortic valve implantation) wurden die apikale Thorakotomie und partielle Sternotomie als Zugang genutzt.

Falls es während der Operation zu einer Hypotension kam, wurde mit Noradrenalin/Adrenalin gegengesteuert. Bei schwierigem Abgang vom CPB wurde rekanüliert und ggf. eine va-ECMO implantiert.

2.3 Einteilung der Schweregrade des akuten Leberschadens

Die untersuchten 999 Patienten wurden, abhängig vom Grad der Lebeschädigung, in vier verschiedene Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 3). Die vorgenommene Einteilung lehnt sich an die in Tab. 1 dargestellten, international üblichen Definitionen der verschiedenen Schweregrade des zumeist primären ALI an. Als Ausgangs-ALT diente der einen Tag vor der Operation gemessene Wert.

Da Sedation und das nach kardiochirurgischen Eingriffen vergleichsweise häufig auftretende Delir eine sensitive Beurteilung einer HE nicht erlaubten und retrospektiv keine Serum-Ammoniak-Werte zur Verfügung standen, konnte die traditionelle ALF-Definition nicht angewandt werden. Studien zur Graduierung der HE bei akuter Leberinsuffizienz greifen zumeist auf die West Haven Kriterien zurück [61]. Hier wird die hepatische Enzephalopathie in vier verschiedene Stadien, nach Evaluierung der Bewusstseinslage, der neuropsychiatrischen und neurologischen Symptome, eingeteilt. Immer wieder wurde jedoch klar, dass dieses so wichtige Kriterium eines ALF in erheblichem Maße vom

Untersucher abhängt. So wurde in einer deutschen Observationsstudie zum primären ALF z.B. für viele Fälle ein ALF postuliert, für das bei genauerer Betrachtung aber keine HE gesichert werden konnte[11].

Auch bei Iesu et al., Horvatits et al. und Kramer et al. mussten die Autoren auf Surrogatparameter einer HE zurückgreifen. Daher beinhaltet unsere Definition des ALF die HE nicht als notwendiges Kriterium. Ein sekundär auftretendes ALF wurde in der hier vorliegenden Untersuchung als Kombination aus Hepatitis, schwerer Leberentgiftungs- und Lebersynthesestörung definiert.

	ALT > 10-fache des Ausgangswertes	INR > 1,5	Bilirubin > 50 µmol/l
Kein Leberschaden			
Hepatitis	X		
Schwere akute Hepatitis	X	X	
Akutes Leberversagen	X	X	X

Tabelle 3: Einteilung der Schweregrade des ALI anhand dreier Laborparameter im postoperativen Verlauf. *ALT* Alaninaminotransferase

2.4 Assoziation klinischer bzw. laborchemischer Parameter mit dem Auftreten eines akuten Leberschadens

Folgende Parameter wurden auf eine mögliche Assoziation mit dem Auftreten eines akuten Leberschadens untersucht. Die potenziellen Prädiktoren sind in Tabelle 4 dargestellt.

Potenzieller Risikofaktor	Verwendete Einheit	Rationale	Referenz
Präoperativ			
Geschlecht	-	Geschlechterunterschiede beim primären ALF	Rubin 2017 [62]
Alter	Jahre	Rate der Leberfibrose nimmt mit zunehmendem Alter zu	Kim 2015 [63]
Diabetes mellitus	-	Diabetes assoziiert mit Steatosis hepatis und Leberfibrose	Elkrief 2016 [64], Lee 2019 [65]

Niereninsuffizienz	-	Korrelation von Nieren - und Leberschaden	Drolz 2019 [36]
LVEF	%	Kardiohepatische Interaktionen	Xanthopoulos 2019 [66]
Bekannte Lebererkrankung	-	Einfluss chronischer Leberschädigung auf postoperatives Outcome	Gottlieb 2019 [67], Wallwork 2019 [68]
Phenprocoumon Einnahme	-	Abgrenzung ALF von der präoperativen Antikoagulation	Schimanski 2004 [69]
TI	-	Surrogatmarker für chronische Belastung des rechten Ventrikels und untere Einflusstauung	Baraki 2015 [70]
Intraoperativ			
Kardiopulmonale Bypasszeit	min	Wichtige Determinante für komplikationsarmen, herzchirurgischen Eingriff	Johnson 1999 [71], Raper 1997 [72]
Aortenklammzeit	min	Maß für die Kardioplegie und damit einen möglichen Protektionsschaden	Kutschka [73]
Postoperativ			
LDH	µmol/sl	Objektivierung des Zellzerfalls, Surrogatmarker schlechter Durchblutung	Koehne de Gonzalez 2017 [74], Morello 2016 [75]
Beatmungsdauer	Post-OP (Tage)	Surrogatmarker für postoperative Organdysfunktion	Hoepfer 2013 [76]
Katecholamine	Post-OP (Tage)	Surrogatmarker für postoperative Kreislaufinsuffizienz	Sommerfeld 2020 [77]
EK	Intra-und post-OP (Konzentrate)	Surrogatmarker für intraoperative Blutung/Länge der OP/proinflammatorische Effekte der EK	Schoe 2020 [78]
FFP	Intra-und post-OP (Konzentrate)	Surrogatparameter für Koagulopathie	Hadem 2014 [79], Larsen 2016 [33]
ScvO2	Niedrigster Wert auf ITS	Abschätzung der peripheren Sauerstoffextraktionsrate	Saha 2019 [80], Walley 2011 [81]
SOFA Score	24h post-OP	Einschätzung von Sepsis und Organversagen	Lambden 2019 [82], Vincent 1998 [83]
SAPS 2	24h post-OP	Einschätzung von Sepsis und Organversagen	Toker 2019 [84], Gall 1993 [85]

Tabelle 4: Potenzielle Risikofaktoren des akuten Leberschadens. *LVEF* left ventricular ejection fraction, *TI* Trikuspidalklappeninsuffizienz, *LDH* Lactatdehydrogenase, *EK* Erythrozytenkonzentrat, *FFP* Fresh frozen plasma, *ScvO2* Central venous oxygen saturation, *SOFA* Sequential organ failure assessment, *SAPS 2* Simplified acute physiology score 2.

2.5 Definition der klinischen Endpunkte

Primärer Endpunkt	Definition
Dialysedauer	Zeit der postoperativen Dialyse in Tagen
Beatmungsdauer	Zeit der postoperativen Beatmung in Stunden
Überleben	Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus

Tabelle 5: Definition der klinischen Endpunkte.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von IBM SPSS Statistics Version 22 durchgeführt. Da der Kolmogorov-Smirnov-Test eine parametrische Verteilung der kontinuierlichen Parameter nicht für alle Subgruppen nachweisen konnte, wurden die Daten als Mediane (mit 25. und 75. Perzentile) präsentiert. Unterschiede zwischen Subgruppen wurden für kontinuierliche Parameter mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests (Vergleich zwischen 2 Gruppen) bzw. mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests (Vergleich zwischen mehreren Gruppen) analysiert. Für kategoriale Parameter erfolgte die univariate Analyse mithilfe des Chi²-Tests.

Die multivariate Analyse aller univariat auffälligen Parameter beinhaltete die binäre logistische Regression, wobei die Signifikanz für Eingang $p < 0,05$ und die für Austritt $p = 0,10$ war. Alle Analysen waren zweiseitig und die Null-Hypothese (μ_0) wurde, bei Gleichheit zwischen den verschiedenen Gruppen, auf Basis einer Typ-1-Fehlerrate von $<5\%$ abgelehnt. Die Überlebensraten verschiedener Subgruppen wurden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt mithilfe des log-rank-Tests verglichen. Alle Parameter, die in der univariaten Analyse mit einem Überlebensvorteil assoziiert waren, wurden multivariat mit dem Cox-

Regressionsmodell (vorwärts, schrittweise, Indikator-Kontrastmethode) untersucht. Auch hier wurden die Signifikanzniveaus für Eingang bei $p < 0,05$ und für Austritt bei $p = 0,10$ gewählt.

2.7 Einhaltung ethischer Standards

Diese retrospektive Arbeit hielt sich an die ethischen Richtlinien der durch den Weltärztebund überarbeiteten Erklärung von Helsinki („Medizinische Forschung unterliegt ethischen Standards, die die Achtung vor den Menschen fördern und sicherstellen und ihre Gesundheit und Rechte schützen.“) aus dem Jahr 2013 [86]. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Erhebung klinischer und laborchemischer Parameter, der Durchführung des jeweiligen Eingriffs und postoperativer Nachbehandlung. Vor Beginn der Studie befragten wir die Ethikkommission des Universitätsklinikums Magdeburg hinsichtlich einer eventuellen Studienregistrierung. Angesichts des retrospektiven, nicht-interventionellen Studiendesigns unter ausschließlicher Verwendung bereits erhobener Routineparameter in pseudonymisierter Form, wurde eine erneute schriftliche Zustimmung der Ethikkommission oder eine Registrierung in einem Studienregister aber als nicht notwendig erachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation

Im Zeitraum 11/2015 bis 11/2016 konnten 999 konsekutive Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und ausgewertet werden. In der Gesamtheit der Patienten betrug das Alter 70 (61-76) Jahre (Median [25.-75. Perzentile]). Der Anteil der Altersgruppe über 75 Jahre betrug 278 von 999 (27,8%). Der Frauenanteil lag bei 28,6%. Die Mehrheit der Patienten (80,7%) litt an einer KHK. Der Anteil der Patienten mit Aortenklappenstenose (AKS) oder Mitralklappeninsuffizienz (MI) betrug 22,6% bzw. 33,0%. Weitere Details gibt Tabelle 6 wider.

Parameter	Gesamt- gruppe	Kein ALI	Hepatitis (H)	Schwere akute Hepatitis (SAH)	Akutes Leber- versagen (ALF)	p-Wert
Anzahl (%)	999 (100)	950 (95,1)	13 (1,3)	22 (2,2)	14 (1,4)	
Alter (Jahre)	70 (61- 76)	70 (62- 76)	70 (62-76)	71 (60- 77,5)	70,5 (55,5- 76,8)	0,979
Frauenanteil (%)	286 (28,6)	265 (27,9)	4 (30,8)	8 (36,4)	9 (64,3)	0,022
KHK	806 (80,7)	772 (81,3)	11 (84,6)	15 (68,2)	8 (57,1)	0,057
AKS	226 (22,6)	213 (22,4)	4 (30,8)	5 (22,7)	4 (28,6)	0,850
AI	161 (16,1)	143 (15,1)	4 (30,8)	8 (36,4)	6 (42,9)	0,001
MI	329 (33,0)	306 (32,2)	1 (7,7)	14 (63,6)	8 (57,1)	0,001
TI	120 (12,0)	106 (11,2)	1 (7,7)	5 (22,7)	8 (57,1)	< 0,001
Aortendissektio/ -aneurysma	67 (6,7)	58 (6,1)	4 (30,8)	3 (13,6)	2 (14,3)	0,001
LVEF	55 (40- 60)	55 (40- 60)	52,5 (40- 60)	50 (30-55)	55 (40-60)	0,197
Phenprocoumon	45 (4,5)	42 (4,4)	0 (0)	1 (4,5)	2 (14,3)	0,291
Diabetes mellitus	357 (35,7)	341 (35,9)	6 (46,2)	9 (40,9)	1 (7,1)	0,118
CKD	156 (15,6)	140 (14,7)	0 (0)	9 (40,9)	7 (50,0)	< 0,001
Vorbestehende Lebererkr.	6 (0,6)	4 (0,4)	0 (0)	1 (4,5)	1 (7,1)	0,001
INR	1,1 (1,0- 1,2)	1,1 (1,0- 1,2)	1,1 (1,0- 1,2)	1,3 (1,2- 1,5)	1,2 (1,1- 1,8)	< 0,001

AST ($\mu\text{mol/sl}$)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,4 (0,3-0,8)	0,5 (0,4-0,9)	0,5 (0,4-2,4)	0,650
ALT ($\mu\text{mol/sl}$)	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,6)	0,53 (0,3-0,9)	0,4 (0,3 - 8,8)	0,4 (0,3-2,7)	0,891
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	8,2 (6,0-11,9)	8,2 (6,0-11,8)	7,0 (4,8-9,9)	12,1 (8,2-17,9)	11,0 (7,7-26,9)	0,002

Tabelle 6: Klinische Baseline-Charakteristika. Abgesehen von der ersten Zeile geben die Prozentwerte den jeweiligen Patientenanteil innerhalb der betreffenden Subgruppe an. Für kontinuierliche Parameter sind Median (25.-75. Perzentile) angegeben. *KHK* Koronare Herzkrankheit, *AKS* Aortenklappenstenose, *AI* Aortenklappeninsuffizienz, *MI* Mitralklappeninsuffizienz, *TI* Trikuspidalklappeninsuffizienz, *LVEF* Left ventricular ejection fraction, *CKD* chronische Niereninsuffizienz, *INR* International normalized ratio, *AST* Aspartat-Aminotransferase, *ALT* Alanin-Aminotransferase

Wie in Abbildung 1 dargestellt zeigte sich bei den Frauen eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit nach einem herzchirurgischen Eingriff ein akutes Leberversagen zu erleiden ($p=0,022$). Ebenso war beispielsweise eine präoperative *AI* sowie *CKD* Risikofaktoren für die Entwicklung eines *ALI* ($p<0,001$). Niedrige *LVEF* hingegen war kein Risikofaktor ($p=0,197$) und bei der *KHK* bestand ein nicht-signifikanter Trend zu weniger *ALI* ($p=0,057$).

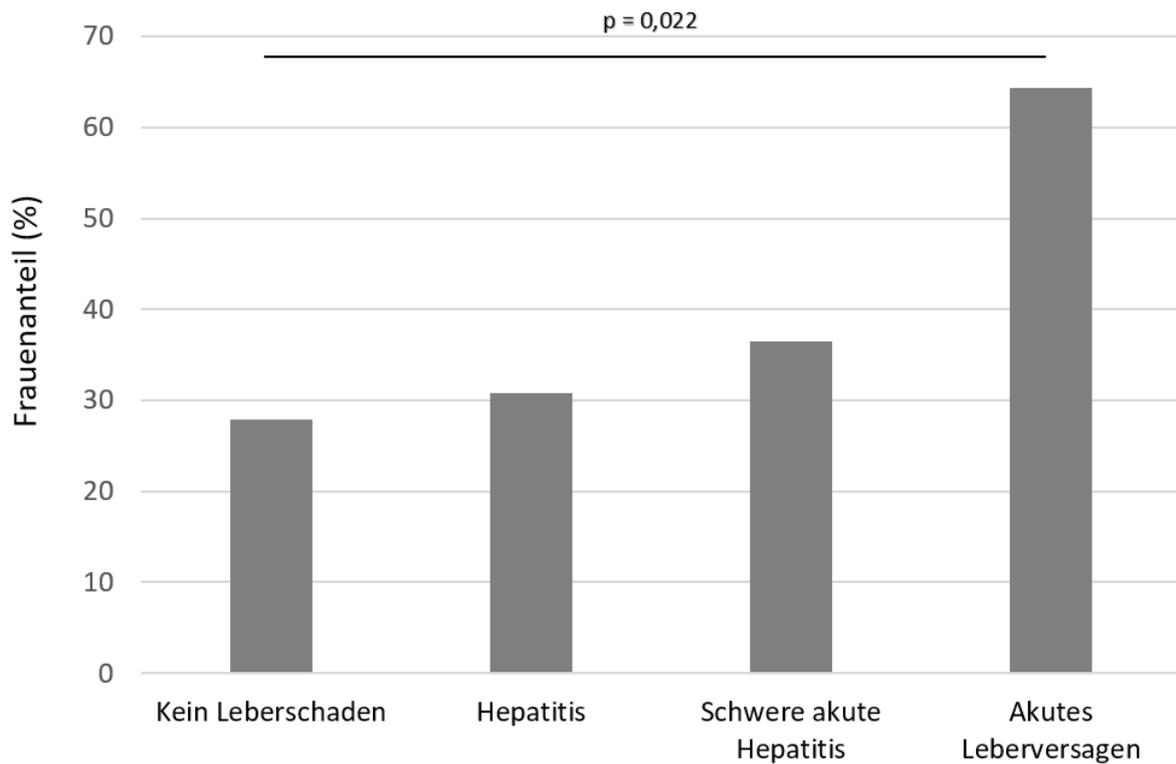


Abbildung 1: Geschlechterverteilung in den verschiedenen Subgruppen. Angegeben ist der prozentuale Anteil von Frauen in den ALI-Subgruppen.

Außerdem wurden die kardiologischen Vorerkrankungen der Patienten (KHK, AKS, AI, MI, TI) miteinander verglichen und hinsichtlich ihres Risikos untersucht, nach der Operation einen Leberschaden zu entwickeln. Wie in Abbildung 2 ersichtlich konnte bei Patienten, die präoperativ eine TI hatten, ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, später einen Leberschaden zu entwickeln.

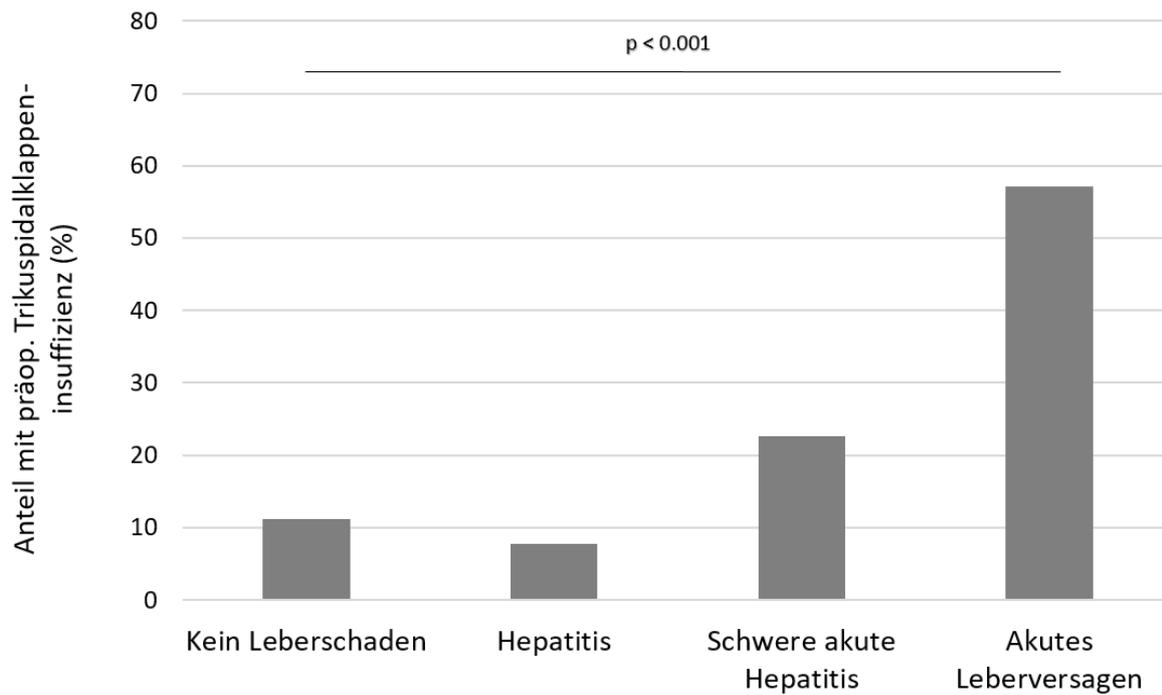


Abbildung 2: Anteil der Patienten mit präoperativer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Angegeben ist der prozentuale Anteil in den ALI-Subgruppen.

3.2 Operatives Vorgehen

Von den 999 operierten Patienten erhielten 704 (70,5%) einen koronar-arteriellen Bypass (ACB), 278 (27,8%) einen Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion (AKE/R), 218 (21,8%) einen Mitralklappenersatz bzw. -rekonstruktion (MKE/R), 106 (10,6%) eine TKR und 63 (6,3%) eine Operation an der Aorta. Bei 39,0% der Patienten erfolgte ein Kombinationseingriff. Einen Überblick über die Verteilung der Eingriffe in den ALI-Subgruppen zeigt Tabelle 7. Die Aufteilung der Kombinationseingriffe gibt Tabelle 8 wider.

Parameter	Gesamtgruppe	Kein ALI	Hepatitis (H)	Schwere akute Hepatitis (SAH)	Akutes Leberversagen (ALF)	p-Wert
Anzahl (%)	999 (100)	950 (95,1)	13 (1,3)	22 (2,2)	14 (1,4)	
ACB	704 (70,5)	679 (71,5)	10 (76,9)	11 (50,0)	4 (28,6)	0,001
AKE/-R	278 (27,8)	256 (26,9)	7 (53,8)	8 (36,4)	7 (50,0)	0,030
MKE/-R	218 (21,8)	199 (20,9)	0 (0)	12 (54,5)	7 (50,0)	< 0,001
TKE/-R	106 (10,6)	95 (10,0)	0 (0)	5 (22,7)	6 (42,9)	< 0,001
Aorten Chirurgie	63 (6,3)	51 (5,4)	5 (38,5)	4 (19,0)	3 (21,4)	< 0,001

Tabelle 7: Operative Details. Abgesehen von der ersten Zeile geben die Prozentwerte den jeweiligen Patientenanteil innerhalb der betreffenden Subgruppe an. Für kontinuierliche Parameter sind Median (25.-75. Perzentile) angegeben. *AKE/-R* Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion, *MKE/-R* Mitralklappenersatz bzw. -rekonstruktion, *TKR* Trikuspidalklappenrekonstruktion

Art des Kombinationseingriffs	Anzahl der Patienten
ACB + AKE	102
ACB + MKE	91
ACB + TKR	71
ACB + Aorten Chirurgie	17
AKE + TKR	37
AKE + MKR	66
AKE + Aorten Chirurgie	37
MKR + TKR	89
MKR + Aorten Chirurgie	11

Tabelle 8: Art des Kombinationseingriffs. ACB Aortokoronarer Bypass, AKE Aortenklappenersatz, MKE/R Mitralklappenersatz/-rekonstruktion, TKR Trikuspidalklappenrekonstruktion

Auffällig war, dass Aorten-, Trikuspidalklappen- und Mitralklappeneingriffe deutlich mit dem Auftreten eines ALI assoziiert waren, während ein isolierter koronarer Eingriff in den ALI-Subgruppen unterrepräsentiert war.

3.3 Postoperativer Verlauf

Neben präoperativen Risikofaktoren wurden auch solche im postoperativen Verlauf (auf Intensiv- und Normalstation) untersucht. Tabelle 9 listet die jeweiligen Risikofaktoren des postoperativen Verlaufs auf.

Parameter	Gesamtgruppe	Kein ALI	Hepatitis (H)	Schwere akute Hepatitis (SAH)	Akutes Leberversagen (ALF)	p-Wert
Anzahl (%)	999 (100)	950 (95,1)	13 (1,3)	22 (2,2)	14 (1,4)	
SOFA Score (24h)	8 (7-9)	8 (7-9)	9,5 (8-10)	9 (8-11,5)	10 (6,8-10,3)	0,004
SAPS 2 (24h)	38 (32-44)	37 (32-44)	41,5 (34,3-51,5)	45 (32,5-53)	50,5 (43,3-58,5)	< 0,001
Perikardtamponade	14 (1,4)	9 (0,9)	0 (0)	3 (13,6)	2 (14,3)	< 0,001
Re-Operation	99 (9,9)	89 (9,4)	1 (7,7)	4 (18,2)	5 (35,7)	0,006
Anzahl EK	0 (0-2)	0 (0-2)	2 (0-2)	2 (0-6)	13,5 (8,5-18)	< 0,001
Anzahl FFP	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-4)	8 (0-12)	< 0,001
Minimale ScvO ₂ (%)	57 (48-65)	57 (48-65)	52 (47-61)	46 (39-58)	43 (40-59)	0,172
AKI mit Dialyse	161 (16,1)	143 (15,1)	4 (30,3)	8 (36,4)	6 (42,9)	0,001
Tage mit Katecholaminen	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-5)	11 (3-24)	< 0,001

Max. AST ($\mu\text{mol/sl}$)	0,68 (0,50- 1,04)	0,67 (0,50- 0,99)	1,96 (0,45- 5,49)	3,71 (0,65- 17,7)	6,51 (3,33- 104)	< 0,001
Max. ALT ($\mu\text{mol/sl}$)	0,81 (0,53- 1,28)	0,78 (0,51- 1,18)	7,18 (5,51- 13,37)	11,6 (4,33- 22,5)	22,4 (6,79- 37,65)	< 0,001
Max. Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	12 (9- 17,5)	11,6 (8,9- 16,7)	13,3 (11,2- 21,6)	25 (14,2- 34,1)	92,2 (59,7- 126,5)	< 0,001
Intervall OP - max. Bilirubin (d)	6 (2- 11,5)	6 (2- 13)	-	-	6 (3-11)	0,953

Tabelle 9: Parameter des postoperativen Verlaufes in den ALI-Subgruppen. Abgesehen von der ersten Zeile geben die Prozentwerte den jeweiligen Patientenanteil innerhalb der betreffenden Subgruppe an. Für kontinuierliche Parameter sind Median (25.-75. Perzentile) angegeben. *SOFA* Sequential organ failure assessment, *SAPS 2* Simplified acute physiology score 2, *EK* Erythrozytenkonzentrate, *FFP* Fresh Frozen Plasma, *ScvO2* Central Venous oxygen saturation, *AKI* acute kidney injury, *AST* Aspartat-Aminotransferase, *ALT* Alanin-Aminotransferase, *OP* Operation

Aminotransferasen, INR und Bilirubin dienten in dieser Studie zur Feststellung eines postoperativen Leberschadens. Abbildungen 3 und 4 zeigen, dass ALT (als Ausdruck von Leberzellzerfall) bzw. INR (als Marker der Lebersynthesestörung) erwartungsgemäß mit der Schwere des ALI assoziiert waren. Ebenso war das max. Serum-Bilirubin über die ALI-Subgruppen signifikant ansteigend.

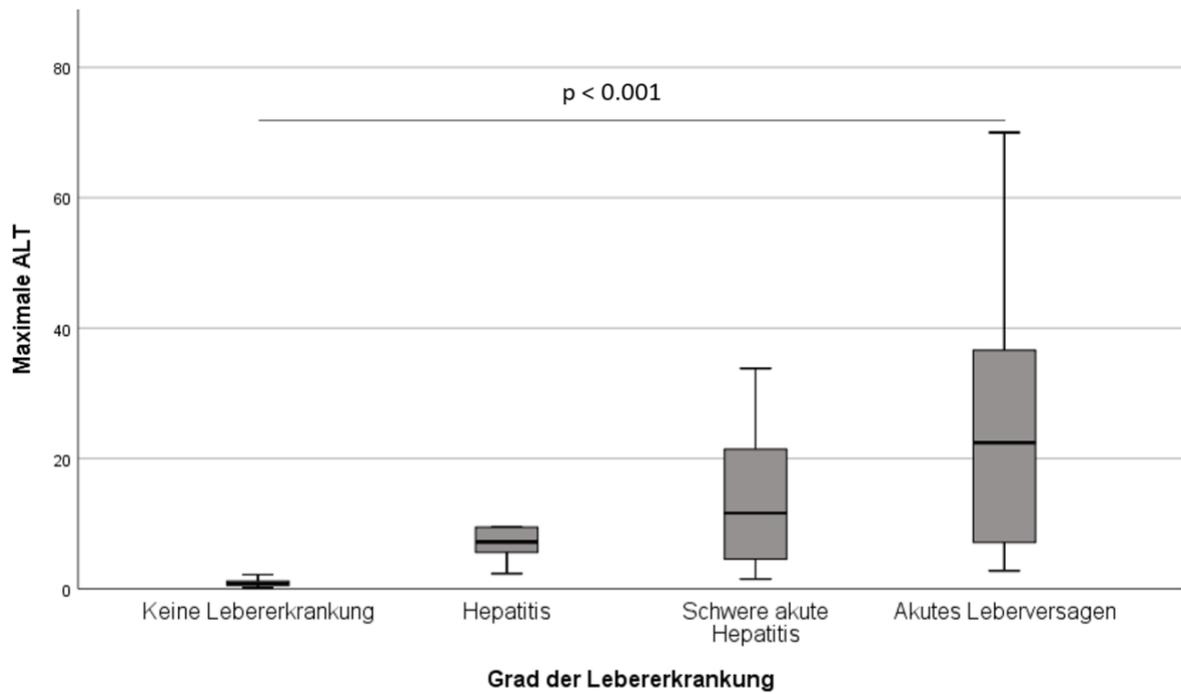


Abbildung 3: Die maximale ALT bezogen auf den Schweregrad der Lebererkrankung. Angegeben ist der Median (25.-75. Perzentile). ALT Alanin Aminotransferase

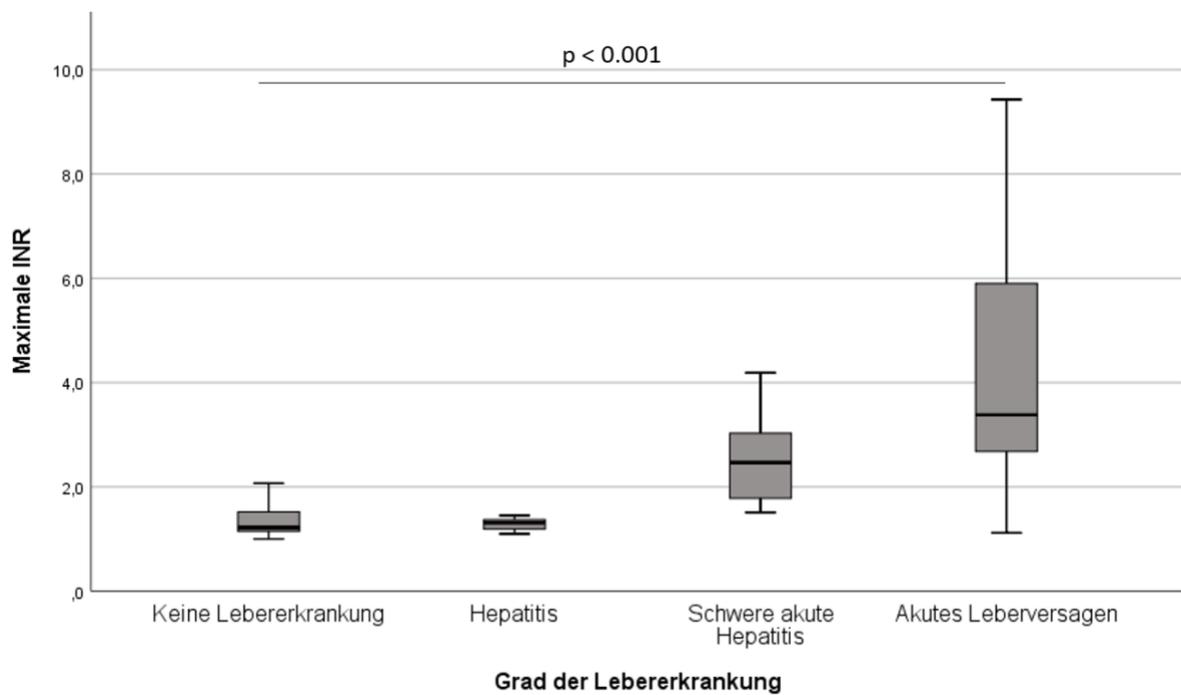


Abbildung 4: Die maximale INR bezogen auf den Schweregrad der Lebererkrankung. Angegeben ist der Median (25.-75. Perzentile). INR International normalized ratio.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) wurde während des Aufenthaltes auf ITS wiederholt gemessen und der ScvO₂-Nadir zur Beurteilung der Schwere der hämodynamischen Kompromittierung hier angegeben. Der ScvO₂-Nadir ging, wie in Abbildung 5 dargestellt, jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko eines akuten Leberversagens einher. Dass ein Low-Output-Syndrom also offenbar keine Assoziation zum ALI zeigte ist interessant vor der Beobachtung, dass Perikardtamponaden aber doch mit höherer ALI-Inzidenz einhergingen – wohl a.e. über den Mechanismus einer Leberkongestion.

Desweiteren bestätigte sich in unserer Untersuchung die Assoziation des ALI mit extrahepatischen Organversagen, was an den erhöhten SOFA- und SAPS-2-Scores sowie der erhöhten Dialyserate in den ALI-Subgruppen abgelesen werden kann.

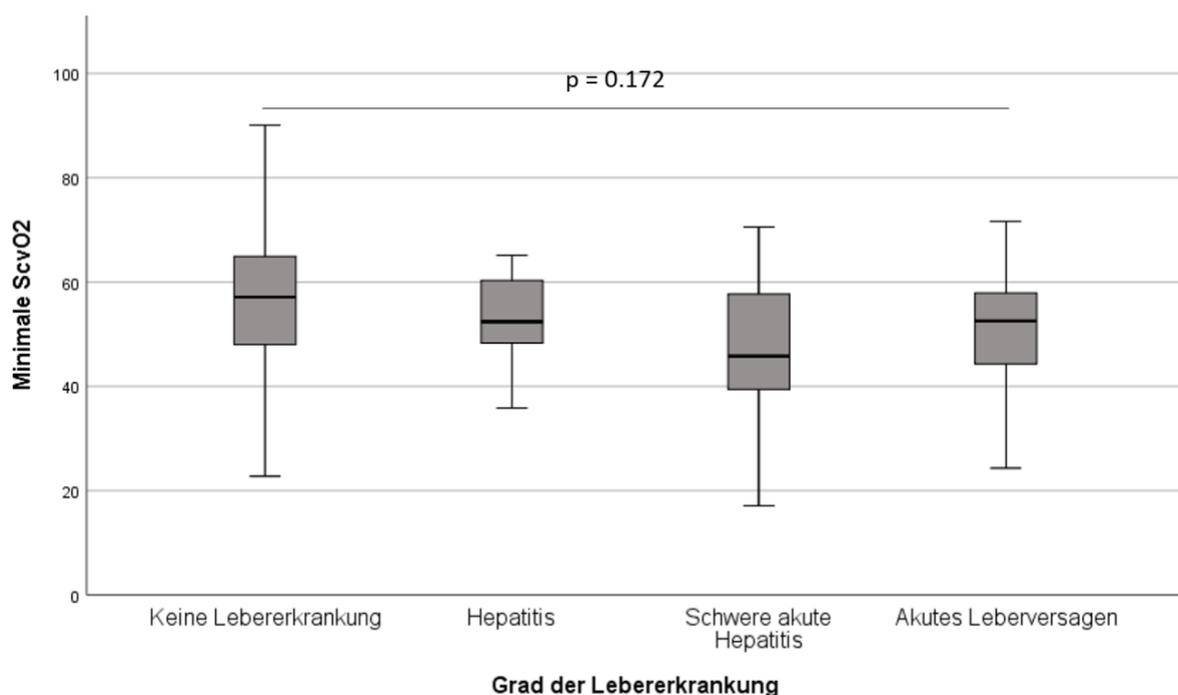


Abbildung 5: Die minimale ScvO₂ bezogen auf den Schweregrad der Lebererkrankung. Angegeben ist der Median (25.-75. Perzentile). ScvO₂ Central Venous oxygen saturation.

Insgesamt mussten 99 Patienten (9,9%) neben dem elektiven herzchirurgischen Eingriff aufgrund von Komplikationen einer weiteren Operation unterzogen werden. Von diesen waren bei 74% der Patienten ein weiterer Eingriff und bei 26 % der Patienten zwei oder mehr Eingriffe erforderlich. Die Indikationen der Nachoperationen kann man Tabelle 10

entnehmen. Patienten, die nach der Operation ein ALF entwickelten, wurden signifikant öfter nachoperiert als die Patienten ohne Leberschaden (36% vs. 9%, $p = 0,006$, Abb. 6). Hier dürfte oftmals eine komplizierende Nachblutung und Koagulopathie vorgelegen haben, wofür die signifikant erhöhte Transfusionsrate bei Patienten mit ALI spricht.

Art der sekundären operativen Revision	Absolute Anzahl der Patienten
Anlage eines Herzschrittmachers	37
Subxiphoidale Drainage nach Perikarderguss	19
Temporäre Weichteildeckung mit VAC bei sternalen Wundheilungsstörungen	16
Exzision erkrankten Gewebes	7
Hämatomausräumung	6
Anlage HSM + Defibrillator	5
HSM und Defi-Wechsel & Korrektur	3
Entfernung von Osteosynthesematerial	3
LVAD Anlage	1
Patchplastik an Blutgefäßen	1
Plastische Rekonstruktion der Brustwand	1

Tabelle 10: Art der sekundären operativen Revision; VAC vacuum assisted closure-therapy, HSM Herzschrittmacher, LVAD left ventricular assist device

Auch die Anzahl der Tage während derer ein Patient einer Katecholamintherapie bedurfte, zeigte eine Signifikanz ($p < 0,001$) hinsichtlich des Auftretens eines ALI. Patienten mit einem ALF erhielten so deutlich länger Katecholamine als Patienten ohne ALI (11 vs. 2 Tage, $p < 0,001$). Abbildung 7 veranschaulicht dies. Im Median wurde NA 2 Tage lang verabreicht.

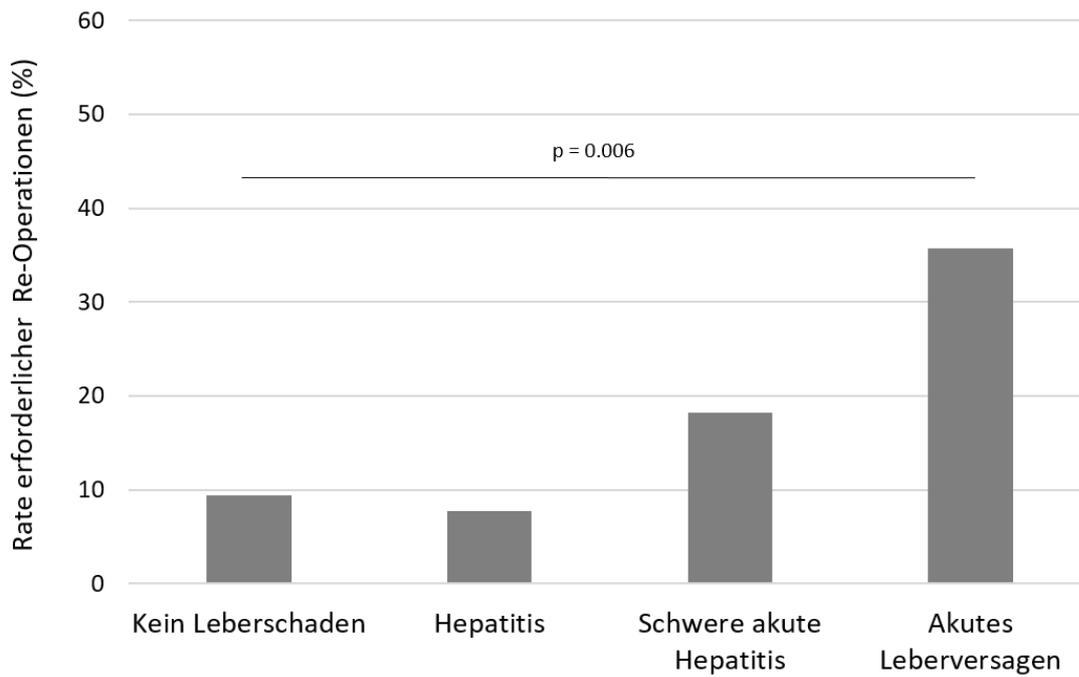


Abbildung 6: Die Rate erforderlicher Re-Operationen bezogen auf den Schweregrad der Lebererkrankung. Angegeben ist der prozentuale Anteil in den ALI-Subgruppen.

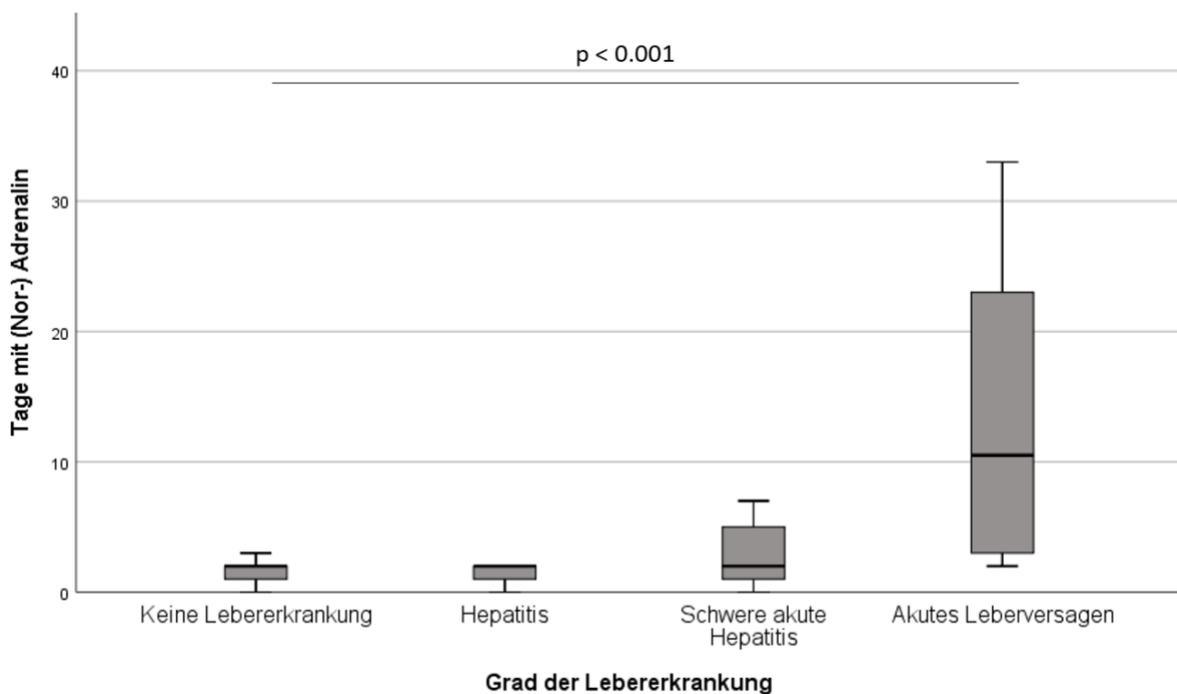


Abbildung 7: Anzahl der Tage mit Katecholaminen (Noradrenalin bzw. Adrenalin). Angegeben ist der Median (25.-75. Perzentile).

3.4 Inzidenz des akuten postoperativen Leberschadens

Die Inzidenz eines akuten postoperativen Leberschadens lag bei 49 von 999 Patienten (4,9%). Vierzehn Patienten (1,4%) entwickelten ein ALF. Bei 38 Patienten konnten auf das 10-fache erhöhte Aminotransferasen festgestellt werden. Die Zeit von der Operation bis zum Maximum der Aminotransferasen betrug median 5,5 Tage. Bei 273 Patienten wurde eine INR > 1,5 erfasst. Die Zeit von der Operation bis zum Erreichen einer relevanten Lebersynthesestörung (INR > 1,5) betrug median 11 Tage. Bei 45 Patienten stieg das Bilirubin postoperativ auf Werte > 50 µmol/L. Die Zeit von der Operation bis zum Maximum des Bilirubin betrug median 6 Tage.

Abbildung 8 zeigt die Inzidenz der verschiedenen Schweregrade eines akuten Leberschadens nach Herzchirurgie in absoluten Fallzahlen und prozentualen Anteilen.

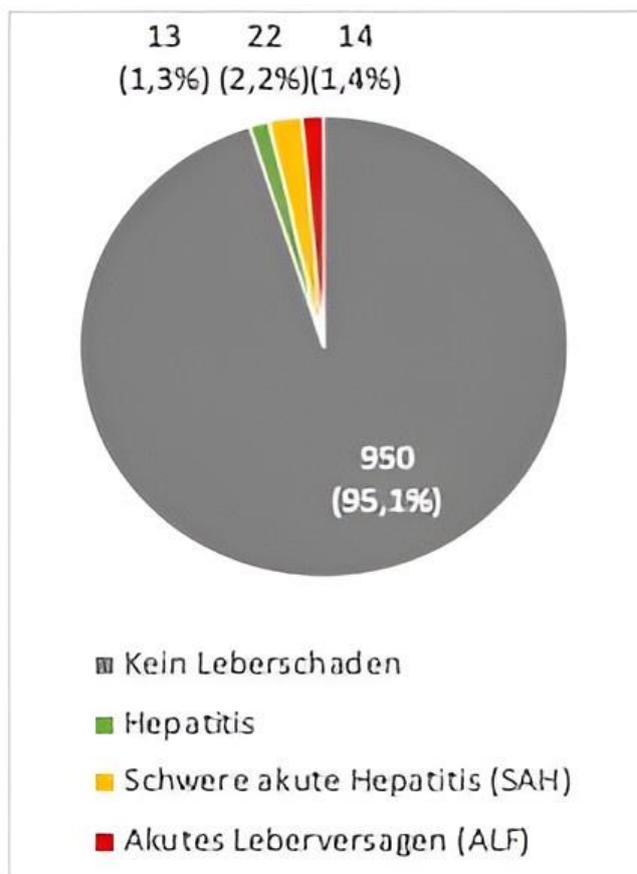


Abbildung 8: Inzidenzen der verschiedenen Schweregrade eines akuten Leberschadens (ALI) nach Herzchirurgie. Angegeben sind absolute Fallzahlen und prozentuale Anteile.

3.5 Inzidenz klinischer Endpunkte

Einen wichtigen klinischen Endpunkt stellt die Dauer des Klinikaufenthaltes dar. In Abbildung 9 ist zu sehen, dass die Schwere des postoperativen Leberschadens mit der Krankenhausaufenthaltsdauer korrelierte. Patienten mit ALF hatten jeweils einen signifikant längeren Aufenthalt im Krankenhaus als Patienten ohne Leberschaden ($p < 0,001$). Tabelle 11 zeigt weitere postoperative Endpunkte wie Beatmungs- und Dialysedauer im postoperativen Verlauf. Für jeden dieser Parameter konnte eine statistische Signifikanz hinsichtlich des Auftretens eines ALF gezeigt werden ($p < 0,001$).

Parameter	Gesamtgruppe	Kein ALI	Hepatitis (H)	Schwere akute Hepatitis (SAH)	Akutes Leberversagen (ALF)	p-Wert
Anzahl (%)	999 (100)	950 (95,1)	13 (1,3)	22 (2,2)	14 (1,4)	
Beatmungsdauer (h)	9 (7-14)	9 (7-13)	16 (9-18)	17 (8-52)	36 (12-526)	< 0,001
Dialysedauer (d)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0,5)	3,5 (0-22)	< 0,001
Tod im Krankenhaus	15 (1,5)	7 (0,7)	0 (0)	3 (13,6)	5 (35,7)	< 0,001
Krankenhausverweildauer bis Entlassung oder Tod (d)	8 (7-12)	8 (7-12)	10 (8-18)	14 (6-23)	30 (12-65)	< 0,001

Tabelle 11: Postoperative Endpunkte. Abgesehen von der ersten Zeile geben die Prozentwerte den jeweiligen Patientenanteil innerhalb der betreffenden Subgruppe an. Für kontinuierliche Parameter sind Median (25.-75. Perzentile) angegeben.

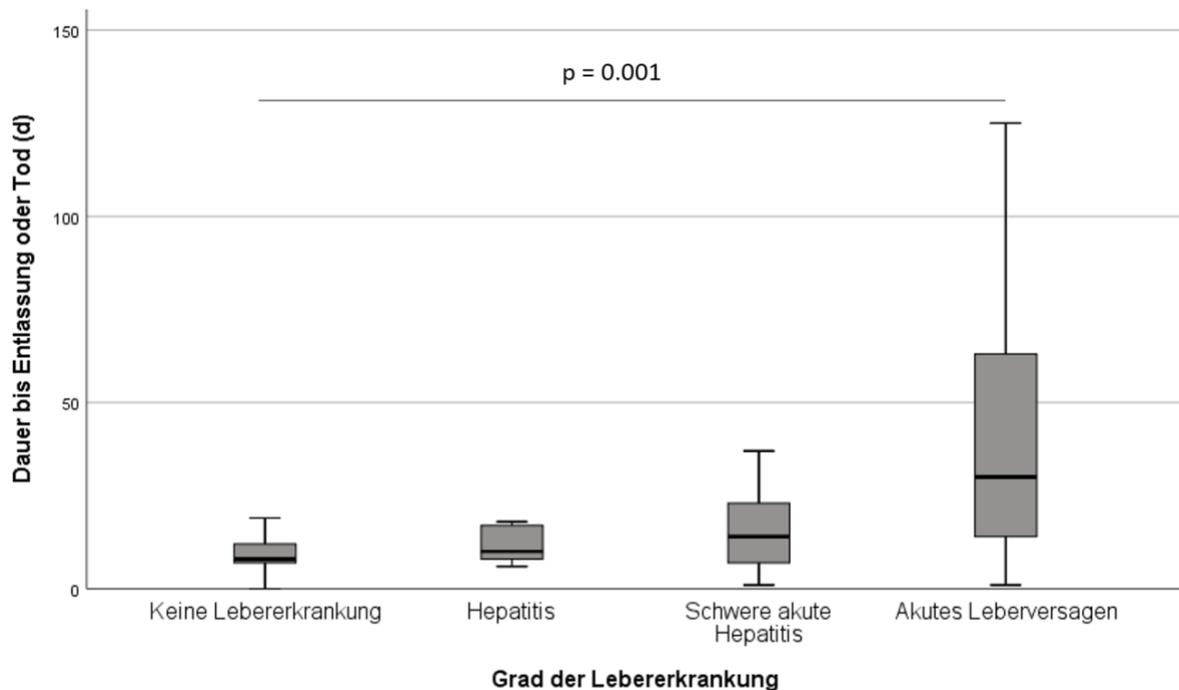


Abbildung 9: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bis zur Entlassung oder zum Tod. Angegeben ist der Median (25.-75. Perzentile)

3.6 Unabhängige präoperative Prädiktoren des akuten Leberschadens

Mithilfe der binären logistischen Regression konnten mehrere unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines ALI bzw. eines ALF nach einem herzchirurgischen Eingriff herausgearbeitet werden. Eine vorhandene Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) erhöhte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Leberschadens (OR 2,72 [95% Konfidenzintervall: 1,37-5,42]). Ebenso verhielt es sich mit einer präoperativ bekannten Lebererkrankung (OR 7,41 [1,17-46,79]), einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) (OR 2,41 [1,26-4,63]) und einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) (OR 2,59 [1,35-5,00]).

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, postoperativ an einem akuten Leberversagen zu erkranken, hatten Patienten mit weiblichem Geschlecht (OR 3,65 [1,12-1189]), AI (OR 3,37 [1,08-10,48]), TI (OR 6,33 [2,05-19,52]) und einer vorbestehenden CKD (OR 4,23 [1,38-12,99]).

Parameter	ALI		ALF	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	p
Weibliches Geschlecht	N.S.	N.S.	3,65 (1,12- 1189)	0,032
AI	2,59 (1,35- 5,00)	0,004	3,37 (1,08- 10,48)	0,036
TI	2,72 (1,37- 5,42)	0,004	6,33 (2,05- 19,52)	0,001
Aortendissektion / -aneurysma	2,82 (1,23- 6,48)	0,14	N.S.	N.S.
CKD	2,41 (1,26- 4,63)	0,008	4,23 (1,38- 12,99)	0,012
Vorbestehende Lebererkrankung	7,41 (1,17- 46,79)	0,033	N.S.	N.S.

Tabelle 12: Unabhängige präoperative Prädiktoren für ALI bzw. ALF nach herzchirurgischem Eingriff. *AI* Aortenklappeninsuffizienz, *TI* Trikuspidalklappeninsuffizienz, *CKD* Chronische Niereninsuffizienz

3.7 Krankenhausüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines ALI und anderer klinischer Parameter

Von den 49 Patienten mit Leberschaden starben 8 (16,3%) im Krankenhaus, von den 950 Patienten ohne Leberschädigung hingegen nur 7 (0,7%). In der univariaten Log-Rank-Analyse waren ALI und seine unterschiedlichen Schweregrade, eine Lebererkrankung und ein dialysepflichtiges AKI mit dem Krankenhausüberleben assoziiert ($p < 0,001$, Tab. 13 und Abb. 10). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich dann aber nur Lebererkrankung und das Dialyse-pflichtige AKI als unabhängige Prädiktoren eines ALI ($p = 0,012$ bzw $p < 0,001$, siehe auch Tab. 13). Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 11 die dazugehörige Kaplan Meier-Überlebenszeitkurve.

Eine Revisions-Operation stellte weder uni- noch multivariat einen Überlebensprädiktor dar. Die Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve zeigt Abbildung 12.

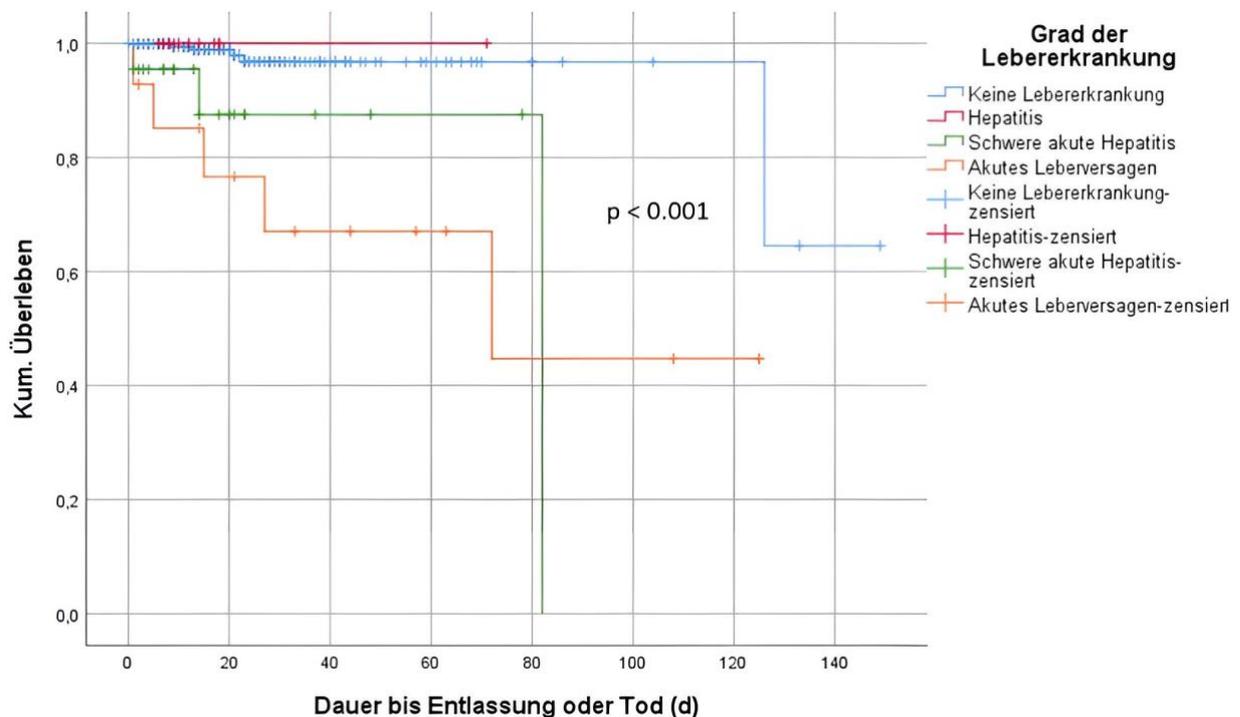


Abbildung 10: Geschätztes Überleben im Krankenhaus (zensiert nach Tod/Entlassung aus dem Krankenhaus) - stratifiziert nach verschiedenen Subgruppen des Leberschadens

Parameter	Univariat (Log Rank)			Multivariat (Cox)	
	Geschätztes 28-Tage- Überleben mit Parameter (%)	Geschätztes 28-Tage- Überleben ohne Parameter (%)	P	Hazard Ratio (95% Konfidenz- interval)	P
Alter > 75 Jahre	94%	95%	0,472		
Weiblich	98%	93%	0,820		
Diabetes	97%	93%	0,170		
CKD	92%	95%	0,065		
Lebervorerkrankung	83%	95%	< 0,001	20,0 (2,0- 204,0)	0,012
AI	88%	97%	0,056		
MI	94%	95%	0,249		
TI	92%	95%	0,028		
LVEF > 40%	98%	94%	0,586		
TKE/R	91%	95%	0,061		
Aorten Chirurgie	83%	97%	0,024		
Re-Operation	96%	91%	0,867		
ALI	80%	97%	< 0,001		
ALF	67%	96%	< 0,001		
Dialyse postoperativ	61%	99%	< 0,001	73,8 (15,9- 341,7)	< 0,001

Tabelle 13: Univariate und multivariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtkohorte. Hazard ratio, 95% Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mithilfe des Cox's Proportional Hazards Regression Modells berechnet. *CKD* Chronische Niereninsuffizienz, *AI* Aortenklappeninsuffizienz, *MI* Mitralklappeninsuffizienz, *TI* Trikuspidalklappeninsuffizienz, *LVEF* Left ventricular ejection fraction, *TKE/R* Trikuspidalklappenersatz/-rekonstruktion, *ALI* akuter Leberschaden, *ALF* akutes Leberversagen.

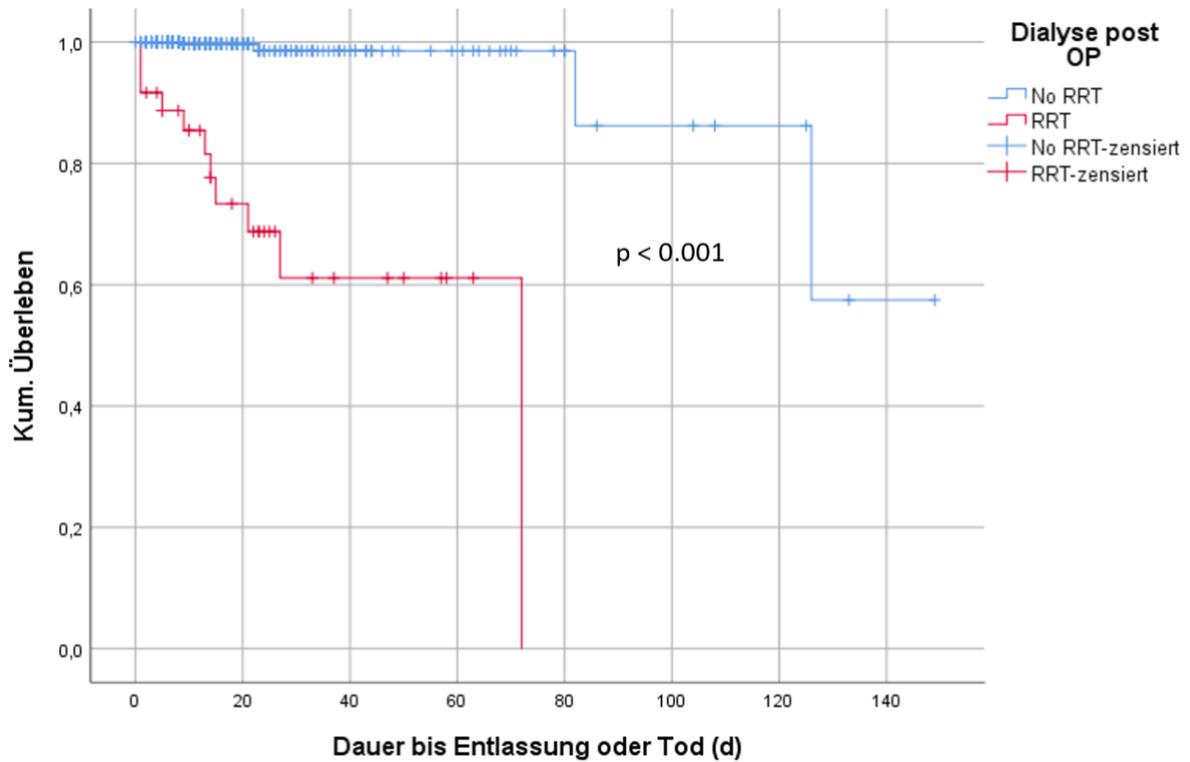


Abbildung 11: Geschätztes Überleben im Krankenhaus (zensiert nach Tod/Entlassung aus dem Krankenhaus) im Vergleich mit bzw. ohne postoperative Dialyse

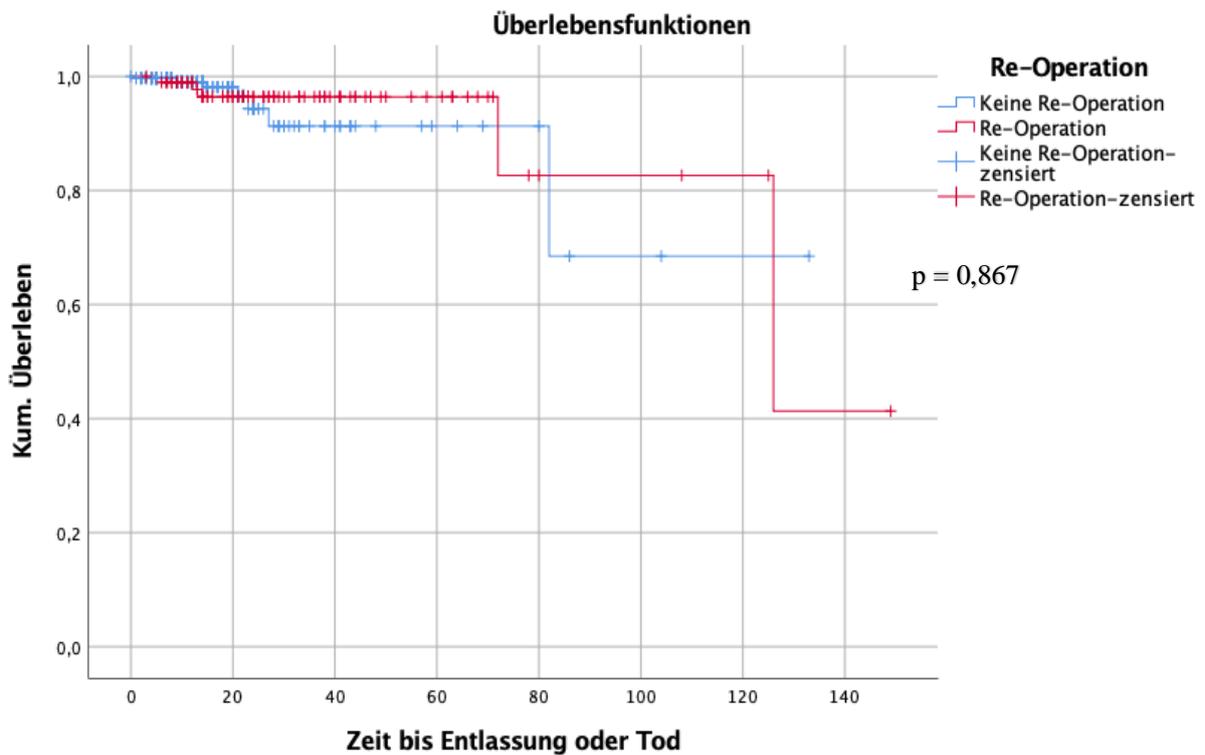


Abbildung 12: Geschätztes Überleben im Krankenhaus (zensiert nach Tod/Entlassung aus dem Krankenhaus) im Vergleich mit bzw. ohne Revisions-Operation

3.8 Exemplarische Falldarstellungen

Abbildungen 12-15 zeigen die, teils komplikationsreichen, Krankheitsverläufe von 4 ausgewählten Patienten. Es handelt sich bei dem in Abbildung 13 dargestellten Verlauf um einen 79-jährigen Patienten, der an einer 3-Gefäß-KHK, kombinierten AS/AI litt und daher einer kombinierten OP mit ACB und AKE unterzogen wurde. Die CPB-Zeit betrug 144 min, die Aortenklemmzeit 96 min. Präinterventionell betrug die LVEF 60%, und der Patient hatte eine CKD. Am 22.06.16 entwickelte der Patient ein ALI, welches vermutlich auf eine ischämische Hepatitis zurückzuführen war. Postoperativ wurde der Patient 12 h beatmet und am 05.07.16 in die Häuslichkeit entlassen.

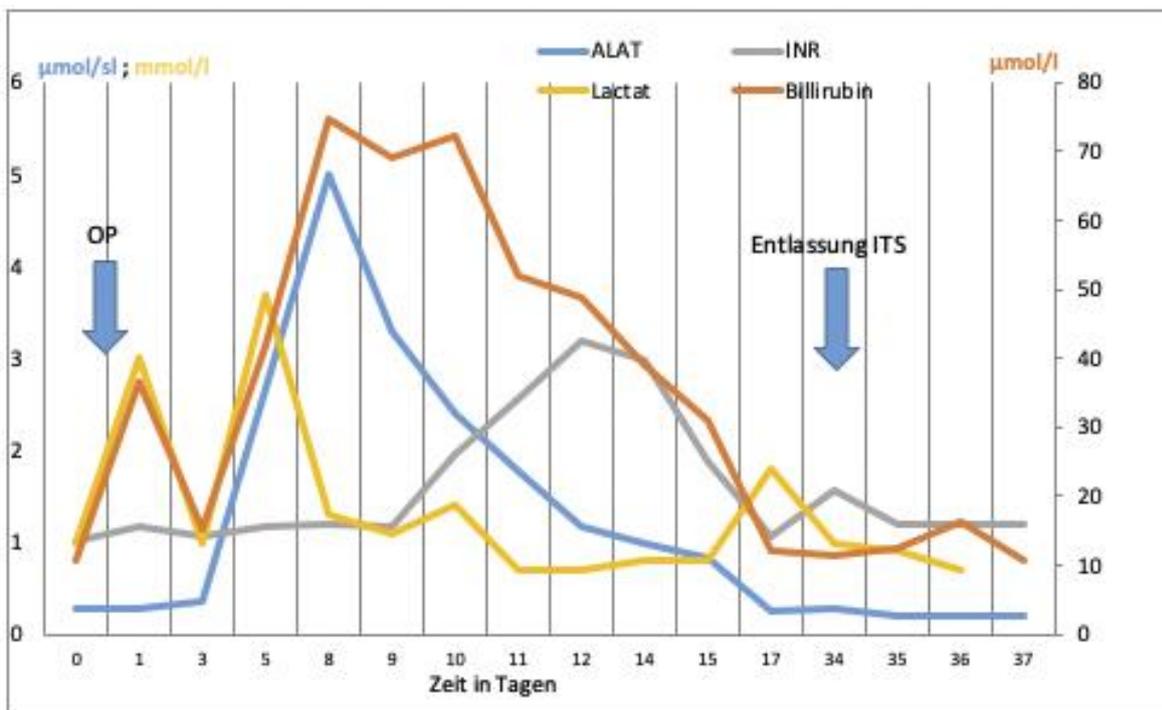


Abbildung 13: Krankheitsverlauf von Patient # 5025

In Abbildung 14 ist postoperative Verlauf einer 73-jährigen Patientin zu sehen, die wegen MI- und TI eine MKR – und TKR erhielt. Präinterventionell war der LVEF Wert bei nur 10. Am 12.07.16 wurde die Patientin operiert und entwickelte kurz danach ein AKI und eine Perikardtamponade. Zwei Tage später folgte dann auch das ALF, welches wiederum, wie wir vermuten, Folge einer Kongestion war. Trotz einer Reoperation am 15.07.16 und 112 Stunden Beatmung plus 4 Tage Dialyse, verschlechterte sich der Zustand der Patientin leider zu einem Multiorganversagen und sie verstarb am 17.07.16. Die in der Abbildung erkennbare Verbesserung der Lebersynthesfunktion ist wohl a.e. durch Substitution von Gerinnungsprodukten zu erklären.

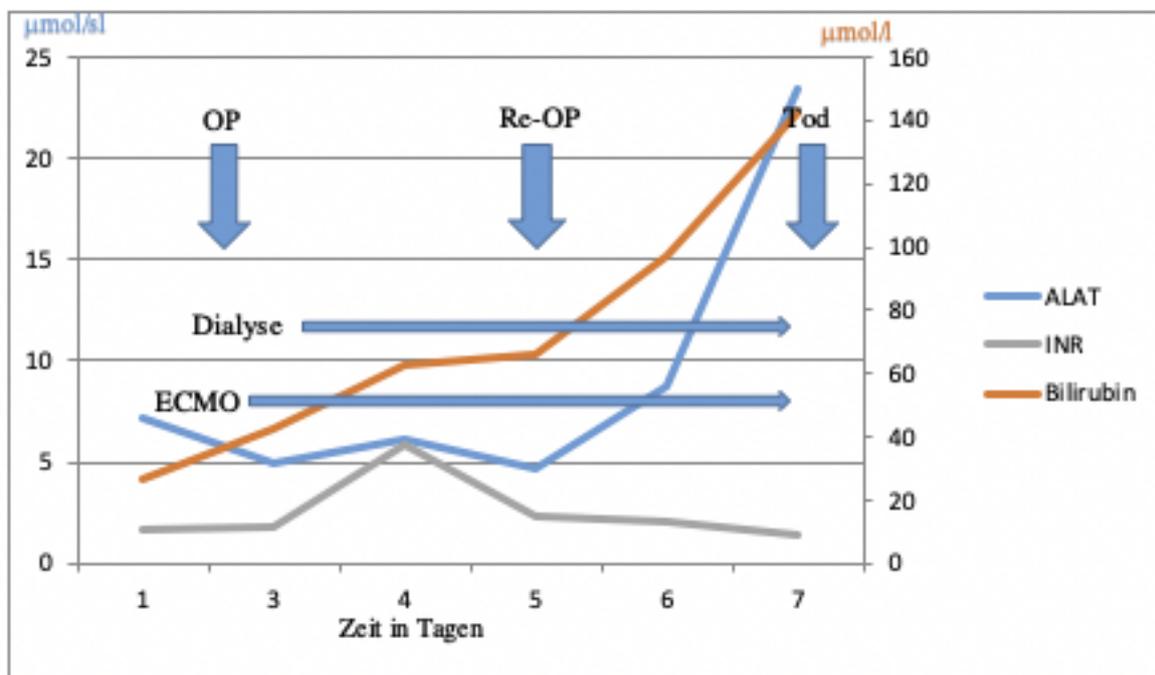


Abbildung 14: Krankheitsverlauf von Patient # 5132

Abbildung 15 zeigt den stationären Verlauf einer 56-jährigen Patientin, welche an einer KHK, AKS, MKS und TKS litt und daher einen ACB, eine AKR, MKR und TKR erhielt. Die LVEF war 60, also ein Normalwert. Präinterventionell hatte die Patientin CKD und entwickelte am 08.09.16 ein ALI, das vermutlich durch eine ischämische Hepatitis hervorgerufen wurde. Trotz 14-tägiger Hämodialyse und 8 h Beatmung verschlechterte sich ihr Zustand zu einem Multiorganversagen und sie starb am 22.09.16.

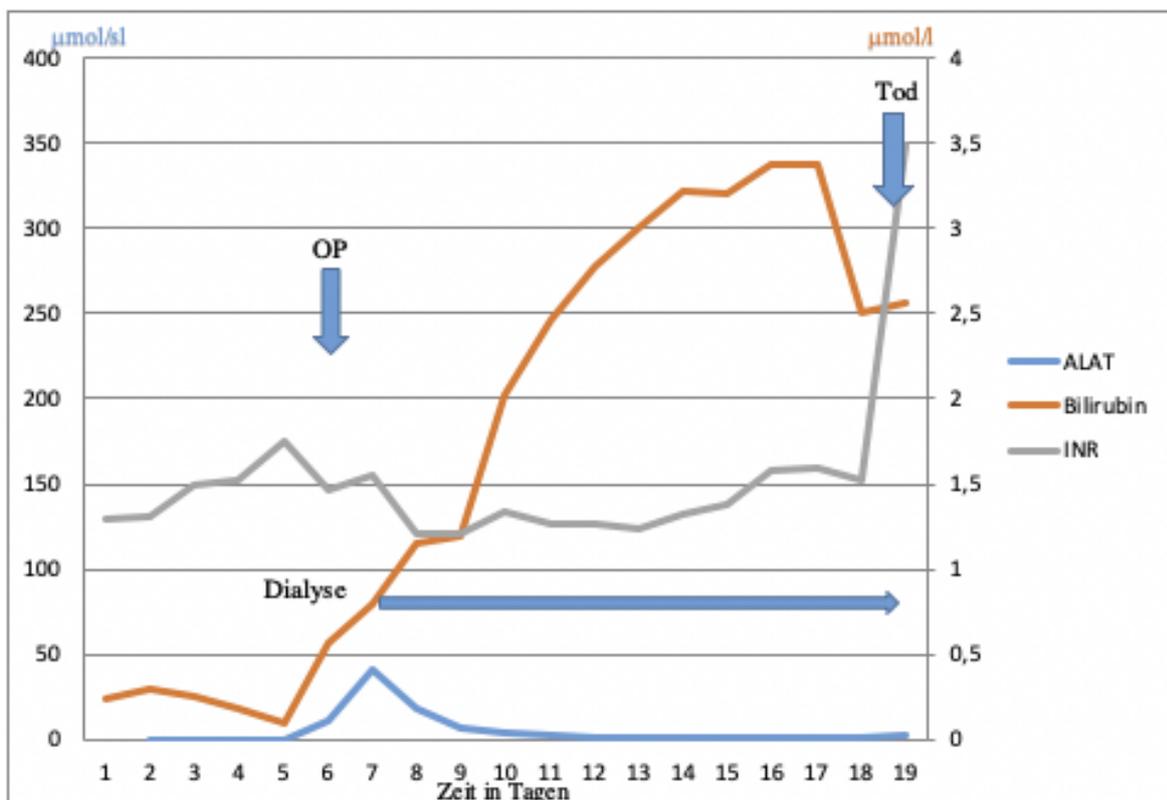


Abbildung 15: Krankheitsverlauf von Patient #4538

4. Diskussion

Die hier vorgelegte Arbeit untersuchte retrospektiv an 999 konsekutiven Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterzogen, die Inzidenz und Implikationen eines akuten Leberschadens (ALI). Es handelt sich damit um die bisher umfangreichste Untersuchung zum Schweregrad des postoperativen ALI bei herzchirurgischen Patienten. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass i) die Inzidenz eines ALI nach herzchirurgischen Eingriffen mit insgesamt 4,9% gering ist, ii) weibliches Geschlecht, AI, TI und CKD ALI unabhängig prädizieren, iii) die unterschiedlichen ALI-Schweregrade mit allen klinischen Endpunkten, insbesondere aber mit Tod im Krankenhaus und der Krankenhausverweildauer assoziiert sind und iv) vorbestehende Lebererkrankung und dialysepflichtiges AKI als unabhängige Prädiktoren eines fatalen Verlaufes fungieren.

4.1 Vergleich der Baseline-Daten mit anderen herzchirurgischen Registerdaten

Schoe et al. verglichen bei 36632 kardiochirurgischen Patienten den SOFA-Score 24 h nach Aufnahme auf ITS mit anderen prognostischen Modellen und teilten ihn in vier verschiedene Gruppen ein [78]. Hier ergab sich folgende Verteilung: Gruppe 1: Score 0-4, 35% der Patienten; Gruppe 2: 5-6 (15%), Gruppe 3: 7-8 (32%), Gruppe 4: 9-22 (17%). In unserer Studie befanden sich bei insgesamt 886 SOFA-Score Eintragungen 5,3% in Gruppe 1, 15% in Gruppe 2, 34,6% in Gruppe 3 und 45,1% in Gruppe 4. Somit waren unsere Patienten am Uniklinikum Magdeburg im Schnitt kränker als die von Schoe et al. Die erwartungsgemäß erhöhte Krankenhausmortalität in Gruppe 4 war im Vergleich jedoch bei uns deutlich geringer (2% vs. 7,6%), was die guten postoperativen Ergebnisse der Magdeburger Klinik erneut unterstützen würde [87]. Neben anderen Autoren bestätigten z.B. Fuhrmann et al. einen Zusammenhang zwischen erhöhtem SOFA-Score (>10) und erhöhter Mortalität [41].

Der SAP (simplified acute physiology) 2 Score kann ebenfalls zur Beurteilung des Gesundheitszustands und der Mortalität von Patienten auf ITS herangezogen werden. Toker et al. konnte beim SAPS im Vergleich mit dem APACHE Score eine erhöhte Sensitivität bezüglich der Mortalität feststellen. Untersucht wurden 90 Patienten auf einer ITS. Der Mittelwert aller 886 SAP-Scores lag in der vorliegenden Studie bei 38,3 und war damit vergleichbar mit dem von Toker et al (42,2) [84].

4.2 Vergleich der ALI-Definition mit der anderer intensivmedizinischer Studien

Die Einteilung der Leberschäden anhand der Parameter ALT, INR und Bilirubin stützt sich auf Empfehlungen der EASL Leitlinie zum primären ALF aus dem Jahre 2017. ALF wird dort als Erhöhung der INR auf $> 1,5$ in Kombination mit Ikterus und HE definiert [2]. Hingegen existiert bislang keine gute Definition des sekundären ALF, welches zumeist als Folge einer hypoxischen Hepatitis nach Kreislaufstillstand oder im (septischen) Schock auftritt.

Iesu et al. untersuchten 374 Patienten nach präklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand und definierten die HH als Anstieg von AST und/oder ALT auf mehr als das 20-fache des oberen Grenzwerts, also $> 16,6 \mu\text{mol/sl}$. ALF wurde folgendermaßen definiert: Bilirubin $> 20,4 \mu\text{mol/L}$, INR $> 1,5$, Fehlen einer vorherigen chronischen Lebererkrankung und eine neu aufgetretene HE. Auch hier ergab sich die Schwierigkeit, HE im Rahmen der Akutmedizin zu graduieren und vor allem von Bewusstseinsstörungen anderer Genese abzugrenzen. So definierten die Autoren der Studie HE als die Unfähigkeit, Anweisungen korrekt auszuführen [88].

Damit entsprechen Iesu et al. einer üblichen Definition der hypoxischen Hepatitis. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete, abgestufte ALI-Definition suchte die bislang noch unklare Ätiologie von Leberwerterhöhungen kardiochirurgischer Patienten bestmöglich abzudecken. Die Forderung einer Erhöhung der ALT um mehr als das 10-fache hat aus unserer Sicht den Vorteil einer wahrscheinlich höheren Sensitivität, denn sie inkludiert im Gegensatz zu Iesu et al. auch solche Patienten, bei denen der ALT-Ausgangswert niedriger ist und trotz Leberschädigung nicht über $16,6 \mu\text{mol/sl}$ ansteigt. Des Weiteren war in der vorliegenden Studie das Patientenkollektiv mit 999 Patienten weitaus größer als bei Iesu et al.

Kramer et al. definierten „early hepatic dysfunction“ an einem heterogenen Kollektiv von immerhin 38.036 Intensivpatienten als einen Anstieg des Bilirubins auf mehr als $34 \mu\text{mol/L}$ 48h nach Aufnahme [43]. 11% der Patienten erfüllten dieses Kriterium und zeigten eine höhere Krankenhaussterblichkeit (30 vs. 16%). Hyperbilirubinämie als Surrogatmarker einer frühen hepatischen Dysfunktion war der wichtigste unabhängige Letalitäts-Prädiktor. Da es sich um eine heterogene Kohorte von Intensivpatienten handelte und keine weiteren Laborparameter hinzugezogen wurden, ist die Studie von Kramer et al. im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie weniger homogen und aussagekräftig.

4.3 Vergleich der ALI- Inzidenzen mit denen anderer Zentren

Die Inzidenz von HH auf der ITS beträgt, abhängig von der betrachteten Studie und dem damit einhergehenden Patientenkollektiv, zwischen 10 und 22% [41][89][10].

In der vorliegenden Studie an größtenteils elektiv operierten herzchirurgischen Patienten lag die Anzahl der Patienten mit Hepatitis bei 1,3% und fiel damit deutlich geringer aus.

Fuhrmann et al untersuchten 2011 prospektiv 1066 Patienten bei Aufnahme auf ITS hinsichtlich des Vorliegens von HH und stellten eine Inzidenz von 11% fest[89]. Unsere Studie ist mit der von Fuhrmann et al jedoch schwer zu vergleichen, da bei Fuhrmann et al. beispielsweise auch kardiologische Patienten nach präklinischer Reanimation berücksichtigt wurden - das Patientenkollektiv also vermutlich bei Aufnahme auf die ITS bereits mehr Organdysfunktionen aufwies.

In einer prospektiven Studie von Michalopoulos et al. wurden 3041 Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff auf frühe hepatische Dysfunktion hin untersucht. Hepatische Dysfunktion wurde definiert als ein erhöhtes Serumbilirubin über 51 $\mu\text{mol/L}$ und entwickelte sich in der Studie von Michalopoulos et al in 3,2% der Fälle.[90]

Die Inzidenz entspricht in etwa der unserer Studie, wobei in der vorliegenden Studie verschiedene Schweregrade von Leberschäden anhand dreier Laborparameter ermittelt wurden, was einen deutlich differenzierteren Blick ermöglicht.

Sharma et al hatten in ihrer Studie aus dem Jahr 2014 einen ähnlichen Ansatz. Hier wurden von 476 prospektiv evaluierten Patienten solche mit postoperativer Hyperbilirubinämie (Cut-off Serumbilirubin > 34 $\mu\text{mol/L}$) inkludiert [91]. Die Inzidenzrate einer Hyperbilirubinämie betrug hier 25% und war damit deutlich höher als in der hier vorliegenden Studie (1,2%).

Fuchs et al. untersuchten im Jahre 1998 retrospektiv 34 Patienten mit ischämischer Hepatitis. Alle hatten erhöhte LDH- Werte (Mittelwert 101,4 +/- 12,5 $\mu\text{mol/sl}$). Als Vorerkrankungen bestand bei 88% der Patienten ein Links- und bei 68% ein (teils überlappendes) Rechtsherzversagen[92]. Diese Ergebnisse an einem nur kleinen Patientenkollektiv decken sich mit denen der vorliegenden Studie. Auch hier konnte gezeigt werden, dass bereits das Auftreten von Hepatitis mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war. Bei beiden Studien wurde univariat außerdem eine Assoziation zwischen kardialer Vorerkrankung und Entwicklung eines ALI beobachtet.

4.4 Risikofaktoren für die Entstehung von ALI

4.4.1 Vasopressor-pflichtige Kreislaufinsuffizienz

Die Vasopressorabhängigkeit ist ein anerkanntes Merkmal hoher Morbidität im frühen postoperativen Verlauf und verdient gerade beim hier untersuchten kardiochirurgischen Patientenkollektiv besondere Erwähnung. Dies wurde schon 1997 durch Miller und Levy beschrieben und war in den darauffolgenden Jahren häufig Gegenstand klinischer Forschung [93]. Die Inzidenz der Vasopressorabhängigkeit variiert, vermutlich wegen variierender Definitionen in den Studien, zwischen 27% und 44% [71][94][95]. Johnson sowie Weis et al. definierten die Abhängigkeit von Vasopressoren als die Notwendigkeit von Noradrenalin für $> 0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ bei gleichzeitiger Normovolämie[93].

Das Grundprinzip des hämodynamischen Managements nach herzchirurgischen Eingriffen ist die Überbrückung des zumeist Kardioplegie-assoziierten und fast immer mit einer diastolischen Dysfunktion einhergehenden Low-Output-Syndroms. Hier zählt die Gabe kristalloider Lösung, ggf. ergänzt mit Humanalbumin zur wichtigsten Maßnahme [96]. Oft muss Dobutamin ergänzt werden [97]. Manchmal wird bei Post-ECC-Vasoplegie auch Noradrenalin zum Erreichen eines ausreichenden LV-Füllungsdruckes eingesetzt, was mit unterschiedlichen Wirkungen auf das intestinale Gefäßbett in Zusammenhang gebracht wurde [98]. In der vorliegenden Studie ergab sich eine Assoziation zwischen Katecholamingabe und ALI-Schweregrad, wobei nicht beantwortet werden kann, wie sich diese beiden Merkmale gegenseitig bedingten.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Dobutamin nicht weiter untersucht, da es im Untersuchungszeitraum zum Klinikstandard gehörte, den OP-Saal mit Dobutamin in niedriger Laufrate zu verlassen, um die ersten postoperativen Stunden besser zu überbrücken. Dies bedeutet möglicherweise einen Bias. Zusätzlich erhielten 73% der Patienten postoperativ mindestens einen Tag Noradrenalin (NA). Bemerkenswert ist, dass in Magdeburg Perfusoren mit niedriger Noradrenalin-Konzentration (3 mg ad 50 ml) benutzt werden, was eine bessere Dosistitration ermöglicht, aber gleichzeitig der Grund für die anfänglich vergleichsweise hohe Rate an Vasopressorabhängigkeit sein dürfte. Dieser Befund kann ursächlich auf die längere Bypasszeit zurückzuführen sein, welche zu verlängerter relativer intestinaler Hypoperfusion führt.

4.4.2 Akutes Nierenversagen

Reduziertes effektives arterielles Blutvolumen, hepatorenales Syndrom, endotheliale Dysfunktion und Sepsis sind laut einer prospektiven Studie von O’Riordan et al. die häufigsten Ursachen für die Entwicklung eines akuten Nierenschadens bei akutem Leberschaden, welcher in dieser britischen Untersuchung vor allem Paracetamol-induziert war. Von den Patienten mit dem schwerwiegendsten Schädigungsgrad benötigten 93% eine Dialyse[99].

Eine Niereninsuffizienz tritt in mehr als 50% bei Patienten mit Leberzirrhose auf der ITS auf und ist die häufigste Form des Organversagens bei akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLF) [100]. Bei Patienten, die eine Dialysetherapie benötigen, betrug in einer prospektiven Studie von Staufer et al. die 28 Tage-Letalität 83% [101].

In einer retrospektiven Studie von Drolz et al. wurden 1948 unselektionierte Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf ITS untersucht. 295 (15%) der Patienten entwickelten eine HH. Patienten mit HH entwickelten zu 81% ein AKI, 66% mussten dialysiert werden. Auch konnte ein geringeres Überleben der Patienten mit HH auf ITS beobachtet werden. So überlebten 87 Patienten mit HH und AKI die ersten 28 Tage, wohingegen es bei Patienten ohne HH und AKI 727 waren[40].

In der hier vorliegenden Studie bestand bei 3,6% aller Patienten die Notwendigkeit einer postoperativen Dialyse, was mit einer OR 73 der überragende Prädiktor eines fatalen Verlaufes war. Dennoch war die ALI-Inzidenz im Vergleich zur Arbeit von Drolz et al. relativ gering, da zumeist nur nicht-septische Patienten für eine Herzoperation in Betracht kommen und somit unser Patientenkollektiv deutlich seltener an einer Sepsis litt. Auch in dieser Studie konnte eine Assoziation zwischen postoperativ auftretendem ALI und dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz bzw. der Notwendigkeit einer Dialysetherapie festgestellt werden. Zudem erhöhte sich wie in den erwähnten Studien von Staufer et al. und Drolz et al. die Letalität bei Patienten, die eine Dialysetherapie benötigten.

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2019 von Hadem et al. an 134 Patienten mit primärem ALF konnte zeigen, dass 63% der Fälle durch ein AKI verkompliziert wurden. Dies hatte erhebliche Auswirkungen auf die langfristige Dialyserate und das Überleben. Patienten wurden hier je nach Schweregrad des Nierenschadens und gemäß der AKI network Kriterien in drei Gruppen eingeteilt. So konnte festgestellt werden, dass das Vorhandensein von AKI bei Aufnahme auf die ITS mit der Notwendigkeit einer

Dialysetherapie assoziiert war (87% der Patienten mit AKI Stadium 3 vs. 15% der Patienten ohne AKI) ($p < 0,001$) [102].

In einer weiteren Studie an 690 Patienten nach Doppellungen-Transplantation stellte das postoperative Dialyse-pflichtige AKI ebenfalls den stärksten Prädiktor eines fatalen Verlaufes dar[103]. Die postoperative Dialyse ist somit von großer prognostischer Bedeutung für den postoperativen Verlauf nach herz- und thoraxchirurgischen Eingriffen.

4.4.3 Vorbestehende Lebererkrankung

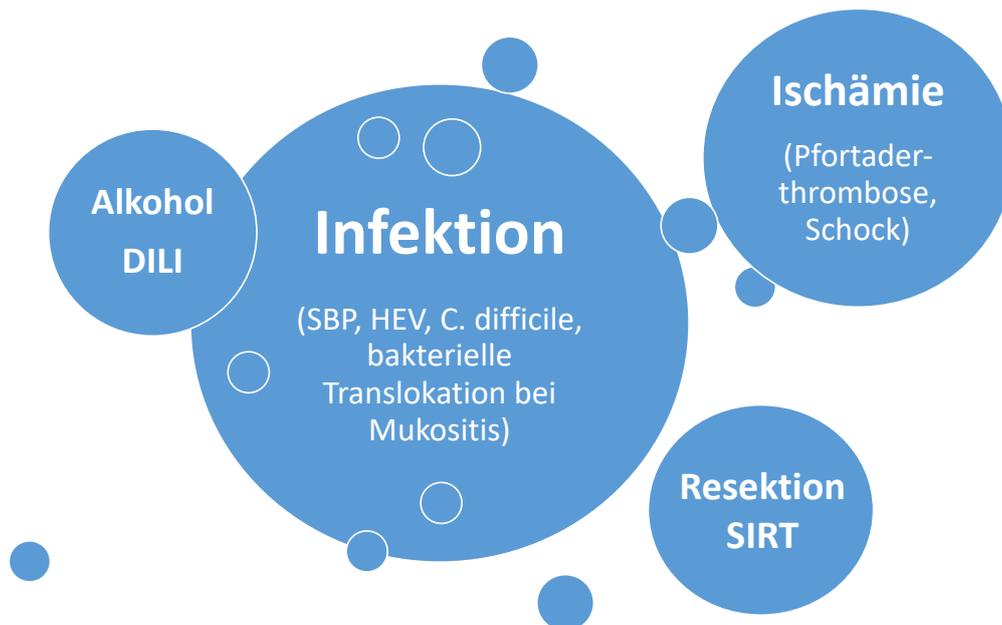
Es gibt mehrere kleine, unizentrische Studien, die das Outcome von Patienten mit Leberzirrhose nach einem herzchirurgischen Eingriff evaluieren. Die meisten dieser Studien bestätigten die Machbarkeit einer Herzoperation bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A, wohingegen die Stadien B und C mit einer Erhöhung der Mortalität und Morbidität einherzugehen scheinen[104][105][106].

Eine kontrollierte prospektive Studie von Chou et al. untersuchte das Langzeitüberleben von 1040 Patienten mit Leberzirrhose nach einem herzchirurgischen Eingriff. Die Kontrollgruppe war ebenso groß und enthielt Menschen ohne Leberzirrhose. Patienten mit vorheriger Lebererkrankung hatten bei Chou et al. ein schlechteres Outcome in Bezug auf Mortalität und Wiederaufnahme ins Krankenhaus. Außerdem starben die Patienten mit Leberzirrhose nach dem herzchirurgischen Eingriff im Vergleich zur Kontrollgruppe öfter an leberbedingten Erkrankungen, (81% vs. 68% nach 1 Jahr, $p < 0,001$) meist an einem hepatozellulären Karzinom (51%) [107].

Unsere Studie inkludierte lediglich 6 Patienten mit dokumentierter chronischer Lebererkrankung, sodass gesicherte Aussagen über den Einfluss solcher Erkrankungen auf den postoperativen Verlauf kaum möglich sind. Dennoch zeigte sich bei einer vorbestehenden Lebererkrankung die Mortalität im postoperativen Verlauf erhöht.

Eine kleine Studie an 10 Patienten mit präoperativem Leberschaden (4 Child-Stadium A, 6 Child Stadium B) zeigte, dass Herzoperationen (4 erhielten CABG, 6 erhielten AKR) bei Patienten mit leichter Lebererkrankung mit gutem Outcome durchgeführt werden können. Interventionen, die einen CPB in Verbindung mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen umfassen, sind jedoch mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden[108].

Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind in besonderem Maße für hepatische Dekompensationen anfällig. Die potentiellen Risikofaktoren eines ACLF sind in Abbildung 17 veranschaulicht.



Fuhrmann V Med Klin Intensivmed Notfallmed 2014
Henrion J Hepatol 1994
Jager Hepatology 2012

Abbildung 16: Triggerfaktoren eines akut-auf-chronischen Leberversagens *ACLF* Acute-on-chronic liver failure, *DILI* Drug induced liver injury, *SBP* Spontan bakterielle Peritonitis, *HEV* Hepatitis-E Virus, *SIRT* Selektive interne Radiotherapie

4.5 Charakteristika des akuten Leberschadens nach Kardiochirurgie

Wie unter 1.6.4 beschrieben gibt es viele Studien, die sich mit den Folgen herzchirurgischer Eingriffe bei präoperativ bereits bekanntem Leberschaden beschäftigen. Hingegen ist, vermutlich auch aufgrund niedriger Inzidenz, in der Literatur wenig zu finden über die Auswirkungen solcher Operationen bei Patienten ohne hepatische Auffälligkeiten[90].

Raman et al. untersuchten prospektiv Zeichen einer Leberschädigung bei 60 herzchirurgische Patienten und teilten diese in 3 gleich große Gruppen ein. In Gruppe 1

waren die Patienten mit einer Erhöhung der ALT über 8,3 $\mu\text{mol/sl}$ in den ersten 48 Stunden nach der Operation, Gruppe 2 war die Kontrollgruppe mit gleichen Vorerkrankungen wie Gruppe 1, und in Gruppe 3 waren die Patienten mit postoperativem akuten Nierenversagen, aber ohne ALT Erhöhung[109]. Ein ischämischer Leberschaden trat in 1,1% der Patienten auf und war mit einer Letalität von 65% assoziiert. Die Ätiologie der erhöhten Aminotransferasen wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die Mortalität ist bei Raman et al deutlich höher als in der vorliegenden sowie anderen Studien[90][110][111], was möglicherweise durch die vorherige Selektion und somit großem Anteil an lebergeschädigten Patienten zusammenhängt.

Die meisten der vorhandenen Studien maßen nach einem herzchirurgischen Eingriff lediglich das Serumbilirubin. Frühe, transiente Hyperbilirubinämie nach Herzchirurgie ist gut bekannt[112]. Die Inzidenz der postoperativen Hyperbilirubinämie beträgt 10-40% in verschiedenen Studien und wurde mit postoperativer Morbidität und Mortalität assoziiert[113][114]. Ein Anstieg des Bilirubins kann in direkte und indirekte Hyperbilirubinämie eingeteilt werden und verschiedene Ursachen haben. Eine postoperative Hyperbilirubinämie kann auch Folge einer intravaskulären Hämolyse im Rahmen der ECC, einer mechanischen Klappe oder einer Hämolyse transfundierter roter Blutkörperchen sein[43]. In der vorliegenden Studie stieg bei 12 von 45 Patienten (26,7%) innerhalb der ersten 48 Stunden das Bilirubin auf $> 50 \mu\text{mol/L}$ an. Die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Bilirubinwertes bei diesen Patienten betrug median 6 Tage. In der frühesten Studie zum Thema von Collins et al. (1983) entwickelten 20% aller Patienten um den 3. Postoperativen einen Ikterus, der auf eine konjugierte Hyperbilirubinämie zurückging. Die Autoren vermuteten als Ursache eine hepatische Gallensäuresekretionsstörung [113]. Wie in der Einleitung dargestellt sind biliäre Transporterdysfunktionen ja z.B. beim SIRS bekannt.

Farag et al. fanden in einer Heidelberger Studie aus dem Jahr 2019 nach kardiochirurgischen Eingriffen bei 10% von 12556 Patienten eine Hyperbilirubinämie (hier definiert als Bilirubinkonzentration $> 51 \mu\text{mol/L}$). 15,7% der Patienten hatten eine vorher bekannte Lebererkrankung. Postoperative Prädiktoren waren ein Low-Output-Syndrom, Bluttransfusionen und die Zeit bis zum maximalen Bilirubinwert. Der Bilirubin-Peak wurde hier nach 4,7 Tagen erreicht. Zudem konnte ein für das Zeit-Intervall von der OP bis zum Bilirubin-Peak ein Cut-off von 3,5 Tagen herausgearbeitet werden, ab dem die 1-Jahres-

Überlebensrate von 80% (Bili < 60 µmol/L) auf 30% (Bilirubin > 60 µmol/L) deutlich absank [6]. Auch vor diesem Hintergrund ist unser Befund, dass Bilirubin sein Maximum nach median 6 Tagen erreichte, Ausdruck der Entwicklung eines prognostisch schlechten ALF.

Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2015 an 476 Patienten, bei der die Inzidenz der postoperativen Hyperbilirubinämie (Bilirubin > 34 µmol/L) 25% betrug und mit erhöhter Beatmungsdauer, Krankenhausaufenthalt sowie Sterblichkeit einherging [91].

Collins et al stellten 1983 ein erhöhtes konjugiertes Bilirubin nach kardiopulmonalem Bypass fest und vermuteten die Ursache der Hyperbilirubinämie daher in einer Exkretionsstörung der Leber und somit SIRS-vermittelter Cholestase. Gregoretti et al hingegen sahen den Grund 1996 in der Hämolyse durch den Kardiotomie-Sog, den Membran Oxygenator und verschiedener anderer Elemente des Bypasses[115]. Die Ursache eines Leberschadens wiederum ist laut einer Studie von Hornick et al (1997) der ischämische Schaden wegen nicht-pulsatilem Flow des kardiopulmonalen Bypasses und seinem assoziierten Risiko von regionaler Minderdurchblutung[116]. Hampton et al stellten passend dazu anhand der Galactose clearing Technik 1989 fest, dass während Nutzung des kardiopulmonalen Bypasses der hepatische Blutfluss um 19% reduziert wird[117]. Auch in unserer Studie konnte zumindest keine Assoziation zwischen einem verlängerten OP – maximaler Bilirubinwert -Intervall und dem Auftreten eines Leberschadens gesehen werden. Damit liegt nahe, dass die Operation den Leberschaden verursachte und nicht spätere Ereignisse auf der ITS.

In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2010 von Fuhrmann et al. wurden 117 Patienten mit HH hinsichtlich der Ursache ihrer Leberschädigung untersucht. Als Hauptursachen konnten ein niedriges Herzzeitvolumen und septischer Schock herausgearbeitet werden [41].In der vorliegenden Studie wurde zwar nicht das Herzzeitvolumen, wohl aber die LVEF untersucht. Hier konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer niedrigen LVEF und dem Auftreten eines Leberschadens gefunden werden ($p=0,197$), was vielleicht erneut die Rolle der Hyperinflammation bei der ALI-Genese unterstützen würde.

4.6 Inflammation, Angiopoietin-2 und therapeutische Ansätze bei ALF

Durch die im Rahmen eines ALI zerstörten Hepatozyten werden proinflammatorische Zytokine freigesetzt, welche wiederum eine starke systemische Immunantwort zur Folge haben. Diese extreme Immunantwort des Körpers ist - zumindest beim primären ALF - für die Entwicklung von Multiorganversagen und hepatischer Enzephalopathie verantwortlich [60].

In Übereinstimmung mit dieser Hypothese haben mehrere Studien gezeigt, dass das Vorhandensein eines SIRS mit einer Verschlechterung der HE und einer besonders schlechten Prognose bei ALF verbunden ist[118][119].

Die Sepsis stellt zurzeit die Hauptursache eines Versterbens auf ITS dar [120]. Multiorganversagen und Tod sind dabei Folgen der systemischen Überreaktion des Organismus auf eine Infektion, und nicht Folgen der Infektion an sich [121].

Therapeutisch wird neben der Sanierung des Infektfokus und Antibiotikagabe, mit verschiedenen extrakorporalen Verfahren versucht, die erhöhten zirkulierenden Spiegel schädigender Mediatoren zu reduzieren. Eines dieser zusätzlichen Verfahren ist der therapeutische Plasmaaustausch (TPE). Der TPE ist ein nicht-selektives Verfahren, welches eine Elimination von schädlichen oder toxischen Mediatoren aus dem Kreislauf ermöglicht. Hierdurch wird die pathologisch extreme Immunantwort reduziert, die verantwortlich für das Multiorganversagen ist [122].

Unter Verwendung von Fresh Frozen Plasma (FFP) als Volumenersatz werden verbrauchte Plasmafaktoren ersetzt und dadurch die bei einer Sepsis üblichen Gerinnungsstörungen verbessert[123]. David et al. konnten eine verbesserte Überlebensrate von septischen Patienten feststellen, die zusätzlich zur konventionellen Therapie mit FFP behandelt worden waren [122]. Eine retrospektive Studie hatte vorher eine verbesserte hämodynamische Stabilisation von ausgewählten Patienten mit akutem Leberversagen bei frühem TPE gezeigt [79].

Diese Überlegungen und die exzellente Plasmaexpansion sind Gründe, weshalb wir neben Erythrozytenkonzentraten, bei immerhin 77 von 999 Patienten FFP applizierten. In der vorliegenden Studie war die Gabe von FFP mit dem Auftreten von ALI assoziiert ($p < 0,001$). Patienten mit SAH und ALF wurden signifikant häufiger mit FFP behandelt als Patienten ohne ALI ($p < 0,001$). Auch wenn FFP/TPE aufgrund der potenziellen Infektionsgefahr noch nicht Bestandteil der internationalen Sepsis-Richtlinien sind [52], so wurde doch in einer

kürzlich veröffentlichten Experten-Konsenserklärung befürwortet, dass Patienten mit refraktärem septischem Schock für extrakorporale Blutbehandlungen in Betracht gezogen werden sollten [53]. Pathophysiologisch sind sich der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine und das Auftreten einer Sepsis dahingehend ähnlich, dass beide eine endotheliale Dysfunktion zur Folge haben[124].

In einer prospektiven Therapiestudie erhielten 182 ALF-Patienten entweder die konventionelle Therapie bei Leberversagen oder es wurde diese noch durch einen hochvolumigen therapeutischen Plasmaaustausch (HV-TPE) ergänzt. Es zeigte sich eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter sowie des Überlebens im Krankenhaus um 10%. Nebenbefundlich konnte in der Therapiegruppe eine deutliche Reduktion der Angiopietin-2-Spiegel beobachtet werden [33].

Angiopietin 2 (Angpt-2) ist ein Peptid, das von Endothelzellen freigesetzt wird und eine wichtige Rolle bei der Modulation der Angiogenese und der vaskulären Homöostase spielt. Ischämie und Sepsis sind bekannte Ursachen einer Angpt-2-Erhöhung bei Intensivpatienten[125], weshalb Angpt-2 als „Bad Player“ bei der endothelialen Dysfunktion gilt [126].

Unsere Arbeitsgruppe konnte bereits 2012 den Zusammenhang zwischen ALF, Multiorgandysfunktion und hepatischer Angpt-2-Expression aufdecken [127].

Vor dem Hintergrund, dass auch die ECC (extrakorporale Zirkulation) mit endothelialer Dysfunktion assoziiert ist, sind nun publizierte Ergebnisse aus unserer Magdeburger Arbeitsgruppe interessant, die zeigten, dass Angpt-2 auch bei herzchirurgischen Patienten von großer prognostischer Relevanz ist. In dieser Studie wurden Patienten mit MECC (miniaturisierte extrakorporale Zirkulation) und konventioneller CPB miteinander verglichen. Zwar konnte kein Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich der Angpt2-Spiegel festgestellt werden ($p=0,564$), überraschenderweise aber zeigte der präoperative Ausgangswert für Angpt2 die stärkste Korrelation mit klinischen Endpunkten ($p=0,005$)[124]. Möglicherweise schließt sich hier der Kreis der prognostischen Relevanz des sekundären ALI nach Kardiochirurgie. Letzteres könnte Ausdruck eines perioperativen Hyperinflammationssyndroms sein, sich u.a. durch Zytokin-vermittelte Cholestase manifestieren und (wie das primäre ALF und andere Organversagen auch) möglicherweise positiv auf einen therapeutischen Plasmaaustausch ansprechen.

4.7 Prädiktoren des Krankenhausüberlebens

Mithilfe binärer logistischer Regression konnten in der vorliegenden Studie mehrere unabhängige Prädiktoren für ALI herausgearbeitet werden (siehe auch Tabelle 11). So hatten Patienten mit einer TI, präoperativ bekannten Lebererkrankung, CKD sowie AI erhöhte Wahrscheinlichkeit postoperativ ein ALI zu entwickeln.

Die sekundäre Insuffizienz der Trikuspidalklappe führt zu einer chronischen Druck- und Volumenbelastung des rechten Atriums und kann – ähnlich der veno-okklusiven Kongestion – Grund einer zentrolobulären (hämorrhagischen) Nekrose sein. Konsekutiv kann es zu einem venösen Rückstau in die Pfortader und einer portalen Drucksteigerung kommen. Collins et al fanden bereits in einer prospektiven Studie aus dem Jahre 1983 an 248 Patienten, die einem kardiopulmonalen Bypass unterzogen wurden, dass erhöhter Druck im rechten Vorhof und multiple Klappenersatzoperationen prognostische Faktoren bezüglich postoperativen Leberschäden darstellten[113].

Bei unseren Patienten bestand die Therapie immer in der kardialen Entlastung (z.B. durch TKR). TKR war also gleichzeitig ein Marker für eine vorbestehende ungünstige TI mit hepatischer Kongestion, eine längere Operation (beides assoziiert mit erhöhter Letalität) und die Therapie der Leberproblematik.

Mögliche Gründe für das erhöhte ALI-Risiko bei präoperativ bekannter Lebererkrankung und/oder CKD sind unter 4.4 ausgeführt.

Als unabhängige Prädiktoren für den speziellen Fall einer postoperativen Erkrankung an ALF konnten weibliches Geschlecht und ebenfalls AI, TI und CKD herausgearbeitet werden. Auch in anderen Studien zeigten sich Frauen anfälliger für die Entwicklung eines Leberschadens. Bei Raman et al (2002) war in einer prospektiven Untersuchung an 1800 Patienten das weibliche Geschlecht mit einem erhöhten Risiko assoziiert, an einem postoperativen Leberschaden zu erkranken[109]. Koch et al fanden 2003 - zumindest bei CABG - dass Frauen in der Regel älter sind, mehr präoperative kardiovaskuläre Risikofaktoren und einen schlechteren NYHA Score haben, wenn sie dem Eingriff unterzogen werden[128].

ALF, eine präoperativ bestehende Lebererkrankung und die Notwendigkeit einer postoperativen Dialyse konnten wir per univariater und multivariater Überlebenszeitanalyse der Gesamtkohorte wiederum als Prädiktoren für erhöhte Sterblichkeit im Krankenhaus identifizieren. Dass eine Re-OP keinen unabhängigen

Prädiktor des Krankenhausüberlebens darstellte mag einerseits daran gelegen haben, dass die überwiegende Mehrzahl der Re-Eingriffe Minoreingriffe ohne bedeutsame Invasivität und hämodynamische Kompromittierung waren (s. Tab. 9). Andererseits passt der Befund auch in die o.g. Serie von Arbeiten, die keine Outcome-Verbesserung durch Reduktion der OP-Invasivität zeigen konnten. Auch ALI ist laut der multivariaten Cox-Analyse kein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit. ALI geschieht, wie bereits beschrieben, etwa 5 Tage postoperativ und es scheint, dass ALI neben starken Parametern wie z.B. AKI (ebenfalls ein Marker SIRS-bedingter Endothel- und Organdysfunktion) in der Regressionsanalyse in den Hintergrund tritt und im Setting der Multiorgandysfunktion eher Bystander einer Kongestion oder Hyperinflammation ist als der hauptsächliche Auslöser von Tod.

5. Zusammenfassung

Die hier vorgelegte Arbeit untersuchte Surrogat- und Outcome-Parameter eines ALI bei Patienten nach einer Herz-Operation in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Magdeburg zwischen 11/2015 und 11/2016.

Es wurde in dieser retrospektiven Arbeit auf anonymisierte klinische und laborchemische Befunde zurückgegriffen, die prä-, intra- und postoperativ im Rahmen der Routineversorgung erhoben wurden. Die untersuchten 999 Patienten wurden, abhängig vom Grad der Lebeschädigung, in vier verschiedene Gruppen eingeteilt.

In dieser Studie, die erstmalig eine Graduierung des akuten Leberschadens bei postoperativen herzchirurgischen Patienten einführt, konnten einige neue Erkenntnisse gewonnen werden. So ist die Inzidenz eines akuten Leberschadens am Universitätsklinikum nach herzchirurgischen Eingriffen – gemessen am Schweregrad der behandelten Erkrankungen – mit insgesamt 4,9% gering. Des Weiteren sind weibliches Geschlecht (OR 3,65 [1,12-1189]), eine vorbestehende Lebererkrankung (OR 7,41 [1,17-46,79]), Aortenklappeninsuffizienz (OR 3,37 [1,08-10,48]), Trikuspidalklappeninsuffizienz (OR 6,33 [2,05-19,52]) und eine vorbestehende Niereninsuffizienz (OR 4,23 [1,38- 12,99]) unabhängige Prädiktoren eines akuten Leberschadens. Zudem sind alle Schweregrade des akuten Leberschadens mit Tod im Krankenhaus und der Krankenhausverweildauer

assoziiert. Als unabhängige Prädiktoren des Krankenhausüberlebens zeigten sich aber nur eine vorbestehende Lebererkrankung und ein dialysepflichtiges akuten Nierenversagen.

Die Ergebnisse dieser Studie

Zusammenfassend konnte diese Studie also die Epidemiologie der sekundären hepatischen Dysfunktion nach Herzchirurgie beleuchten und schlägt eine Graduierung des Leberschadens vor, der prognostisch bedeutsam ist. Da Herzchirurgie und v.a. die Bypasschirurgie fast immer als Rescuetherapie *quo ad vitam* nach erfolglosen konservativen/interventionellen Maßnahmen durchgeführt werden, ist allerdings fraglich, ob eine präoperative Risikoeinschätzung bzgl. eines ALI die Entscheidung für eine herzchirurgische Operation verändern würde.

Literaturverzeichnis:

- [1] W. Bernal, W. M. Lee, J. Wendon, F. S. Larsen, and R. Williams, "Acute liver failure: A curable disease by 2024?," *J. Hepatol.*, vol. 62, no. S1, pp. S112–S120, 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.016.
- [2] C. P. Guidelines, "EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure," *J. Hepatol.*, vol. 66, no. 5, pp. 1047–1081, 2017, doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.
- [3] D. C. Trey C, "The management of fulminant hepatic failure," *Prog. Liver Dis.*, pp. 282–298, 1970.
- [4] A. Canbay, F. Tacke, J. Hadem, C. Trautwein, G. Gerken, and M. P. Manns, "Übersichtsarbeit - Akutes Leberversagen," *Deutsches Arzteblatt*, vol. 108, no. 42, pp. 714–720, 21-Oct-2011, doi: 10.3238/arztebl.2011.0714.
- [5] J. Polson and W. M. Lee, "AASLD position paper: The management of acute liver failure," *Hepatology*, vol. 41, no. 5, pp. 1179–1197, May 2005, doi: 10.1002/hep.20703.
- [6] M. Farag, G. Veres, G. Szabó, A. Ruhparwar, M. Karck, and R. Arif, "Hyperbilirubinaemia after cardiac surgery: the point of no return," *ESC Hear. Fail.*, vol. 6, no. 4, pp. 694–700, 2019, doi: 10.1002/ehf2.12447.
- [7] N. Weiler, A. Schlotmann, A. A. Schnitzbauer, S. Zeuzem, and M. Welker, "Epidemiologie des akuten Leberversagens," vol. 117, pp. 43–51, 2020, doi:

- 10.3238/arztebl.2020.0043.
- [8] C. Trey *et al.*, “Fulminant hepatic failure, Presumable Contribution of Halothane,” *N. Engl. J. Med.*, 1968.
- [9] H. L. Tillmann *et al.*, “Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience,” *J. Viral Hepat.*, vol. 13, no. 4, pp. 256–263, 2006, doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00695.x.
- [10] B. Jäger *et al.*, “Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis,” *Hepatology*, vol. 56, no. 6, pp. 2297–2304, Dec. 2012, doi: 10.1002/hep.25896.
- [11] J. Hadem *et al.*, “Etiologies and Outcomes of Acute Liver Failure in Germany,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 10, no. 6, pp. 664–669, 2012, doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.016.
- [12] J. E. Naschitz, G. Slobodin, R. J. Lewis, E. Zuckerman, and D. Yeshurun, “Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart,” *Am. Heart J.*, vol. 140, no. 1, pp. 111–120, Jul. 2000, doi: 10.1067/mhj.2000.107177.
- [13] B. Vollmar and M. D. Menger, “The hepatic microcirculation: Mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair,” *Physiological Reviews*, vol. 89, no. 4. American Physiological Society, pp. 1269–1339, Oct-2009, doi: 10.1152/physrev.00027.2008.
- [14] J. Henrion, M. Schapira, R. Luwaert, L. Colin, A. Delannoy, and F. R. Heller, “Hypoxic Hepatitis,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 82, no. 6, pp. 392–406, Nov. 2003, doi: 10.1097/01.md.0000101573.54295.bd.
- [15] J. Henrion, O. Descamps, R. Luwaert, M. Schapira, A. Parfonry, and F. Heller, “Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow,” *J. Hepatol.*, vol. 21, no. 5, pp. 696–703, Jan. 1994, doi: 10.1016/S0168-8278(94)80226-2.
- [16] L. P. Bechmann *et al.*, “Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury,” *J. Hepatol.*, vol. 53, no. 4, pp. 639–647, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.029.
- [17] C. Jochum *et al.*, “Hepatitis B-associated acute liver failure: Immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae,” *Digestion*, vol. 80, no. 4, pp. 235–240, Dec. 2009, doi: 10.1159/000236009.
- [18] F. Tacke, T. Luedde, and C. Trautwein, “Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury,” *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, vol. 36, no. 1. Springer, pp. 4–12, 04-Feb-2009, doi: 10.1007/s12016-008-8091-0.
- [19] W. Bernal, C. Hall, C. J. Karvellas, G. Auzinger, E. Sizer, and J. Wendon, “Arterial

- ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure," *Hepatology*, vol. 46, no. 6, pp. 1844–1852, Dec. 2007, doi: 10.1002/hep.21838.
- [20] A. Iorga, L. Dara, and N. Kaplowitz, "Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. - PubMed - NCBI," *Int. J. Mol. Sci.*, 2017.
- [21] N. Kaplowitz, "Idiosyncratic drug hepatotoxicity," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 4, no. 6. Nature Publishing Group, pp. 489–499, Jun-2005, doi: 10.1038/nrd1750.
- [22] C. Bunchorntavakul and K. R. Reddy, "Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure," *Clinics in Liver Disease*, vol. 22, no. 2. W.B. Saunders, pp. 325–346, 01-May-2018, doi: 10.1016/j.cld.2018.01.007.
- [23] G. Ostapowicz *et al.*, "Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States," *Ann. Intern. Med.*, vol. 137, no. 12, pp. 947–954, Dec. 2002, doi: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007.
- [24] L. E. Schmidt and K. Dalhoff, "Concomitant overdosing of other drugs in patients with paracetamol poisoning," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 53, no. 5, pp. 535–541, May 2002, doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01564.x.
- [25] R. C. Dart and E. Bailey, "Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure?," *Pharmacotherapy*, vol. 27, no. 9 I, pp. 1219–1230, Sep. 2007, doi: 10.1592/phco.27.9.1219.
- [26] J. Hadem and A. Schneider, "Praxis der Hepatologie," *Prax. der Hepatol.*, 2016, doi: 10.1007/978-3-642-41620-0.
- [27] W. Bernal, G. Auzinger, A. Dhawan, and J. Wendon, "Acute liver failure," in *The Lancet*, 2010, vol. 376, no. 9736, pp. 190–201, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7.
- [28] P. Manka, J. Verheyen, G. Gerken, and A. Canbay, "Liver failure due to acute viral hepatitis (A-E)," *Visceral Medicine*, vol. 32, no. 2. S. Karger AG, pp. 80–85, 01-Apr-2016, doi: 10.1159/000444915.
- [29] K. Yamamoto *et al.*, "Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation," *Hepatol. Res.*, vol. 43, no. 6, pp. 630–638, Jun. 2013, doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01109.x.
- [30] L. Lin, D. Wang, N. Ding, and C. Zheng, "Hepatic Manifestations in Wilson's Disease: Report of 110 Cases.," *Hepatogastroenterology.*, vol. 62, no. 139, pp. 657–60, May 2015.
- [31] R. Taubert, E. Jäckel, and M. P. Manns, "Autoimmune Hepatitis," in *Praxis der*

- Hepatology*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016, pp. 89–94.
- [32] K. Rifai, “Morbus Wilson,” in *Praxis der Hepatologie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016, pp. 139–142.
- [33] F. S. Larsen *et al.*, “High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial,” *J. Hepatol.*, vol. 64, no. 1, pp. 69–78, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.018.
- [34] K. J. Simpson *et al.*, “The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: Comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies,” *Liver Transplant.*, vol. 15, no. 6, pp. 600–609, Jun. 2009, doi: 10.1002/lt.21681.
- [35] J. Hadem *et al.*, “Prognostic Implications of Lactate, Bilirubin, and Etiology in German Patients With Acute Liver Failure,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 6, no. 3, pp. 339–345, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.039.
- [36] T. Horvatits, A. Drolz, M. Trauner, and V. Fuhrmann, “Liver Injury and Failure in Critical Illness,” *Hepatology*, vol. 70, no. 6, pp. 2204–2215, 2019, doi: 10.1002/hep.30824.
- [37] L. Kramer, B. Jordan, W. Druml, P. Bauer, and P. G. H. Metnitz, “Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—A prospective multicenter study,” *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 4, pp. 1099–e7, Apr. 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0.
- [38] M. W. Whitehead, N. D. Hawkes, I. Hainsworth, and J. G. C. Kingham, “A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin,” *Gut*, vol. 45, no. 1, pp. 129–133, Jul. 1999, doi: 10.1136/gut.45.1.129.
- [39] D. Mesotten, J. Wauters, G. Van den Berghe, P. J. Wouters, I. Milants, and A. Wilmer, “The Effect of Strict Blood Glucose Control on Biliary Sludge and Cholestasis in Critically Ill Patients,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 7, pp. 2345–2352, Jul. 2009, doi: 10.1210/jc.2008-2579.
- [40] A. Drolz *et al.*, “Outcome and features of acute kidney injury complicating hypoxic hepatitis at the medical intensive care unit,” *Ann. Intensive Care*, vol. 6, no. 1, p. 61, Dec. 2016, doi: 10.1186/s13613-016-0162-4.
- [41] V. Fuhrmann *et al.*, “Hypoxic hepatitis: Underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients,” *Intensive Care Med.*, vol. 35, no. 8, pp. 1397–1405, Aug. 2009, doi: 10.1007/s00134-009-1508-2.
- [42] M. Trauner, P. J. Meier, and J. L. Boyer, “Mechanisms of disease: Molecular pathogenesis of cholestasis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 339, no. 17, Massachusetts Medical Society, pp. 1217–1227, 22-Oct-1998, doi:

- 10.1056/NEJM199810223391707.
- [43] L. Kramer, B. Jordan, W. Druml, P. Bauer, and P. G. H. Metnitz, "Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—A prospective multicenter study," *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 4, pp. 1099-e7, Apr. 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0.
- [44] M. Trauner, P. Fickert, and R. E. Stauber, "Inflammation-induced cholestasis," *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, vol. 14, no. 10. Blackwell Publishing, pp. 946–959, 01-Oct-1999, doi: 10.1046/j.1440-1746.1999.01982.x.
- [45] A. Geier, P. Fickert, and M. Trauner, "Mechanisms of disease: Mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis," *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, vol. 3, no. 10. Nature Publishing Group, pp. 574–585, Oct-2006, doi: 10.1038/ncpgasthep0602.
- [46] M. P. Casaer *et al.*, "Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults," *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 6, pp. 506–517, Aug. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1102662.
- [47] M. H. Nathanson and J. L. Boyer, "Mechanisms and regulation of bile secretion," *Hepatology*, vol. 14, no. 3, pp. 551–566, Sep. 1991, doi: 10.1002/hep.1840140324.
- [48] T. Horvatits *et al.*, "Circulating bile acids predict outcome in critically ill patients," *Ann. Intensive Care*, vol. 7, no. 1, pp. 1–10, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13613-017-0272-7.
- [49] P. Ruemmele, F. Hofstaedter, and C. M. Gelbmann, "Secondary sclerosing cholangitis," *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 6, no. 5, pp. 287–295, 2009, doi: 10.1038/nrgastro.2009.46.
- [50] L. Kramer, B. Jordan, W. Druml, P. Bauer, and P. G. H. Metnitz, "Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—A prospective multicenter study," *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 4, pp. 1099-e7, Apr. 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0.
- [51] T. Horvatits, A. Drolz, M. Trauner, and V. Fuhrmann, "Liver Injury and Failure in Critical Illness," *Hepatology*, vol. 70, no. 6, pp. 2204–2215, Dec. 2019, doi: 10.1002/hep.30824.
- [52] R. Birrer, Y. Takuda, and T. Takara, "Hypoxic hepatopathy: Pathophysiology and prognosis," *Intern. Med.*, vol. 46, no. 14, pp. 1063–1070, Jul. 2007, doi: 10.2169/internalmedicine.46.0059.
- [53] H. Kulaksiz, D. Heuberger, S. Engler, and A. Stiehl, "Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock," *Endoscopy*, vol. 40, no. 3, pp. 214–218, Mar. 2008, doi: 10.1055/s-2007-967024.

- [54] T. Baehner *et al.*, “Kardiopulmonaler bypass in der herzchirurgie,” *Anaesthesist*, vol. 61, no. 10, pp. 846–856, 2012, doi: 10.1007/s00101-012-2050-0.
- [55] R. Kopp, D. Henzler, R. Dembinski, and R. Kuhlen, “Extrakorporale membran-oxygenierung beim akuten lungenversagen,” *Anaesthesist*, vol. 53, no. 2, pp. 168–174, Feb. 2004, doi: 10.1007/s00101-003-0643-3.
- [56] W. C. Hsieh, P. C. Chen, F. C. Corciova, and G. Tinica, “Liver dysfunction as an important predicting risk factor in patients undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis,” *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 8, no. 11, pp. 20712–20721, 2015.
- [57] M. Plauth *et al.*, “ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease,” *Clin. Nutr.*, vol. 38, no. 2, pp. 485–521, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
- [58] W. Bernal *et al.*, “Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients,” *J. Hepatol.*, vol. 59, no. 1, pp. 74–80, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.010.
- [59] J. Neuberger *et al.*, “Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK,” *Gut*, vol. 57, no. 2, pp. 252–257, Feb. 2008, doi: 10.1136/gut.2007.131730.
- [60] W. Bernal and J. Wendon, “Acute Liver Failure,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 26, pp. 2525–2534, Dec. 2013, doi: 10.1056/NEJMra1208937.
- [61] A. T. Blei, P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen, R. Tarter, and K. Weissenborn, “Hepatic encephalopathy - Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998,” *Hepatology*, vol. 35, no. 3, pp. 716–721, 2002, doi: 10.1053/jhep.2002.31250.
- [62] J. B. Rubin, B. Hameed, M. Gottfried, W. M. Lee, and M. Sarkar, “Acetaminophen-induced Acute Liver Failure Is More Common and More Severe in Women,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 16, no. 6, pp. 936–946, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.042.
- [63] I. H. Kim, T. Kisseleva, and D. A. Brenner, “Aging and liver disease,” *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 31, no. 3, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 184–191, 27-May-2015, doi: 10.1097/MOG.000000000000176.
- [64] L. Elkrief, P. E. Rautou, S. Sarin, D. Valla, V. Paradis, and R. Moreau, “Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management,” *Liver International*, vol. 36, no. 7, Blackwell Publishing Ltd, pp. 936–948, 01-Jul-2016, doi: 10.1111/liv.13115.
- [65] W. G. Lee, C. I. Wells, J. L. McCall, R. Murphy, and L. D. Plank, “Prevalence of

- diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis,” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 35, no. 6. John Wiley and Sons Ltd, 01-Sep-2019, doi: 10.1002/dmrr.3157.
- [66] A. Xanthopoulos, R. C. Starling, T. Kitai, and F. Triposkiadis, “Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions,” *JACC: Heart Failure*, vol. 7, no. 2. Elsevier Inc., pp. 87–97, 01-Feb-2019, doi: 10.1016/j.jchf.2018.10.007.
- [67] A. Gottlieb *et al.*, “How to Define Acute Liver Failure Patients with Pre-Existing Liver Disease without Signs of Cirrhosis,” *Dig. Dis.*, vol. 37, no. 2, pp. 147–154, 2019, doi: 10.1159/000492869.
- [68] K. Wallwork, J. M. Ali, Y. Abu-Omar, and R. De Silva, “Does liver cirrhosis lead to inferior outcomes following cardiac surgery?,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 28, no. 1, pp. 102–107, 2019, doi: 10.1093/icvts/ivy221.
- [69] C. C. Schimanski *et al.*, “Phenprocoumon-induced liver disease ranges from mild acute hepatitis to (sub-) acute liver failure,” *J. Hepatol.*, vol. 41, no. 1, pp. 67–74, 2004, doi: 10.1016/j.jhep.2004.03.010.
- [70] H. Baraki, S. Saito, A. Al Ahmad, B. Fleischer, A. Haverich, and I. Kutschka, “Beating Heart Versus Arrested Heart Isolated Tricuspid Valve Surgery,” *Int. Heart J.*, vol. 56, no. 4, pp. 400–407, Jul. 2015, doi: 10.1536/ihj.14-423.
- [71] M. R. Johnson, “Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: Are we any closer to understanding the enigma?,” *Critical Care Medicine*, vol. 27, no. 6. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1048–1050, 1999, doi: 10.1097/00003246-199906000-00008.
- [72] R. F. Raper, G. Cameron, D. Walker, and C. Jane Bowey, “Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass,” *Crit. Care Med.*, vol. 25, no. 1, pp. 46–51, Jan. 1997, doi: 10.1097/00003246-199701000-00011.
- [73] I. Kutschka, J. Skorpil, A. El Essawi, T. Hajek, and W. Harringer, “Beneficial effects of modern perfusion concepts in aortic valve and aortic root surgery,” *Perfusion*, vol. 24, no. 1, pp. 37–44, 2009, doi: 10.1177/0267659109106727.
- [74] A. Knoll and K. De Gonzalez, “Heart Disease and the Liver Pathologic Evaluation,” vol. 46, pp. 421–435, 2017.
- [75] F. Morello *et al.*, “Plasma Lactate Dehydrogenase Levels Predict Mortality in Acute Aortic Syndromes,” *Med. (United States)*, vol. 95, no. 6, pp. 1–7, 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000002776.
- [76] M. M. Hoepfer *et al.*, “Extracorporeal membrane oxygenation instead of invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome,” *Intensive Care Med.*, vol. 39, no. 11, pp. 2056–2057, 2013, doi: 10.1007/s00134-

013-3052-3.

- [77] O. Sommerfeld *et al.*, “Association between high dose catecholamine support and liver dysfunction following cardiac surgery,” *J. Card. Surg.*, p. jocs.14555, Apr. 2020, doi: 10.1111/jocs.14555.
- [78] A. Schoe, F. Bakhshi-Raiez, N. De Keizer, J. T. Van Dissel, and E. De Jonge, “Mortality prediction by SOFA score in ICU-patients after cardiac surgery; Comparison with traditional prognostic-models,” *BMC Anesthesiol.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1186/s12871-020-00975-2.
- [79] J. Hadem *et al.*, “Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: Retrospective observational single-centre study of 23 patients,” *BMC Anesthesiol.*, vol. 14, 2014, doi: 10.1186/1471-2253-14-24.
- [80] S. Saha, H. Baraki, I. Kutschka, and J. Hadem, “Predictive value of ScvO₂ monitoring for pericardial tamponade after cardiac surgery,” *Herz*, vol. 44, no. 1, pp. 76–81, 2019, doi: 10.1007/s00059-017-4629-3.
- [81] K. R. Walley, “Use of central venous oxygen saturation to guide therapy,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 184, no. 5, pp. 514–520, 2011, doi: 10.1164/rccm.201010-1584CI.
- [82] S. Lambden, P. F. Laterre, M. M. Levy, and B. Francois, “The SOFA score - Development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials,” *Critical Care*, vol. 23, no. 1. BioMed Central Ltd., 27-Nov-2019, doi: 10.1186/s13054-019-2663-7.
- [83] J. L. Vincent *et al.*, “Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on ‘sepsis-related problems’ of the European Society of Intensive Care Medicine.,” *Crit. Care Med.*, vol. 26, no. 11, pp. 1793–800, Nov. 1998.
- [84] M. K. Toker, A. Gülleroğlu, A. G. Karabay, İ. G. Biçer, and Y. Demiraran, “SAPS III or APACHE IV: Which score to choose for acute trauma patients in intensive care unit?,” *Ulus. Travma ve Acil Cerrahi Derg.*, vol. 25, no. 3, pp. 247–252, May 2019, doi: 10.5505/tjtes.2018.22866.
- [85] J. R. Gall, S. Lemeshow, and F. Saulnier, “A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 270, no. 24, pp. 2957–2963, Dec. 1993, doi: 10.1001/jama.1993.03510240069035.
- [86] Weltärztebund, “WMA Deklaration von Helsinki -Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen,” *WMA-Generalversammlung*, vol. 35, no.

- 53, pp. 1–10, 2013, doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- [87] S. Saha *et al.*, “Complex Valve Surgery in Elderly Patients: Increasingly Necessary and Surprisingly Feasible,” *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 68, no. 2, pp. 107–113, 2020, doi: 10.1055/s-0038-1670663.
- [88] E. Iesu *et al.*, “Acute liver dysfunction after cardiac arrest,” *PLoS One*, vol. 13, no. 11, p. e0206655, Nov. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0206655.
- [89] V. Fuhrmann *et al.*, “Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit,” *Intensive Care Med.*, vol. 37, no. 8, pp. 1302–1310, 2011, doi: 10.1007/s00134-011-2248-7.
- [90] A. Michalopoulos, P. Alivizatos, and S. Geroulanos, “Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences,” *Hepatogastroenterology.*, vol. 44, no. 15, pp. 779–83, May 1997.
- [91] P. Sharma, C. Ananthanarayanan, N. Vaidhya, A. Malhotra, K. Shah, and R. Sharma, “Hyperbilirubinemia after cardiac surgery: An observational study,” *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, vol. 23, no. 9, pp. 1039–1043, 2015, doi: 10.1177/0218492315607149.
- [92] S. Fuchs, “Ischemic hepatitis: Clinical and laboratory observations of 34 patients,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 26, no. 3, pp. 183–186, 1998, doi: 10.1097/00004836-199804000-00007.
- [93] L. J. Miller BE, “The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 11, no. June, p. 20120601, 1997.
- [94] A. S. Kristof and S. Magder, “Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass,” *Crit. Care Med.*, vol. 27, no. 6, pp. 1121–1127, 1999, doi: 10.1097/00003246-199906000-00033.
- [95] K. J. Tuman, R. J. McCarthy, C. J. O’Connor, W. E. Holm, and A. D. Ivankovich, “Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass,” *Anesth. Analg.*, vol. 80, no. 3, pp. 473–479, 1995, doi: 10.1097/00000539-199503000-00007.
- [96] C. Sponholz, C. Schelenz, K. Reinhart, U. Schirmer, and S. N. Stehr, “Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany - Results from a postal survey,” *PLoS One*, vol. 9, no. 8, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0103996.
- [97] M. B. Fowler *et al.*, “Dobutamine and dopamine after cardiac surgery: greater augmentation of myocardial blood flow with dobutamine,” *Circulation*, vol. 70, no. 3 Pt 2, pp. I103-11, Sep. 1984.
- [98] A. Nygren, A. Thorén, and S. E. Ricksten, “Norepinephrine and intestinal mucosal perfusion in vasodilatory shock after cardiac surgery,” *Shock*, vol. 28, no. 5, pp.

- 536–543, 2007, doi: 10.1097/shk.0b013e318063e71f.
- [99] A. O’Riordan *et al.*, “Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 26, no. 11, pp. 3501–3508, 2011, doi: 10.1093/ndt/gfr050.
- [100] R. Moreau *et al.*, “Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis,” *Gastroenterology*, vol. 144, no. 7, pp. 1426–1437.e9, Jun. 2013, doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [101] K. Staufer *et al.*, “Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients—outcome and clinical implications,” *Liver Int.*, vol. 37, no. 6, pp. 843–850, Jun. 2017, doi: 10.1111/liv.13389.
- [102] J. Hadem, J. T. Kielstein, M. P. Manns, P. Kümpers, and A. Lukasz, “Outcomes of renal dysfunction in patients with acute liver failure,” *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 7, no. 3, pp. 388–396, 2019, doi: 10.1177/2050640618817061.
- [103] J. Hadem *et al.*, “Prolonged Mechanical Ventilation after Lung Transplantation - A Single-Center Study,” *Am. J. Transplant.*, vol. 16, no. 5, pp. 1579–1587, 2016, doi: 10.1111/ajt.13632.
- [104] J. C. Lopez-Delgado *et al.*, “Influence of cirrhosis in cardiac surgery outcomes,” *World J. Hepatol.*, vol. 7, no. 5, pp. 753–760, 2015, doi: 10.4254/wjh.v7.i5.753.
- [105] A. Suman, D. S. Barnes, N. N. Zein, G. N. Levinthal, J. T. Connor, and W. D. Carey, “Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: A comparison of Child-Pugh and MELD scores,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2, no. 8, pp. 719–723, Aug. 2004, doi: 10.1016/S1542-3565(04)00296-4.
- [106] N. Hayashida *et al.*, “Clinical outcome after cardiac operations in patients with cirrhosis,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 77, no. 2, pp. 500–505, 2004, doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.06.021.
- [107] A. H. Chou *et al.*, “Long-term outcome of cardiac surgery in 1,040 liver cirrhosis patient — nationwide population-based cohort study,” *Circ. J.*, vol. 81, no. 4, pp. 476–484, 2017, doi: 10.1253/circj.CJ-16-0849.
- [108] D. M. Kaplan M, Cimen S, Kut MS, “(PDF) Cardiac operations for patients with chronic liver disease,” *Heart Surgery Forum*, 2002. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/11429338_Cardiac_operations_for_patients_with_chronic_liver_disease. [Accessed: 21-May-2020].
- [109] J. S. Raman, K. Kochi, H. Morimatsu, B. Buxton, and R. Bellomo, “Severe ischemic early liver injury after cardiac surgery,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 74, no. 5, pp. 1601–1606, Nov. 2002, doi: 10.1016/S0003-4975(02)03877-8.
- [110] N. Gitlin and K. M. Serio, “Ischemic hepatitis: widening horizons.,” *Am. J.*

- Gastroenterol.*, vol. 87, no. 7, pp. 831–836, Jul. 1992.
- [111] J. A. Cohen and M. M. Kaplan, “Left-sided heart failure presenting as hepatitis.,” *Gastroenterology*, vol. 74, no. 3, pp. 583–587, Mar. 1978.
- [112] Y. An, Y. Bin Xiao, and Q. J. Zhong, “Hyperbilirubinemia after extracorporeal circulation surgery: A recent and prospective study,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, no. 41, pp. 6722–6726, 2006, doi: 10.3748/wjg.v12.i41.6722.
- [113] P. D. Collins JD, Ferner R, Murray A, Bassendine MF, Blesovsky A, “Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery,” *Lancet*, no. May, p. 5, 1983, doi: 10.1016/s0140-6736(83)92863-5.
- [114] M. J. Wang *et al.*, “Hyperbilirubinemia after cardiac operation: Incidence, risk factors, and clinical significance,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 108, no. 3, pp. 429–436, 1994, doi: 10.1016/S0022-5223(94)70252-7.
- [115] S. Gregoretti, “Suction-induced hemolysis at various vacuum pressures: implications for intraoperative blood salvage,” *Transfusion*, vol. 36, no. 1, pp. 57–60, Jan. 1996, doi: 10.1046/j.1537-2995.1996.36196190516.x.
- [116] P. Hornick and K. Taylor, “Pulsatile and nonpulsatile perfusion: The continuing controversy,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 11, no. 3, pp. 310–315, 1997, doi: 10.1016/S1053-0770(97)90100-2.
- [117] W. W. Hampton, M. C. Townsend, W. J. Schirmer, D. M. Haybron, and D. E. Fry, “Effective Hepatic Blood Flow During Cardiopulmonary Bypass,” *Arch. Surg.*, vol. 124, no. 4, pp. 458–459, 1989, doi: 10.1001/archsurg.1989.01410040068015.
- [118] J. Vaquero *et al.*, “Infection and the progression of hepatic encephalopathy in Acute Liver Failure,” *Gastroenterology*, vol. 125, no. 3, pp. 755–764, Sep. 2003, doi: 10.1016/S0016-5085(03)01051-5.
- [119] C. G. Antoniadis, P. A. Berry, J. A. Wendon, and D. Vergani, “The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure,” *Journal of Hepatology*, vol. 49, no. 5. J Hepatol, pp. 845–861, Nov-2008, doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.009.
- [120] M. E. Astiz and E. C. Rackow, “Septic shock,” *Lancet*, vol. 351, no. 9114. Lancet Publishing Group, pp. 1501–1505, 16-May-1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)01134-9.
- [121] R. S. Hotchkiss and I. E. Karl, “The pathophysiology and treatment of sepsis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 2. N Engl J Med, pp. 138–150, 09-Jan-2003, doi: 10.1056/NEJMra021333.
- [122] S. David, M. M. Hoepfer, and J. T. Kielstein, “Plasmaaustausch im therapierefraktären septischen Schock: Vorstellung einer Add-on-

- Therapiestrategie," *Medizinische Klin. - Intensivmed. und Notfallmedizin*, vol. 112, no. 1, pp. 42–46, 2017, doi: 10.1007/s00063-015-0117-9.
- [123] R. Busund, V. Koukline, U. Utrobin, and E. Nedashkovsky, "Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomised, controlled trial," *Intensive Care Med.*, vol. 28, no. 10, pp. 1434–1439, 2002, doi: 10.1007/s00134-002-1410-7.
- [124] J. Hadem *et al.*, "Endothelial dysfunction following coronary artery bypass grafting: Influence of patient and procedural factors," *Herz*, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1007/s00059-018-4708-0.
- [125] P. Kümpers *et al.*, "Excess circulating angiotensin-2 is a strong predictor of mortality in critically ill medical patients," *Crit. Care*, vol. 12, no. 6, p. R147, Nov. 2008, doi: 10.1186/cc7130.
- [126] S. David *et al.*, "Angiotensin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis," *Crit. Care Med.*, vol. 40, no. 11, pp. 3034–3041, Nov. 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e31825fdc31.
- [127] J. Hadem *et al.*, "Angiotensin-2 in acute liver failure," *Crit. Care Med.*, vol. 40, no. 5, pp. 1499–1505, 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e318241e34e.
- [128] C. G. Koch and N. A. Nussmeier, "Gender and cardiac surgery," *Anesthesiol. Clin. North America*, vol. 21, no. 3, pp. 675–689, 2003, doi: 10.1016/S0889-8537(03)00048-8.

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Akuter Leberschaden nach herzchirurgischen Eingriffen

- eine unizentrische, retrospektive Analyse“

in der Klinik für Herz und Thoraxchirurgie mit Unterstützung durch

Herrn PD Dr. med. Johannes Hadem

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind keine Rechte Dritter verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Berlin den 10.02.2025

Maximilian Ekrod

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die
Wissenschaftsbezug hat.

Berlin, den 10.02.2025

Maximilian Ekrod

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Berlin, den 10.02.2025

Maximilian Ekrod

Kongressbeiträge

Präsentation eines Posters auf der 50. Gemeinsamen Jahrestagung der DGIIN und ÖGIAIN in Köln, 13. – 15. Juni 2018.

Titel: Acute liver injury following cardiac surgery – a single-centre retrospektive analysis