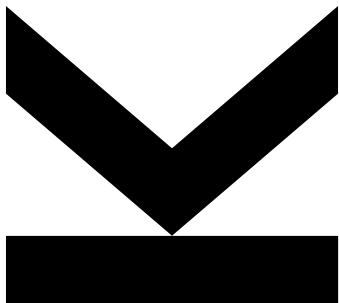


# **LÄSST DER LEBERVENENDRUCK- GRADIENT DIE INTRA- /POSTOPERATIVE MORBIDITÄT UND MORTALITÄT VORHERSAGEN?**



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

Eingereicht von  
Daniel Ziegler

Angefertigt am  
Ordensklinikum Linz –  
Barmherzige Schwestern  
– Interne 4:  
Gastroenterologie

Beurteiler / Beurteilerin  
Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Rainer Schöfl

Mitbetreuung  
FA Dr. Michael  
Weitersberger

Jänner 2022

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Masterarbeit ist mit dem elektronisch übermittelten Textdokument identisch.

Freistadt, 04.01.2022



Unterschrift

## DANKSAGUNG

Ich möchte mich besonders bei allen Menschen bedanken, die mich während meines Studiums und insbesondere während dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein herzlicher Dank gilt in diesem Zusammenhang meinen Betreuern vom Ordensklinikum Linz, Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl und Herrn FA Dr. Michael Weitersberger, sowie Frau Kornelia Söllinger.

Ich möchte meine Familie und meine Freundin für die großartige Unterstützung in den letzten Jahren ebenfalls hervorheben.

## Inhalt

1.	Abstract .....	5
1.1.	Deutsch .....	5
1.2.	English .....	6
2.	Medizinischer Hintergrund .....	8
2.1.	Aktuelle Studienlage .....	8
2.2.	Lebervenendruck und portale Hypertension .....	9
2.2.1.	Definition .....	9
2.2.1.	Ätiologie .....	9
2.2.2.	Diagnose der portalen Hypertension .....	9
2.2.3.	Durchführung der Lebervenendruckmessung .....	10
2.2.4.	Komplikationen bei erhöhtem Lebervenendruck .....	10
2.2.5.	Behandlungsmöglichkeiten von portalen Hypertension und deren Folgeerkrankungen .....	11
2.3.	Intra- und postoperative Mortalität .....	12
3.	Methodik .....	14
3.1.	Datenerhebung .....	14
3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
3.3.	Statistik .....	16
3.3.1.	Deskriptive Beschreibung .....	16
3.3.2.	Statistische Analyse .....	16
4.	Ergebnisse .....	18
4.1.	Deskriptive Analyse der Datensätze .....	18
4.2.	Statistische Analyse der Datensätze .....	26
4.2.1.	Subgruppenvergleiche und Korrelation .....	26
4.2.2.	Regressionsanalysen .....	27
4.1.	Untersuchung der Todesursache .....	28
5.	Diskussion .....	29
5.1.	Limitation .....	31
6.	Fazit .....	33
7.	Abkürzungsverzeichnis .....	34
8.	Tabellenverzeichnis .....	35
9.	Abbildungsverzeichnis .....	36
10.	Literatur .....	37

## 1. Abstract

### 1.1. Deutsch

Diese Masterarbeit beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen Lebervenendruckgradient, kurz HVPG (*hepatic venous pressure gradient*), und der 30-Tages-Morbidität und Mortalität nach Operationen. Weitere Parameter, wie der BMI, der Child-Pugh-Score, der MELD-Score, die Art der Operationen und die Steifigkeit der Leber wurden untersucht, um Einflussfaktoren auf die 30-Tages-Mortalität herauszufinden.

### Hintergrund

Diese Frage ist klinisch interessant, da die 30-Tages-Mortalität in verschiedenen Studien stark schwankt und dies in der modernen Chirurgie nicht akzeptiert werden kann. Generell unterliegen Patientinnen und Patienten mit einer Lebererkrankung und damit einem oft erhöhten HVPG einem erhöhtem Mortalitäts- und Morbiditäts-Risiko. Bei besonders stark gefährdeten Menschen sollte daher womöglich eine alternative Behandlungsstrategie erwogen werden. Das Risiko der Patientinnen und Patienten sollte im Vorhinein durch Analyse der Risikofaktoren eingeschätzt werden können. Daher ist es wichtig, möglichst genau über alle Einflüsse auf die Mortalität Bescheid zu wissen. (1–5)

### Methodik

Mittels retrospektiver Datenanalyse wurden Patientinnen und Patienten des Ordensklinikums in Linz aus den Jahren 2015-2020 ausgewertet. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten, die eine HVPG-Messung und eine anschließende Operation hatten. Der maximale Abstand zwischen HVPG-Messung und Operation wurde mit 6 Monate (180 Tage) eingegrenzt. Patientinnen und Patienten, deren Nachverfolgung nicht möglich war, bzw. deren HVPG-Messung frustran war, wurden ausgeschlossen.

Dadurch ergaben sich 132 Datensätze, die in einer Exceltabelle erfasst und danach pseudonymisiert mittels deskriptiver und statistischer Analysen bearbeitet wurden. Es wurde versucht, ein logistisches Regressionsmodell zu erstellen, mit dem sich die Mortalität vorhersagen lässt.

### Ergebnisse

In dieser Studie konnte kein Effekt des Lebervenendrucks auf die postoperative 30-Tages-Mortalität gefunden werden. Im Subgruppenvergleich wurden lediglich 2 Parameter als signifikant errechnet (Lebersteifigkeit und die Durchführung einer Biopsie). In der deskriptiven Beschreibung der Patientinnen und Patienten konnten immer nur kleinere Abweichungen zwischen Überlebenden und Verstorbenen aufgezeigt werden.

Die logistischen Regressionsanalysen waren nicht in der Lage, ein stabiles Modell zu erstellen, mit dem eine Überlebensprognose errechnet werden konnte.

## **Fazit**

Diese Masterarbeit konnte keinen Zusammenhang zwischen Lebervenendruckgradient und 30-Tages-Mortalität finden. Es werden größere und prospektive Studiendesigns empfohlen.

Es sollte in Zukunft bei weiteren Studien darauf geachtet werden, dass die Grunderkrankung in die Betrachtung mit einfließt und einen *intention to treat* Ansatz wählen. Die Grunderkrankungen könnten einen Einfluss auf die Lebenserwartung und den Therapieerfolg haben.

Eine mögliche Ursache, dass kein Zusammenhang gefunden werden konnte, ist ein Selektionsbias in dieser Studie. In der Literatur ist ein Zusammenhang zwischen HVPG und postoperativer Mortalität bereits beschrieben. Daher wurden im Ordensklinikum Linz besonders gefährdete Patientinnen und Patienten mit alternativen Therapien behandelt. In Zukunft müsste man also von einem *intention to treat* Modell ausgehen, um auch diese Patientinnen und Patienten zu erfassen. Dass in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen HVPG und operativer Mortalität besteht, spricht daher für ein funktionierendes System im Ordensklinikum Linz, bei dem die Patientinnen und Patienten sehr sorgfältig für die Therapieoptionen ausgewählt werden. (5–7)

## **1.2. English**

This master thesis investigates the relationship between the hepatovenous pressure gradient and the postoperative mortality within 30 days. Further parameters like the body-mass-index, Child-Pugh-Score, MELD-Score, creatinine and the type of operations were gathered and reviewed for their impact on mortality.

## **Background**

The mortality rates in various studies underlie variation quite heavily. This fluctuation is not acceptable in modern surgery. In general, patients with liver diseases have higher mortality and morbidity risks and usually an increased hepatovenous pressure gradient. For patients at particularly high risk, an alternative treatment strategy should be considered. The risk of patients undergoing surgery ought to be assessed in advance by analysing the risk factors and scores like Child-Pugh or MELD. Therefore, it is important to be informed as precisely as possible about the influences on mortality. (1–5)

## **Methods**

All data was gathered in the Ordensklinikum Linz and analysed in a retrospective study design. All patients with a measurement of the hepatovenous pressure gradient and a following surgery between 2015-2020 got included. The maximum period between the measurement and the operation was defined as 180 days (6 months). Patients whose tracking was not possible in this particular time period or whose measurement was unsuccessful, were excluded from the study.

This resulted in 132 data sets, which were collected in an Excel spreadsheet and then processed pseudonymously using descriptive and statistical analyses. Subsequently, a logistic regression model was created to predict the mortality risk.

## **Results**

In this master thesis no correlation between the hepatovenous pressure gradient and the postoperative mortality was found. In the subgroup comparison, only 2 parameters were calculated to be significant (liver stiffness and the performance of a biopsy). The difference between survivors and deceased in the descriptive analysis was mostly marginal.

The logistic regression analyses were unable to generate a stable model that could be used to calculate survival prediction.

## **Conclusion**

This master thesis was not able to detect an association between hepatovenous pressure gradient and the 30 days mortality. The sample size was probably insufficient to recognise any correlations. Therefore, larger and prospective studies are suggested.

Future studies should take care to include the basic disease in the observation. This could have a major impact on prognosis and therapy.

The outcome of this study is affected by a selection bias. It is already known that an elevated hepatovenous pressure gradient relates to higher mortality risks. Therefore, high risk patients were treated with non-operative therapy to reduce mortality. In the future it is suggested to work with an intention-to-treat model.

## 2. Medizinischer Hintergrund

### 2.1. Aktuelle Studienlage

Viele Menschen sind von Erkrankungen der Leber betroffen und ihre Anzahl nimmt stetig zu. Patientinnen und Patienten mit Lebererkrankungen leiden oft an einem erhöhtem Lebervenendruck und benötigen häufig Operationen. Dadurch wird es immer wichtiger, Risikofaktoren vor Operationen zu eliminieren, beziehungsweise die Indikation der Operation genau zu stellen. Vor allem, weil Patientinnen und Patienten mit Vorerkrankungen, wie einer Leberzirrhose, ein deutlich erhöhtes Risiko auf Komplikationen nach Operationen aufweisen. Generell sollte bei Menschen mit dekompensierter Zirrhose sehr vorsichtig vorgegangen werden. (3, 8, 9)

Operationen, beziehungsweise die Anästhesie bei Operationen, können bei leberkranken Menschen zur Dekompensation mit hepatischer Enzephalopathie und postoperativem Delir, Verschlechterung von Aszites, Koagulopathie und Malnutrition einhergehen. Davon betroffene Patientinnen und Patienten müssen mit mehr Komplikationen, deutlich verlängerter Regeneration oder aufwändigeren Operationen leben. Die Folgen davon sind durchschnittlich längere Krankenhausaufenthalte und ein höheres Risiko auf einer Intensivstation zu landen. Dabei steigen auch die Kosten und der Aufwand für das Gesundheitssystem deutlich. (3, 5)

Der MELD-Score ist eine gute Möglichkeit, um das Risiko vor Operationen abzuschätzen. Studien zufolge erhöht ein zusätzlicher Punkt im MELD-Score das Risiko innerhalb von 30 Tagen nach einer Operation zu versterben um 2% - 15%. Auch der präoperative Albuminwert scheint in Kombination mit dem MELD-Score besonders zur Risikoabschätzung geeignet zu sein. Weitere gute Parameter sind das Alter und der ASA-Score. Je nach Studie und Operation ist der Child-Pugh-Score auch ein guter Vorhersageparameter, um das Risiko abzuschätzen. Studien dazu kommen aber auf unterschiedliche Ergebnisse. Vor allem bei Patientinnen und Patienten mit einer Leberzirrhose könnte der MELD-Score gegenüber dem Child-Pugh-Score überlegen sein. (1, 4, 8–13)

Inwieweit der Lebervenendruck die 30-Tages-Mortalität beeinflusst, wurde noch weniger gut erforscht. Einige Studien haben zwar das Vorhandensein vor klinisch signifikanter portaler Hypertension mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko in Verbindung gebracht, der HVPG wurde aber dabei nur durch indirekte Zeichen (hepatische Enzephalopathie, gastroösophageale Blutungen, Aszites, renale Insuffizienz, etc.) abgeschätzt. Die Studie von Reverter et al. 2019 hat den Lebervenendruck gemessen und konnte einen Zusammenhang zwischen Höhe des HVPG und der postoperativen Mortalität finden. Ein Lebervenendruck von > 16mmHg und insbesondere > 20mmHg schien ein besonderes hohes Risiko zu sein. Vor einem elektiven Eingriff sollte ein hoher HVPG, wenn möglich, behandelt werden, beziehungsweise eine alternative Behandlungsstrategie evaluiert werden. (5, 6)

## 2.2. Lebervenendruck und portale Hypertension

### 2.2.1. Definition

Der Lebervenendruck definiert sich als Druckunterschied zwischen Pfortader und Lebervenen. Er kann nur invasiv, mittels Lebervenenkatheter, gemessen werden. Der Lebervenendruck wird auch HVPG (*hepatovenous pressure gradient*) genannt und in mmHg angegeben. Grundsätzlich sollte dieser Druck bei gesunden Menschen  $\leq 5$  mmHg sein. Bei einer Druckdifferenz  $\geq 10$  mmHg wird von einer klinisch signifikanten portalen Hypertension gesprochen. Eine subklinische portale Hypertension definiert sich zwischen 5 mmHg und 10 mmHg. (2, 14, 15)

Der HVPG errechnet sich als Differenz von WHVP (*wedged hepatic vein pressure*) und FHVP (*free hepatic vein pressure*). Es werden drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert errechnet. Es muss beachtet werden, dass der WHVP keine direkte Messung des Druckes in der Pfortader darstellt und es sich nur um eine Annäherung handelt. (15, 16)

### 2.2.1. Ätiologie

Eine Erhöhung des Lebervenendrucks kann prähepatische, intrahepatische oder posthepatische Ursachen haben.

Am wichtigsten, mit über 90% der Fälle, ist der intrahepatische Block, der wiederum in präsinusoidal, sinusoidal und postsinusoidal gegliedert werden kann. Beispiele für präsinusoidale Ursachen sind die Bilharziose (Schistosomiasis) in afrikanischen Ländern und Lebermetastasen. Die Leberzirrhose ist eine sinusoidale und eine venookklusive Erkrankung (VOD) eine postsinusoidale Ätiologie. (15)

Die Pfortaderthrombose ist eine prähepatische und das Budd-Chiari-Syndrom eine posthepatische Erhöhung des Lebervenendrucks. Auch kardiale oder pulmonale Erkrankungen mit einem Flüssigkeitsrückstau in die Leber können den Lebervenendruck beeinflussen. (15)

### 2.2.2. Diagnose der portalen Hypertension

Die Diagnose einer portalen Hypertension wird mittels indirekter Messung des Lebervenendrucks mithilfe eines Lebervenenkatheters in den dafür spezialisierten Kliniken gestellt. Hinweise für das Vorhandensein einer klinisch signifikanten portalen Hypertension ergeben sich durch dafür kausale Vorerkrankungen (wie eine Leberzirrhose oder eine Pfortaderthrombose) oder den Nachweis von Folgeerkrankungen. Folgende Symptome und Parameter können auf eine portale Hypertension hinweisen: Splenomegalie, Aszites (Nachweis klinisch-physikalisch oder mit Sonographie), portokavale Kollateralen (wie Caput Medusae und Ösophagusvarizen), portal-hypertensive Gastropathie, niedrige Thrombozytenanzahl ( $< 150$  G/l), und eine hohe Lebersteifigkeit (mit mehr als 15kPa). (2, 15, 17)

### 2.2.3. Durchführung der Lebervenendruckmessung

Die Lebervenendruckmessung erfolgt invasiv mittels Lebervenenkatheter. Dazu wird ultraschallgezielt bevorzugt die rechte Jugularvene punktiert und der Katheter mittels Seldinger-Technik eingeführt. Der Katheter wird bis in die Lebervene geleitet. Danach wird der freie (FHVP) und der gestaute (WHVP) Lebervenendruck gemessen. Das Stauen geschieht mithilfe eines Ballons in der mittleren oder rechten Lebervene. Durch das Injizieren von Kontrastmittel und dem Auswerten einer Druckkurve wird die korrekte Lage des Katheters evaluiert. Die Differenz zwischen dem gestauten und dem freien Lebervenendruck ergibt den HVPG. Zur Sicherheit wird mehrfach (meist 3-mal) gemessen und der Mittelwert errechnet. (2, 6, 17, 18)

Die oben beschriebene Messung ist, wenn richtig ausgeführt, sehr exakt reproduzierbar. Allerdings kann der HVPG nicht als Verlaufsparameter verwendet werden, da die Messung zu aufwändig ist. Auch wenn es sich nur um einen kleinen Eingriff handelt, kann ein Infektionsrisiko nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Außerdem erfolgt die Messung nur in wenigen spezialisierten Zentren mit dafür geschultem Personal und ist daher relativ personal- und kostenintensiv. (17)

Eine Alternative zur Lebervenendruckmessung ist ein regelmäßiges Screening mittels Endoskopie, um Varizen frühzeitig zu entdecken. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Thrombozyten, der Durchmesser der Milz und die Lebersteifigkeit (mittels Elastographie) in Zukunft noch häufiger verwendet werden könnten, um das Risiko von erhöhtem Lebervenendruck abzuschätzen. Besonders eine Kombination dieser Untersuchungen kann mit hoher Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein von klinisch signifikanter portaler Hypertension vorhersagen. Weiters können diese nicht invasiven Methoden zur Verlaufsdokumentation herangezogen werden. Ein Ersatz für die Messung des HVPGs sind die Alternativen momentan noch nicht. Sie können mit vergleichsweise wenig Expertise, Zeitaufwand und technischer Ausrüstung verwendet werden. (17, 19, 20)

### 2.2.4. Komplikationen bei erhöhtem Lebervenendruck

Es gibt eine große Anzahl an Komplikationen bei Vorhandensein eines hohen Lebervenendrucks. Es können Ösophagus- und Fundusvarizen, selten Varizen im restlichen Magen, Duodenum, Dünnd- oder Dickdarm entstehen, da sich Kollateralkreisläufe aufgrund des unphysiologischen Drucks bilden. Varizen neigen zu Blutungen. Diese Blutungen sind oftmals schwer beherrschbar und für etliche Todesfälle bei Menschen mit Lebererkrankungen verantwortlich. Trotz großer Fortschritte in der Behandlung und Forschung, sowie regelmäßiger Verlaufskontrollen versterben bis zu 20% aller Betroffenen an Varizenblutungen. Menschen mit einer Varizenblutungen in der Vorgeschichte neigen trotz optimaler Behandlung zu häufigen Rezidivblutungen. Es ist daher eine regelmäßige Kontrolle, wie in den „Austrian Consensus Guidelines“, empfohlen. (2, 15, 17, 19)

Weiters kommt es durch den hohen Druck und durch die Hypalbuminämie bei bis zu 30% der Patientinnen und Patienten zu Aszites, also einer serösen Flüssigkeitsansammlung in der Peritonealhöhle. Das Ausmaß des Aszites korreliert häufig mit dem Stadium der Leberzirrhose und reduziert die Lebensqualität, da es zu Atembeschwerden führen kann. Durch den hohen Druck und die Hypalbuminämie kommt es zu einer schnellen Gewichts- und Bauchumfangszunahme, sowie zu einer Hypovolämie. Der Flüssigkeitsmangel in den Gefäßen wird durch den Körper mit Hilfe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) gegenreguliert. Dieses System kann jedoch zu einer Verdünnungshyponatriämie führen. Die möglichen Symptome einer Hyponatriämie sind sehr unspezifisch (viele neurologische Symptome, wie Verwirrtheit, Krämpfe, etc.) und können daher häufig nicht korrekt zugeordnet werden. Außerdem entwickelt sich bei ca. 15% der Patientinnen und Patienten mit portalem Aszites eine spontane bakterielle Peritonitis (SBP). Die Mortalität bei SBP liegt bei bis zu 50% und muss dringend mit einem Antibiotikum behandelt werden. Durch den Aszites erhöht sich außerdem das Risiko für eine hepatische Enzephalopathie (HE), dass bis zu einem Koma im letzten Stadium (*coma hepaticum*) reichen kann. (2, 15)

Das hepatorenale Syndrom (HRS) kommt bei ungefähr 10% aller Menschen mit fortgeschrittener Leberzirrhose und Aszites vor. Es wird dabei eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate durch eine Vasodilatation der Arterien im Splanchnicus-Gebiet und eine damit verbundene Blutflussabnahme in den Nieren beobachtet. Es kann sich dadurch ein akutes oder chronisches Nierenversagen entwickeln. Ein Nierenversagen im Zusammenhang mit Leberzirrhose und portalen Hypertension wird mit einer hohen Mortalität und Morbidität in Verbindung gebracht. Die Behandlung von Aszites (mit Diuretika oder Parazentese), Blutverlust (vor allem im Gastrointestinaltrakt), Medikamente (z.B. Schmerzmittel wie nicht-steroidale Antirheumatika) oder entzündliche Prozesse (z.B. die spontane bakterielle Peritonitis) können weitere Nierenschäden hervorrufen. (2, 15)

### **2.2.5. Behandlungsmöglichkeiten von portaler Hypertension und deren Folgeerkrankungen**

In Österreich gibt es eine Guideline zur Behandlung von portaler Hypertension und deren Folgeerkrankungen, wie z.B. Ösophagusvarizen. Dabei handelt es sich um die „*Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III)*“ von 2017, einer nationalen Interpretation der ca. alle fünf Jahre erarbeiteten Internationalen Baveno-Konsensus-Guidelines. (2)

Patientinnen und Patienten ohne Folgeerkrankungen benötigen keine Therapie und müssen nur in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Menschen mit Varizen, die ein niedriges Blutungsrisiko aufweisen, sollten mit nichtselektiven Beta-Blockern (NSBB) behandelt werden. Bei dieser Behandlung werden die Patientinnen und Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ unterteilt. Ein Absinken des HVPG auf <= 12mmHg oder Reduktion um zumindest 10% des Ausgangswertes gilt als Responder. Responder haben eine deutlich bessere Prognose hinsichtlich der Mortalität und Morbidität. (2, 8, 19)

Ösophageale Varizen mit hohem Blutungsrisiko können lebensbedrohliche Blutungen verursachen. Die Behandlung erfolgt mit NSBB oder einer regelmäßigen Varizenligatur mit Gummibändern. Die beiden Optionen werden je nach verfügbaren Mitteln und Patientenwunsch eingesetzt und können, wenn notwendig, auch kombiniert werden. Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) reduzieren nach einer Gummibandligatur das Blutungsrisiko aus Ulzerationen an den Ligaturstellen. Gastrale Varizen können auch mit einem Cyanoacrylat-Kleber versorgt werden. (2, 19)

Bei akuten Blutungen sollte schnellstmöglich eine medikamentöse Therapie mit Breitbandantibiotika und vasoaktiven Substanzen, Somatostatin oder Terlipressin, gestartet und für 5-7 Tage verabreicht werden. Sobald die Patientin oder der Patient hämodynamisch stabil sind, kann mit Hilfe einer Endoskopie eine lokale Therapie durchgeführt werden. Wenn notwendig können auch Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate gegeben werden. Bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh-Score B und C, sowie bei einem HVPG  $\geq 20\text{mmHg}$  wird eine frühestmögliche TIPS-Implantation empfohlen. Direkt nach der akuten Behandlung wird mit der Sekundärprophylaxe gestartet, um weitere Varizenblutungen zu verhindern. Diese besteht aus NSBB und regelmäßiger Endoskopie. Bei Versagen der Sekundärprophylaxe kann mit einer TIPS-Implantation fortgefahrene und schlussendlich eine Lebertransplantation erwogen werden. (2, 19)

Der Aszites wird mit einer diuretischen Therapie (Furosemid und/oder Spironolacton) behandelt. Bei der Erstdiagnose, einer Verschlechterung und bei stark ausgeprägten Fällen sollen immer wieder Parazentesen durchgeführt werden. Pro drei Liter Punktat muss 20 Gramm Albumin substituiert werden (entspricht 100ml Flüssigkeit mit 20% Humanalbumin). Generell gilt, dass bei schnellem Flüssigkeitsverlust ein hohes Risiko für eine Kreislaufschwäche, ein Nierenversagen oder eine hepatische Enzephalopathie besteht. Bei refraktärem Aszites sollte eine TIPS-Implantation (bei guter Leberfunktion) oder eine Lebertransplantation (bei schlechter Leberfunktion) erwogen werden. (2, 19)

### **2.3. Intra- und postoperative Mortalität**

Die 30-Tages-Mortalität bei Operationen hängt stark von der Art, der Lokalisation, den Grunderkrankungen und der Dringlichkeit der Operation ab. Notfalloperationen haben eine deutlich höhere Sterblichkeit. Studien zeigen eine stark variierende Mortalität von 10% bis zu 85%. Deshalb braucht es gut funktionierende Modelle, um die 30-Tages-Mortalität nach Operationen abschätzen zu können. Bei Risikopatientinnen und Risikopatienten kann möglicherweise eine konservativere Therapie priorisiert werden, um somit die postoperative Sterblichkeit zu verringern. Eine genaue Abschätzung des Sterberisikos ist vor allem deshalb relevant, da durch die steigende Prävalenz von Lebererkrankungen und das verbesserte Überleben durch neue Therapien auch die Anzahl der Operationen steigt und damit immer mehr Patientinnen und Patienten davon betroffen sind. (1, 3)

Die 30-Tages-Mortalität lässt sich mit einer Vielzahl von Faktoren abschätzen. Die Sterblichkeit steigt mit dem Child-Pugh-Score. Child-Pugh A hat bei Neeff et al. 2011 eine signifikant geringere Mortalität als Child-Pugh C. Auch beim MELD-Score bedeutet eine höhere Punkteanzahl ein höheres Sterberisiko. Weitere prognostische Werte sind intraoperative Bluttransfusionen, ein niedriges Natrium während der Operation, eine verlängerte Prothrombinzeit, eine verminderte Thrombozytenzahl, eine Abweichung von Kreatinin und Albumin, ein erhöhtes Bilirubin und ein hohe ASA-Klasse. Diese prognostischen Parameter gelten vor allem für Operationen, die im Bauchbereich stattfinden. (1, 6)

Grundsätzlich kann gesagt werden, dass die Mortalität bei Operationen mit einer Notfallindikation erhöht ist. Deshalb sollte die Anzahl der Notfallbehandlungen mit allen vorhandenen Mitteln reduziert werden. Patientinnen und Patienten mit chronischen Erkrankungen wird aufgrund der erhöhten peri- und postoperativen Risiken oft von einer Operation abgeraten. Daraus könnte aber folgen, dass diese Menschen mit einer Notfallindikation zur Operation vorstellig werden. Es sollte daher bedacht werden, dass ein Verschieben oder Aufschieben einer wichtigen Operation in einer Notfallopération enden kann. Das Risiko muss sorgfältig abgewogen werden. (9, 21)

### 3. Methodik

#### 3.1. Datenerhebung

Bei dieser Masterarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Die dazu verwendeten Daten kommen aus dem Ordensklinikum Linz. Anhand des Leistungskatalogs wurden alle Patientinnen und Patienten erhoben, die in den Jahren 2015-2020 eine HVPG-Messung in den beiden Krankenhäusern des Klinikums hatten.

Das Ordensklinikum Linz besteht aus zwei Standorten und die Abteilung „Gastroenterologie“ wechselte 2018 ihren Standort. Daher wurden die Patientendaten von 2015-2018 im Krankenhaus der Elisabethinen und die Patientendaten von 2018-2020 im Krankenhaus der barmherzigen Schwestern in Linz gepoolt ausgewertet. Erwartet wurde eine Fallzahl von ca. 100 Patientinnen und Patienten. Bei einer ähnlich hohen Sterblichkeit wie in anderen Studien würde die Anzahl ausreichen, um statistische Aussagen zu treffen.

Die Daten wurden aus Arztbriefen, Operations- und Anästhesieprotokollen und Ambulanzbefunden entnommen und in eine Excel-Tabelle übertragen. Bestimmte Werte, wie Größe und Gewicht, konnten direkt in die Tabelle eingetragen werden. Andere Parameter, wie BMI und MELD, mussten zuvor berechnet werden. Die Operationen und die Vorerkrankungen der Leber (siehe Abbildung 2) wurden zu sinnvollen Gruppen zusammengeschlossen. Die Einteilung des Schweregrads der Operationen sind in Tabelle 1 ersichtlich.

Einteilung des <b>Schweregrads</b> der Operationen			
<b>leicht</b>	<b>mittel</b>	<b>schwer</b>	<b>sehr schwer</b>
Leberbiopsie	TIPS bzw. Revision bei schon vorhandenem TIPS	klassische nicht-hepatale Operation (z.B. Entfernung von Colon, Milz oder Gebärmutter)	hepatale Operation, hauptsächlich Leberresektion oder Lebertransplantation, Pankreasresektion, Ösophagusresektion
Varizenligatur (v.a. im Ösophagus) mit Gummibändern	Embolisation von Varizen		
weitere wenig invasive Eingriffe (z.B. Herzkatheteruntersuchungen)	RFA		

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrads der Operationen

Die Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingetragen. Alle Patientinnen und Patienten wurden pseudonymisiert. Folgende Parameter wurden erhoben: Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Vorhandensein von Diabetes, Vorerkrankung der Leber, HVPG, Datum von Operation und Lebervenendruckmessung, Durchführung einer Biopsie bei der Lebervenendruckmessung, Sterbedatum, Sterbeursache, Narkosedauer, ASA-Score, Art der Operation, Child-Pugh-Score und Klassifikation, LiMAX, Aszites, Albumin, AST, ALT, Kreatinin, Lebersteifigkeit, Quick-Wert, Thrombozyten und Bilirubin.

Aus den vorher genannten Parametern wurden weitere Daten berechnet. Diese sind der BMI, die Tage zwischen Lebervenendruckmessung und OP, die Tage zwischen OP und Versterben, der MELD - Score, der De-Ritis Koeffizient und die INR.

Es wurde versucht, die Parameter immer zur gleichen Zeit (z.B. 1 Tag vor der Operation) zu erheben. Da es sich um eine retrospektives Studiendesign handelt, war dies nicht immer möglich. Unter 5.1. Limitation wird genauer auf diesen möglichen Bias eingegangen. Bei 2 männlichen Patienten konnte kein Hinweis auf Größe und Gewicht in den zugänglichen Unterlagen gefunden werden. Beide Patienten wurden mit der Rettung in das Krankenhaus eingeliefert und sind im Rahmen einer Notfalloperation verstorben.

Alle personenbezogenen Daten, wie der Nachname, der Vorname, die Fallnummer bzw. Patientennummer und das exakte Geburtsdatum wurden pseudonymisiert. Der vollständige Name und alle personenbezogenen Nummern wurden gelöscht. Das Geburtsdatum wurde durch das Geburtsjahr ersetzt. Das für die Statistik zuständige Forschungsbüro und weitere Dritte konnten daher keine Rückschlüsse auf die Identitäten der betroffenen Personen ziehen. Da das genaue Geburtsdatum gelöscht wurde, konnte in den weiteren Auflistungen kein genaues Alter der Patientinnen und Patienten berechnet werden.

### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Patientinnen und Patienten, die spätestens 6 Monate (180 Tage) nach der Lebervenendruckmessung (laut Leistungserfassung des Krankenhauses anhand des stationären Leistungskatalogs) eine Operation im Ordensklinikum Linz hatten, sind in der vorliegenden Arbeit eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, deren HVPG-Messung frustran waren und deren Nachverfolgung nach den Operationen nicht möglich war.

Patientinnen und Patienten, die nicht im Ordensklinikum Linz operiert wurden, beziehungsweise deren Lebervenendruckmessung nicht im Ordensklinikum durchgeführt wurde, konnten nicht berücksichtigt werden. Darunter fallen auch einige Patientinnen und Patienten, die eine Lebertransplantation in Wien, Graz oder Innsbruck hatten.

Weiters wurden Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, wenn eine HVPG-Messung zwischen 2018 – 2020 im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern und eine darauffolgende Operation im Krankenhaus der Elisabethinen durchgeführt wurde, da diese Daten nicht zugänglich waren.

Bei Patientinnen oder Patienten mit mehreren HVPG Messungen verwendete man den Lebervenendruck mit dem kürzesten Abstand zur Operation. Gab es mehrere Operationen innerhalb von 180 Tagen nach einer Lebervenendruckmessung, wurde die schwerwiegendste ausgewählt. Bei mehreren gleichwertigen Operationen wurde der aktuelle Eingriff berücksichtigt.

Durch diese Methodik ergaben sich 132 Datensätze.

### 3.3. Statistik

Die Statistik besteht aus deskriptiven und statistischen Auswertungen. Die Analysen wurden vom Forschungsbüro Dr. Schimetta und seiner Arbeitsgruppe für Systemoptimierung klinischer Forschungsprojekte (ASOKLIF) an der JKU durchgeführt.

#### 3.3.1. Deskriptive Beschreibung

Zuerst erfolgte eine deskriptive Beschreibung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich des Alters, des BMIs und des Geschlechts.

Bei der deskriptiven Analyse wurden die Patientinnen und Patienten bei der Annahme „Verstorben innerhalb von 30 Tagen“ in die Gruppen „ja“ und „nein“ unterteilt. Danach wurden diese beiden Gruppen auf verschiedene Parameter hin verglichen. Die Parameter sind unter anderem der HVPG, das Alter, der BMI, das Gewicht, die Narkosedauer, der MELD-Wert, der Child-Pugh Score und Blutparameter, wie Albumin, AST, ALT, Quick-Wert und Kreatinin. Eine vollständige Auflistung aller Parameter ist unter 3.1. Datenerhebung ersichtlich. Für alle Werte wurden der Durchschnitt, der Median, das Minimum, das Maximum, sowie die Standardabweichung berechnet und in jeweils einer Tabelle abgebildet.

#### 3.3.2. Statistische Analyse

Die statistische Analyse umfasst das 95%-Konfidenzintervall des Gesamtkollektivs, Subgruppenvergleiche bei der Frage „Verstorben innerhalb von 30 Tagen“, Korrelations- und Regressionsanalysen.

Bei den Subgruppenvergleichen wurden die gleichen Parameter wie bei 3.1. Datenerhebung verwendet. Alle Parameter wurden auf eine Normalverteilung überprüft (mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests mit Lilliefors-Signifikanzkorrektur Typ I Fehler = 10%, Überprüfung auf Varianzhomogenität mit Levene-Test). Die einzige Variable, die eine Normalverteilung aufwies, war das Albumin. Der Albuminwert wurde mittels unverbundenem Zweistichproben t-Test zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden innerhalb der 30 Tage verglichen.

Alle nicht normalverteilten Parameter, mit ordinaler Skalierung, wurden mit dem exakten Mann-Whitney U-Test untersucht. Dichotome Variablen wurden mit dem exakten Test nach Fisher und dem exakten Chi-Quadrat Test ausgewertet.

Es wurden ein punktbiserialer Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman und drei Rangkovarianzanalysen nach Quade berechnet. Bei dem punktbiserialen Rangkorrelationskoeffizient wurde der Lebervendruck und die Frage, ob die Patientin oder der Patient innerhalb von 30 Tagen verstorben ist, in Beziehung zueinander gesetzt. Die Rangkovarianzanalysen wurden um die Kovariaten „Leberbiopsie ja/nein“ und „Lebersteifigkeit“ erweitert. Diese zwei Kovariaten waren im Subgruppenvergleich die einzigen Variablen mit einem p-Wert von < 0,05.

Es wurden mehrere Regressionsanalysen erstellt, um mittels eines logistischen Regressionsmodells eine Prognose für die Mortalität bei Operationen zu erhalten. Zuerst wurde ein univariates Modell mit der abhängigen Variablen „HVPG“ angefertigt. Danach wurde ein multivariates Modell mit der abhängigen Variablen „HVPG“ und „Leberbiopsie ja/nein“ beziehungsweise „Lebersteifigkeit“ erstellt. Diese zwei Variablen waren im Subgruppenvergleich statistisch auffällig. Das multivariate Modell wurde auch mit jeweils nur einer der beiden auffälligen Variablen erstellt.

Der Typ I Fehler wurde nicht auf multiples Testen adjustiert. Daher sind die Ergebnisse der Statistik nur beschreibend. Die statistische Analyse wurde an der Open-Source Software R, Version 4.0.5. durchgeführt (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Analyse der Datensätze

In Abbildung 1 ist ersichtlich, dass 9 der 132 Personen (6,8%) innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstorben sind. 40 (30,3%) Patientinnen stehen 92 Patienten gegenüber. Lediglich 22,2% der Verstorbenen waren Frauen. Das Alter bei der Operation war durchschnittlich 58,4 Jahre (Tabelle 2). Das minimale Alter der Patientinnen und Patienten lag bei 19 Jahren und das höchste Alter bei 86 Jahren.

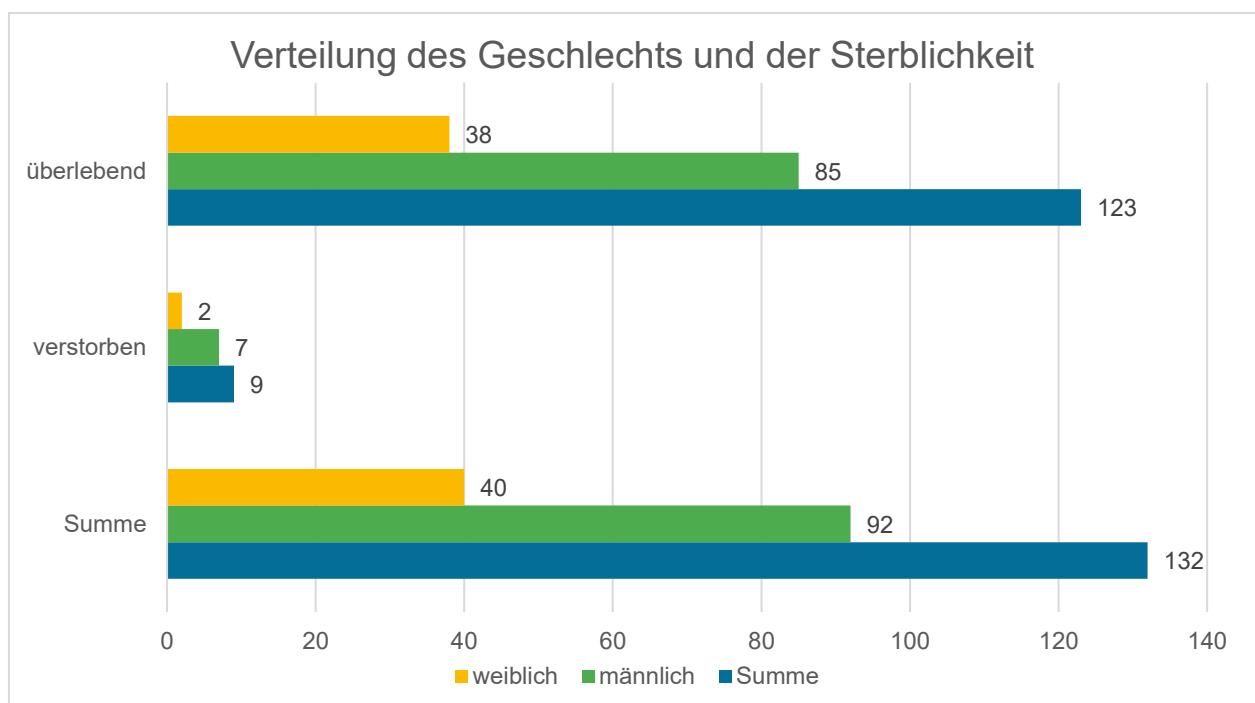


Abbildung 1: Verteilung des Geschlechts und der Sterblichkeit

Alter bei der Operation in Jahren						
Verstorbene innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	19,5	58,5	85,9	12,4	123
	Ja	32,3	57,1	78	12,6	9
	Gesamt	19,5	58,4	85,9	12,4	132

Tabelle 2: Altersverteilung der Patientinnen und Patienten

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde eine mögliche Grunderkrankung der Leber erhoben. In Abbildung 2 zeigt sich, dass toxicisch-nutritive Leberschäden die Hauptursachen (37,9%) waren. In dieser Gruppe sind mit 5 Personen (55,6% der Verstorbenen) auch die meisten Menschen verstorben. Die zweithäufigste Gruppe waren Viruserkrankungen, wobei diese in Virushepatitis C und Virushepatitis B plus Virushepatitis E aufgeteilt wurden. Bei insgesamt 7 Patientinnen und Patienten konnte in den Arztbriefen und Ambulanzbefunden kein Hinweis auf eine Lebererkrankung gefunden werden. In der Rest-Gruppe waren drei weibliche Patientinnen mit je einer polyzystischen Lebererkrankung, einer primär biliären Cholangitis (PBC) und einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC).

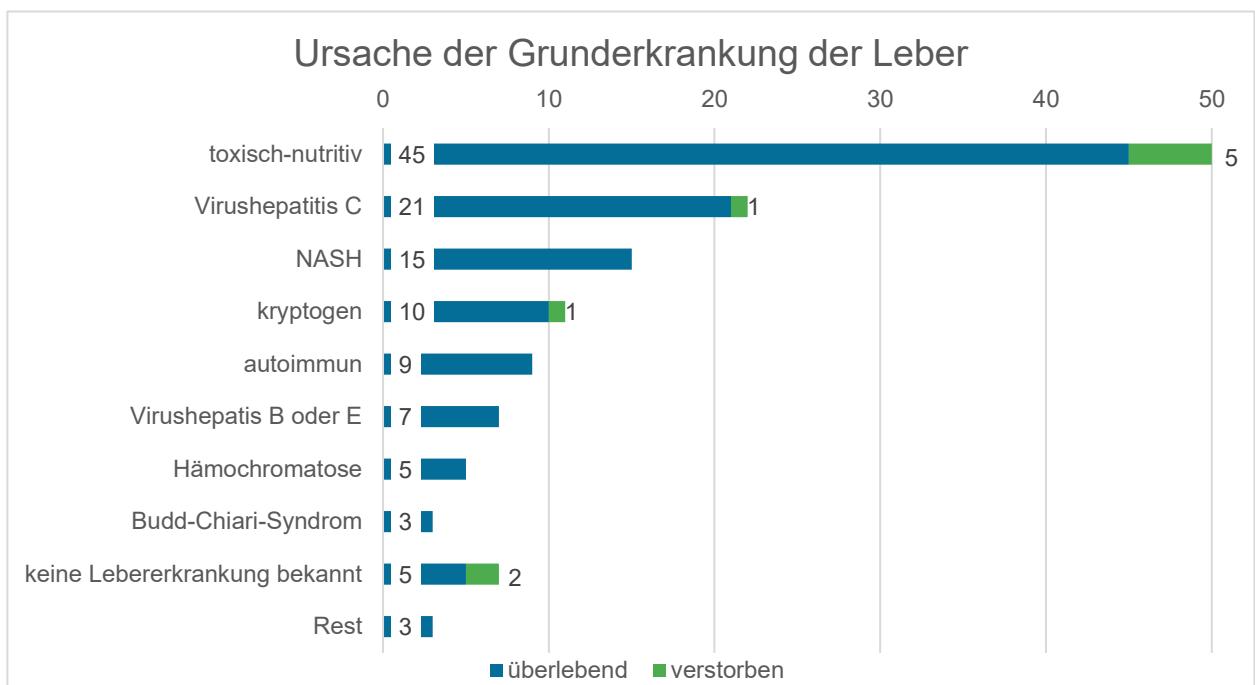


Abbildung 2: Ursache der Grunderkrankung der Leber

36,7% der erfassten Personen hatten einen BMI im Normalbereich ( $19 - 25 \text{ kg/m}^2$ ). 4 (3,0%) Personen waren laut BMI-Wert untergewichtig, 78 (59,1%) übergewichtig. Bei 2 Patienten konnten der BMI nicht ermittelt werden, da es keine Aufzeichnung in den zugänglichen Dokumenten über das Gewicht gab. Tabelle 3 zeigt, dass der Mittelwert der Überlebenden im übergewichtigen Bereich ( $25 - 30 \text{ kg/m}^2$ ) lag. Der BMI-Wert der Verstorbenen lag mit  $30,4 \text{ kg/m}^2$  im behandlungsbedürftigen adipösen Bereich (Adipositas Grad I =  $30 - 35 \text{ kg/m}^2$ ). (15)

BMI in $\text{kg/m}^2$						
Verstorbene innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	17,8	27,0	47,8	5,8	123
	Ja	16,7	30,4	45,4	8,7	7
	Gesamt	16,7	27,4	47,8	6,0	130

Tabelle 3: BMI-Verteilung der Patientinnen und Patienten

Über ein Viertel (27,3%) der Lebervenendruckwerte waren unter dem klinisch signifikanten Wert von 10 mmHg. Diese sind in Abbildung 3 grün dargestellt. Die restlichen 72,7% der Patientinnen und Patienten hatten eine klinisch signifikante portale Hypertension und damit ein erhöhtes Risiko für Ösophagus- und Magenvarizen sowie andere Symptome (siehe 2.2.4. Komplikationen bei erhöhtem Lebervenendruck). Der Mittelwert des Lebervenendruckgradienten bei den Verstorbenen beträgt 16,0 (siehe Tabelle 4). Laut einer Studie von Reverter et al. 2019 bedeutet dies ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko. Der HVPG-Durchschnitt war bei den Überlebenden mit 15,1 mmHg auch nur minimal geringer. Insgesamt scheint ein gemeinsamer Mittelwert von 15,2 mmHg sehr hoch zu sein. Exkludiert man alle Patientinnen und Patienten mit einer Leberteilresektion (siehe 5. Diskussion), so kommt man mit einem HVPG-Wert von 16,8 mmHg auf eine noch deutlichere Steigerung. (2, 6)

Lebervenendruck in mmHg						
Verstorben innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	2,0	15,1	42,0	7,1	123
	Ja	3,0	16,0	30,0	8,8	9
	Gesamt	2,0	15,2	42,0	7,2	132

Tabelle 4: Verteilung der Lebervenendruckwerte

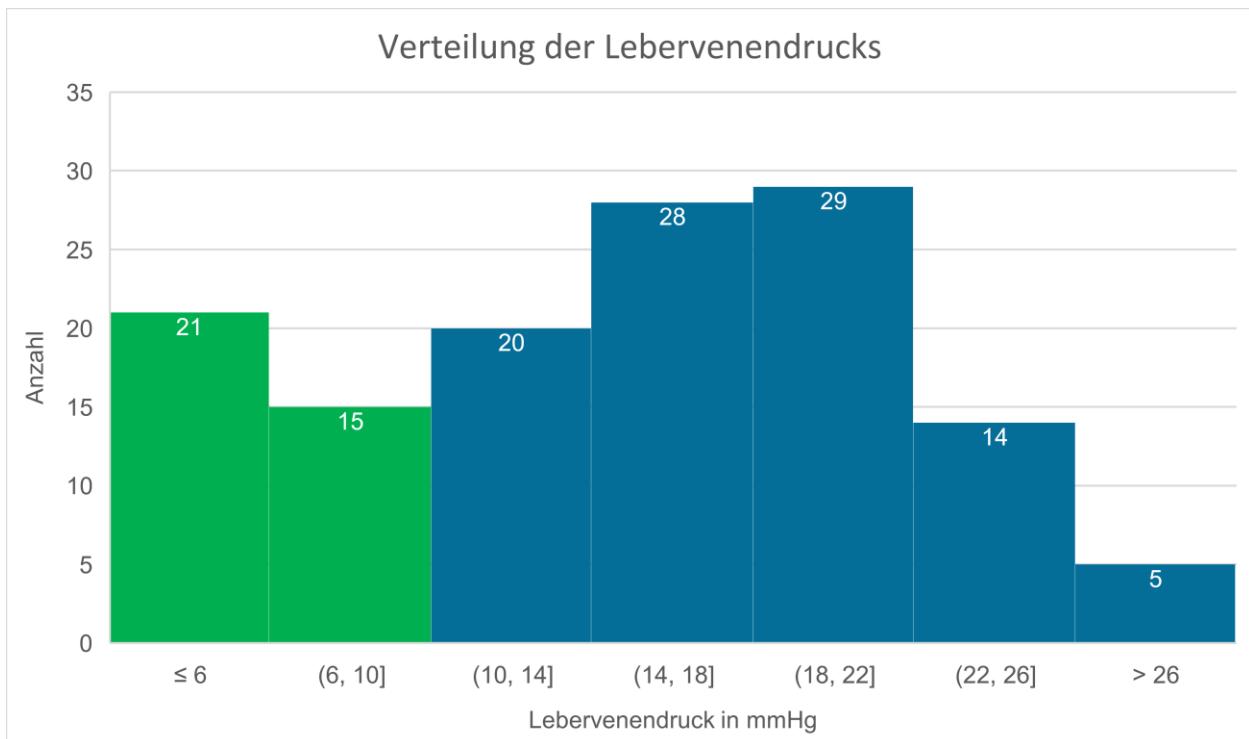


Abbildung 3: Verteilung der Lebervenendruckwerte

Bei genauer Betrachtung der Daten und der Abbildung 4 fällt auf, dass zwei Verstorbene einen Lebervenendruck von  $\leq 6$  mmHg aufwiesen. Beide Patienten hatten ein hepatozelluläres Karzinom mit einer Leberteilresektion. Die restlichen Verstorbenden hatten alle eine klinisch signifikante portale Hypertension. Der Mittelwert des Lebervenendruck steigert sich um 5 mmHg auf 20,7 mmHg, wenn man die beiden mit einem hepatozellulären Karzinom (Mittelwert = 4 mmHg) exkludiert.

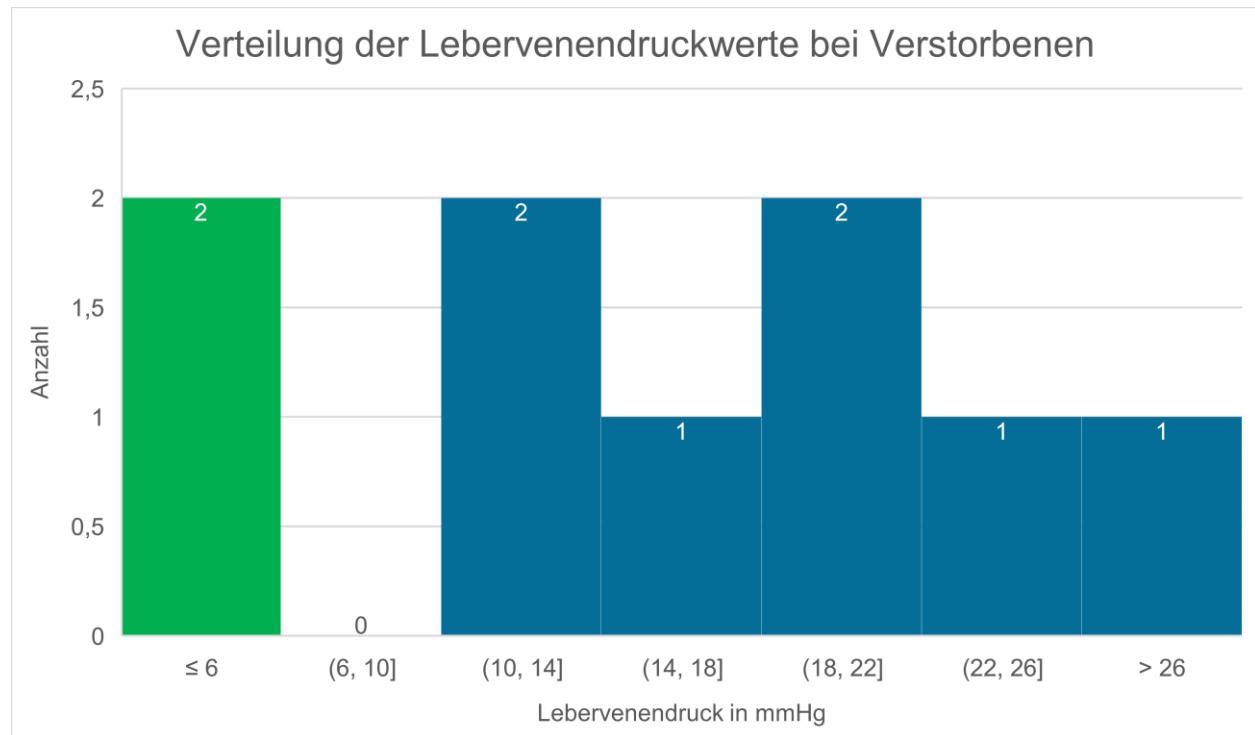


Abbildung 4: Verteilung der Lebervenendruckwerte bei den Verstorbenen

Es wurden Schweregrade eingeführt, um eine bessere Vergleichbarkeit der Operationen zu erreichen. Diese Einteilung ist in Tabelle 1 sowie in der folgenden Abbildung 5 und der Tabelle 5 genauer angeführt. Dabei zeigte sich, dass vor allem die leichten und sehr schweren Operationen (12,5% bzw. 9,5%; Abbildung 5) eine erhöhte Sterblichkeit aufwiesen. Währenddessen gab es bei den mittleren und schweren Operationen nur 2 Todesfälle (2,8% bzw. 0,0%).

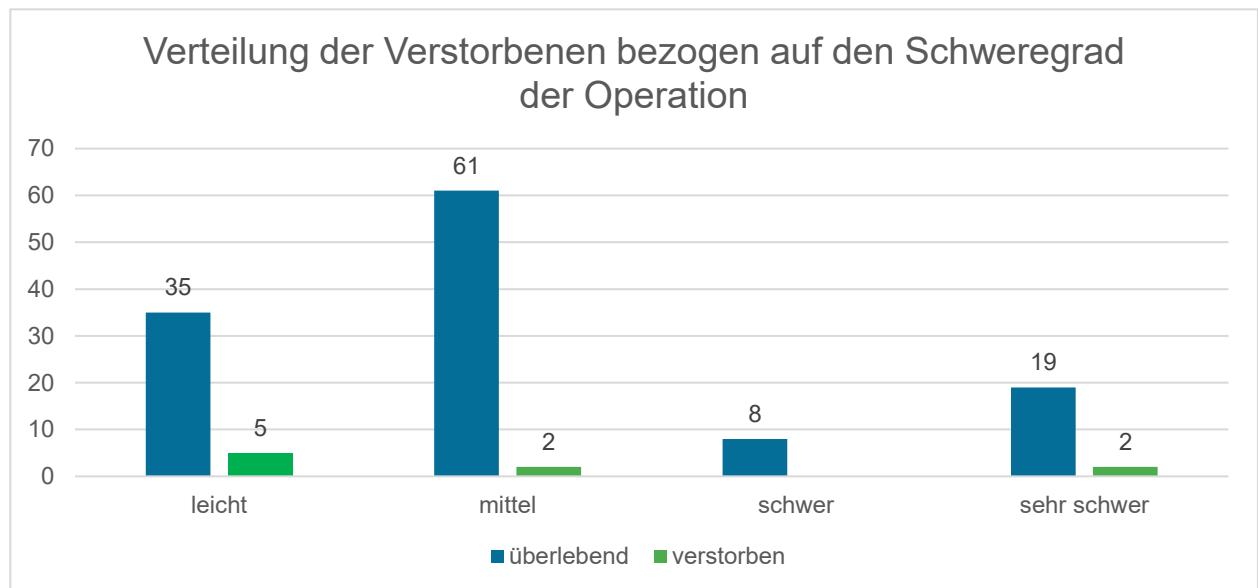


Abbildung 5: Verteilung der Verstorbenen bezogen auf den Schweregrad der Operation

78% aller Operationen wurden als mittel oder leicht eingestuft, wobei die mittleren Operationen mit 47,8% deutlich häufiger waren. In Tabelle 5 zeigt sich, dass mehr als die Hälfte aller Verstorbenen (55,6%, bedeutet eine Mortalität von 12,5%) eine leichte Operation hatten, während die drei anderen Gruppen insgesamt nur eine Mortalität von 4,7% aufwiesen. Dieser Fakt wird unter 5. Diskussion noch genau erörtert.

Schweregrad der Operation	Verstorben innerhalb von 30 Tagen					
	nein		ja		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>leicht</b>	35	28,5%	5	55,6%	40	30,3%
<b>mittel</b>	61	49,6%	2	22,2%	63	47,7%
<b>schwer</b>	8	6,5%	0	0,0%	8	6,1%
<b>sehr schwer</b>	19	15,4%	2	22,2%	21	15,9%
<b>Gesamt</b>	123	100,0%	9	100,0%	132	100,0%

Tabelle 5: Verteilung der Verstorbenen bezogen auf den Schweregrad der Operation

Auch bei der Child-Pugh-Klassifikation in Abbildung 6 wiesen die vermeintlich besseren Werte (Child-Pugh A vs. Child-Pugh B) eine höhere Sterblichkeit (7,1% vs. 2,1%) auf. Bei Child-Pugh C zeigte sich eine Mortalität von 20,0%. Tabelle 6 beschreibt einen minimal höheren Mittelwert des Child-Pugh Scores bei den Verstorbenen, der Median ergibt sowohl für die Verstorbenen als auch für die Überlebenden jeweils 6.

Child-Pugh Score						
Verstorben innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	5	6,9	12	2	123
	Ja	5	7,3	11	2,6	9
	Gesamt	5	6,9	12	2	132

Tabelle 6: Verteilung des Child-Pugh-Scores

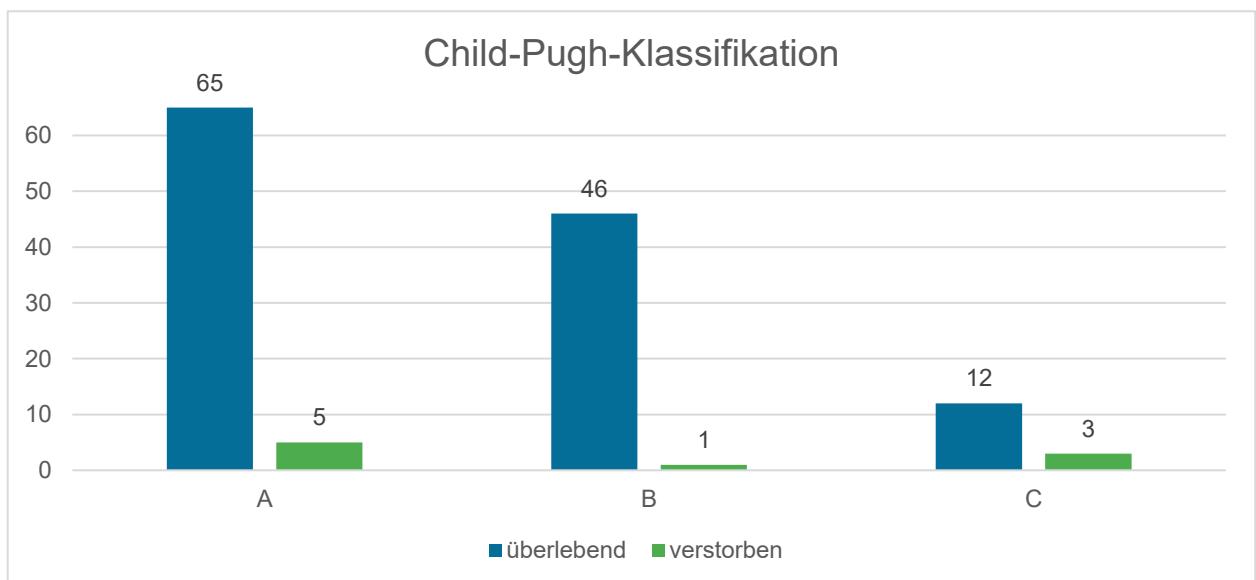


Abbildung 6: Verteilung der Child-Pugh-Klassifikation

Auch beim MELD Score (Tabelle 7) war der Mittelwert der Verstorbenen höher (14,1 bzw. 11,6). Der Maximalwert war bei den Verstorbenen mit 26 Punkten deutlich niedriger als bei den Überlebenden mit knapp 40 Punkten.

MELD Score						
Verstorben innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	6,4	11,6	39,2	5,6	123
	Ja	6,4	14,1	26,0	6,6	9
	Gesamt	6,4	11,8	39,2	5,6	132

Tabelle 7: Verteilung des MELD Scores

Insgesamt wiesen die Verstorbenen bei vielen Parametern einen höheren Mittelwert auf. Der Unterschied war aber meist nur marginal (siehe Kreatinin in Tabelle 8; Bilirubin in Tabelle 9; INR in Tabelle 10). Einzige Ausnahmen waren das Albumin und die Thrombozytenzahl in Tabelle 12 und Tabelle 11. Bei diesen lag der Wert der Verstorbenen unter dem der Überlebenden. Der Maximalwert lag bei fast allen Parametern bei den überlebenden Patientinnen und Patienten höher.

Kreatinin in mg/dl						
Verstorben innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	0,5	1,1	8,3	1,0	123
	Ja	0,4	1,4	4,5	1,2	9
	Gesamt	0,4	1,1	8,3	1,0	132

Tabelle 8: Verteilung des Kreatinins

Bilirubin in mg/dl						
Verstorben innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	0,2	2,0	36,5	4,0	123
	Ja	0,4	3,2	9,7	3,5	9
	Gesamt	0,2	2,0	36,5	3,9	132

Tabelle 9: Verteilung des Bilirubins

INR						
Verstorben innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	0,9	1,2	2,4	0,2	123
	Ja	0,9	1,2	1,7	0,3	9
	Gesamt	0,9	1,2	2,4	0,2	132

Tabelle 10: Verteilung der INR

Thrombozyten in 10 <sup>3</sup> /µl						
Verstorben innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	29,0	145,9	444,0	91,4	123
	Ja	38,0	138,2	289,0	89,6	9
	Gesamt	29,0	145,4	444,0	90,9	132

Tabelle 11: Verteilung der Thrombozyten

Albumin in g/dl						
Verstorben innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	2,0	3,5	5,0	0,7	123
	Ja	1,9	3,2	4,5	0,9	9
	Gesamt	1,9	3,5	5,0	0,7	132

Tabelle 12: Verteilung des Albumins

Die Lebersteifigkeit konnte nicht bei allen Patientinnen und Patienten erhoben werden, da die Messung nicht bei allen durchgeführt wurde. In Tabelle 13 ist ersichtlich, dass der Mittelwert der Verstorbenen mit 75,0 kPa deutlich höher als bei den Überlebenden (29,7 kPa) war. Allerdings gab es nur 2 weibliche Patientinnen in dieser Gruppe. Beide wiesen eine Leberzirrhose aufgrund toxisch-nutritiver Ursachen auf. Die Aussagekraft ist durch die niedrige Fallzahl deutlich eingeschränkt.

Lebersteifigkeit (liver stiffness) in kPa						
Verstorben innerhalb von 30 Tagen		Min.	MW	Max.	Std.-Abw.	Anzahl
	Nein	3,9	29,7	75,0	22,9	76
	Ja	75,0	75,0	75,0	0,0	2
	Gesamt	3,9	30,9	75,0	23,7	78

Tabelle 13: Verteilung der Lebersteifigkeit (liver stiffness)

In der weiteren Auswertung zeigte sich, dass die Narkosedauer bei den Verstorbenen durchschnittlich um eine halbe Stunde (2,6 statt 2,0 Stunden) länger dauerte. Der ASA-Score war, soweit erfassbar, zwischen 2 bis 4. 72,5% aller Patientinnen und Patienten waren als ASA 3 klassifiziert.

Die Leberwerte AST und ALT betrugen bei den Überlebenden im Mittelwert 56 U/l und 43 U/l. Bei den 9 Verstorbenen lagen diese Werte bei durchschnittlich 75 U/l und 61 U/l. Dadurch ergibt sich, dass der Quotient De-Ritis bei den Überlebenden mit 1,58 zu 1,41 etwas höher liegt. Beide Gruppen haben einen Quotienten von > 1. Dies lässt auf nekrotische Leberschäden in beide Gruppen schließen, was aber auch zu erwarten war. (22)

Schlussendlich wurde noch ausgewertet, ob Patientinnen und Patienten einen Diabetes Mellitus (der Typ wurde nicht erhoben) oder einen Aszites (siehe Abbildung 7) hatten. Bei Diabetes Mellitus wurde kein großer Unterschied zwischen den Verstorbenen (22%) und den Überlebenden (27%) festgestellt. Aszites wurde in nicht vorhanden, leicht und schwer unterteilt. Von den Überlebenden hatten 63% kein Aszites, 10% leicht und 27% schwer. Bei den Verstorbenen hatten 44% kein Aszites, 33% leicht und 22% schwer. Dazu muss gesagt werden, dass die Auswertung über die Beschreibung in Arztbriefen und Ambulanzbefunden erfolgt ist und daher eine objektive Unterteilung nicht wirklich möglich war.

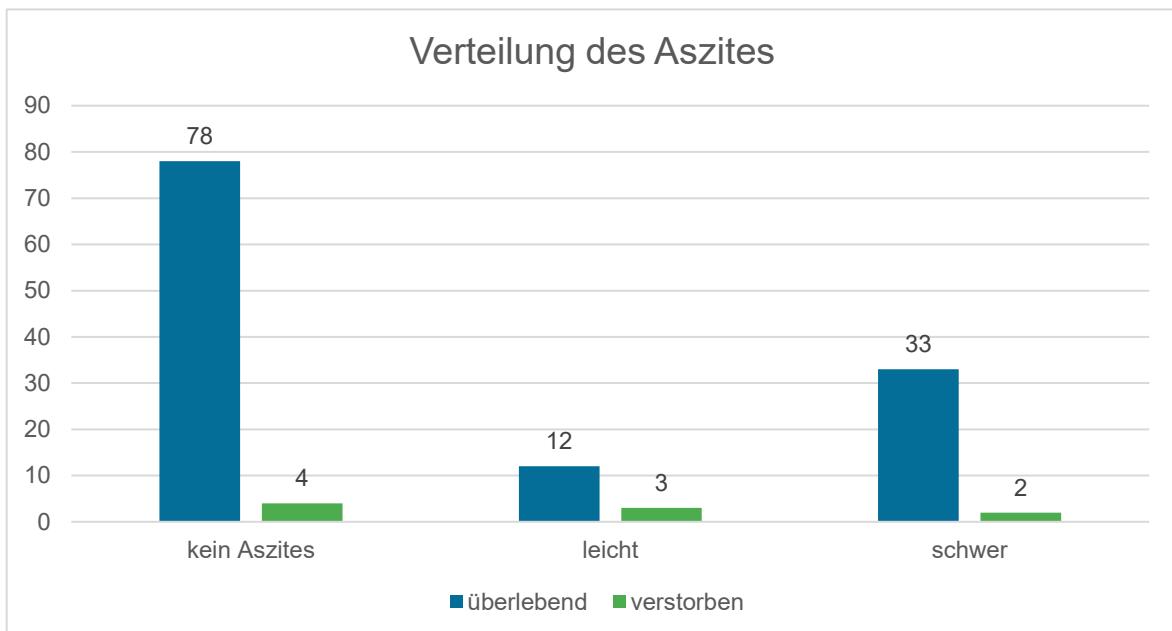


Abbildung 7: Verteilung des Aszites

Die maximale Leberfunktionskapazität (LiMAX) wurde bei allen Patientinnen und Patienten, bei denen dieser Test im Laufe der Erkrankungsgeschichte durchgeführt wurde, erhoben ( $n = 16$ , davon 15 Überlebende). Durch die geringe Fallzahl macht die deskriptive Auswertung wenig Sinn und wurde daher unterlassen.

## 4.2. Statistische Analyse der Datensätze

### 4.2.1. Subgruppenvergleiche und Korrelation

In Tabelle 14 wird in 26 Subgruppen verglichen, ob ein etwaiger Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Parameter und der 30-Tages-Mortalität vorliegt. Dazu wurde neben dem t-Test auch der exakte Fisher-Test, der exakte Chi-Quadrat-Test und der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Der punktbiseriale Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zwischen dem Lebervenendruck und der 30-Tages-Mortalität betrug  $r = 0,025$  ( $p = 0,774$ ). Bei den Parametern „Lebersteifigkeit“ und „Lebervenendruckmessungen mit Biopsien“ wurden im Subgruppenvergleich p-Werte von  $<0,05$  errechnet. Daher wurden bei diesen Parametern noch Rangkovarianzanalysen nach Quade berechnet. Die p-Werte der Rangkovarianzanalysen ergaben  $p = 0,219$  für den Vergleich des Lebervenendrucks bezüglich der 30-Tages-Mortalität adjustiert um die beiden statistisch auffälligen Kovariaten. Auch die Rangkovarianzanalyse adjustiert um nur eine der beiden Kovariate ergab keinen signifikanten p-Wert von  $< 0,05$  (Kovariate Lebersteifigkeit:  $p = 0,238$ ; Kovariate Biopsie:  $p = 0,735$ ).

Parameter	Test	p-Wert
Größe	MWU	0,722
Gewicht	MWU	0,287
BMI	MWU	0,146
HVPG	MWU	0,778
Narkosedauer	MWU	0,264
MELD	MWU	0,257
LiMAX	MWU	0,750
Albumin	t-Test	0,259
AST	MWU	0,816
ALT	MWU	0,694
De Ritis	MWU	0,636
Kreatinin	MWU	0,153
<b>Lebersteifigkeit</b>	MWU	<b>0,023</b>
Thrombozyten	MWU	0,802
INR	MWU	0,840
Bilirubin	MWU	0,434
Alter	MWU	0,539
Child-Pugh-Score	MWU	0,626
Child-Pugh-Klassifikation	MWU	0,565
ASA	MWU	0,172
Schweregrad der OP	MWU	0,269
Aszites	MWU	0,541
Geschlecht	Fisher	0,722
Diabetes ja/nein	Fisher	>0,999
<b>Biopsie bei Messung ja/nein</b>	Fisher	<b>0,020</b>
Grunderkrankung der Leber	Chi	0,363

Tabelle 14: Subgruppenvergleich

#### 4.2.2. Regressionsanalysen

Um eine Prognose für die 30-Tages-Mortalität zu ermöglichen, wurde ein logistisches Regressionsmodell gesucht. Zuerst wurde ein univariates Modell mit der abhängigen Variablen „Lebervenendruck“ erstellt. Danach wurde ein multivariates Modell mit dem Lebervenendruck und allen im Subgruppenvergleich (siehe Tabelle 14) auffälligen Variablen erzeugt. Aufgrund der extremen Konfidenzintervalle, bedingt durch die geringe Anzahl an Sterbefällen und die häufig nicht vorhandenen Werte bei der Lebersteifigkeit, sind beide Modelle nicht stabil.

Auch die Betrachtung des Lebervenendrucks mit der Lebersteifigkeit bzw. der Biopsie bei der Lebervenendruckmessung einzeln führt zu keinem stabilen Modell und kann daher auch nicht verwendet werden.

#### 4.1. Untersuchung der Todesursache

Die Patientinnen ( $n = 2$ ; 28,6%) und Patienten ( $n = 7$ ; 71,4%), die im Verlauf dieser Studie, verstorben sind, wurden einer genauen Untersuchung der Todesursache unterzogen. Es wurden dazu alle vorhandenen Unterlagen im System durchsucht und ausgewertet.

Drei männliche Patienten verstarben aufgrund von blutenden Varizen im Ösophagus oder Magen. Eine sofortige Gummibandligatur beziehungsweise ein Notfall-TIPS waren nicht ausreichend, um die Blutungen suffizient zu versorgen. Ein weiterer Patient verstarb nach einer TIPS-Implantation an einem akut auf chronischem Leberversagen.

Bei je eine Patientin und einem Patienten wurde in der Krankengeschichte eine lymphatische Leukämie diagnostiziert. Sie verstarben an einer Pilzpneumonie mit einer venöse okklusive Leberkrankheit (VOD) beziehungsweise einer Graft-versus-Host-Disease nach einer Knochenmarktransplantation. Weiters verstarb eine Frau an einer akuten Endokarditis, akutem Nierenversagen und Rechtsherzversagen nach einer Osteomyelitis. Ein Patient verstarb mit einer Dünndarmperforation nach einer Hemihepatektomie. Die Todesursache des letzten Patienten war eine nekrotisierende Pankreatitis.

Ein klinischer Zusammenhang zwischen dem Lebervenendruck und der Todesursache ist vor allem bei den akuten Varizenblutungen zu vermuten. Auch das Leberversagen nach einer TIPS-Implantation und die intraoperative Dünndarmperforation nach einer Hemihepatektomie können durch das Operationsrisiko erklärt werden.

## 5. Diskussion

In dieser Arbeit beschreibt die Statistik keinen Zusammenhang zwischen Lebervenendruckgradient und 30-Tages-Mortalität nach Operationen. Im Gegensatz dazu hat die Studie von Reverter et al. 2019 einen Effekt der Höhe des Lebervenendrucks auf die postoperative Mortalität beschrieben. Hierbei ist zu erwähnen, dass das Patientenkollektiv sehr ähnlich aufgebaut und mit 140 Patientinnen und Patienten auch beinahe gleich groß war. Der Unterschied ist womöglich durch die längere Beobachtungsdauer von bis zu einem Jahr zu erklären. Durch die längere Beobachtungszeit stieg auch die Mortalität auf 17% und damit konnte die Studie auf eine deutlich stabilere Statistik zurückgreifen. Weitere Studien zu diesem Thema haben den Lebervenendruck nicht direkt gemessen, sondern Folgeerkrankungen genutzt, um auf eine portale Hypertension zu schließen. Auch bei diesen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen mutmaßlicher portalen Hypertension und der Mortalität festgestellt werden. (6)

Im Subgruppenvergleich (siehe Tabelle 14) wurden 2 Parameter (Lebersteifigkeit und Biopsie ja/nein) gefunden, die in dieser Arbeit einen Einfluss auf die Mortalität nahmen. Es ist leicht vorstellbar, dass die Lebersteifigkeit die Überlebensprognose beeinflusst, da eine ausgeprägte Leberzirrhose mit einer deutlich verringerten Lebenserwartung einhergehen kann. Dies ist auch durch etliche Studien belegt. Im Gegensatz dazu macht es klinisch gesehen wenig Sinn, dass die Durchführung einer Biopsie im Rahmen der Lebervenendruckmessung einen besonders hohen Einfluss auf die Lebenserwartung hat. Der Umstand, dass in dieser Studie die 30-Tages-Mortalität beim Durchführen einer Biopsie steigt, ist vermutlich damit zu erklären, dass bei schwerkranken Menschen nach der Biopsie keine weiteren Operationen durchgeführt wurden. Diese Menschen wären mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ohne Biopsie innerhalb weniger Tage verstorben.

Wie in Tabelle 1 beschrieben, wurden die Biopsien in dieser Studie als leichte Eingriffe gewertet. Der Effekt von leichten Operationen auf die 30-Tages-Mortalität wurde dadurch wahrscheinlich überschätzt. In anderen Studien wurde eine aufwändiger Operation mit einer eindeutigen Mortalitätssteigerung in Verbindung gebracht. Außerdem hatten weitere Parameter, wie die ASA-Klassifizierung, der Child-Pugh-Score und HVPG einen signifikanten Zusammenhang mit der peri- und postoperativen Mortalität. Die Diskrepanz zu anderen Studien kann wahrscheinlich mit der geringen Anzahl an Verstorbenen und mit fehlenden Daten im System (vor allem bei der ASA-Klassifizierung) erklärt werden. (6, 23–25)

In dieser Studie wurden die Grundkrankheiten der jeweiligen Patientinnen und Patienten erhoben, die jeweiligen Lebenserwartungen der unterschiedlichen Krankheiten jedoch nicht berücksichtigt. Alle 21 Patientinnen und Patienten mit sehr schwerer Operation (15,9% des Gesamtkollektivs; Abbildung 5) hatten eine Leberresektion aufgrund eines hepatzellulären Karzinoms. Die Leberresektion ist eine schwere Operation und auch die dahinter liegende Krebskrankung bedeutet keine hohe Lebenserwartung. Allerdings haben Patientinnen und Patienten mit einem Karzinomleiden in dieser Studie einen niedrigeren Lebervenendruck (der Mittelwert war bei 6,0 mmHg; im Vergleich zum Mittelwert des Restkollektives 15,2 mmHg), eine höhere Leberfunktionskapazität (Mittelwert 465 µ/h/kg; im Vergleich zu 354 µ/h/kg), einen kleineren MELD-Score (7,6; im Vergleich zu 12,3) und einen niedrigeren Child-Pugh-Score (Mittelwert 5,1; im Vergleich zu 6,7). Das liegt unter anderem daran, dass Patientinnen und Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion oder einer hohen portalen Hypertension mit keiner Leberresektion behandelt wurden. In der Studie von Rajakannu et al. 2017, sowie weiteren ähnlichen Studien über postoperative Dekompensation bei Menschen mit Leberkarzinomen waren die Patientendaten vergleichbar (medianer MELD-Score = 8, medianer Child-Pugh-Score = 5, medianer HVPG = 4 mmHg). Sterbefälle bei Patientinnen und Patienten mit einem Leberkarzinom haben daher zu einer Abnahme des durchschnittlichen Lebervenendrucks und des Child-Pugh-Scores bei Verstorbenen in dieser Masterarbeit geführt. Eine getrennte Analyse von Patientinnen und Patienten mit und ohne Karzinomleiden könnte daher zu einem signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lebervenendruck und der postoperativen Mortalität führen. Dazu werden weitere Arbeiten mit prospektivem Studiendesign empfohlen. (23, 26, 27)

Keine Patientin und kein Patient mit einem hepatzellulären Karzinom und einer mittelschweren Operation (z.B. RFA oder Chemoembolisation) ist in dieser Studie verstorben. Sie hatten aber einen höheren Child-Pugh-Score (6,0), einen niedrigeren LiMAX (278 µ/h/kg) und einen höheren Lebervenendruck (13,1 mmHg) im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten mit einer Leberresektion. Es wurden Menschen mit einer schwierigeren Ausgangssituation, wie z.B. einem höheren Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko, mit diesen weniger invasiven Operationen behandelt und dadurch wurde offensichtlich erfolgreich die Sterblichkeit dieser Patientinnen und Patienten verringert. Außerdem können die Radiofrequenzablation und die Chemoembolisation auch bei nichtoperablen Karzinomen angewendet werden. Die Radiofrequenzablation und die Chemoembolisation sind Verfahren, die zum Verkleinern der Lebertumore verwendet werden. Sie können oftmals eine Operation in der Zukunft erleichtern oder überhaupt erst ermöglichen. Durch diese Umstände ist daher zu raten, in Zukunft Menschen mit Karzinomleiden eigens zu betrachten, da diese möglicherweise andere Risikofaktoren aufweisen. Generell wäre es zu empfehlen, unterschiedliche Grundkrankheiten nicht zu vermischen. (28–30)

Insgesamt sind in dieser Studie 9 von 132 Personen verstorben (6,8%, Abbildung 1), wobei sich 2 Sterbefälle kurz nach Notfalloperationen ereignet haben. Dies entspricht in etwa anderen Studien mit 7% - 11%. Bei Studien, in denen Notfalloperationen eingeschlossen wurden, stieg die Mortalität auf bis zu 28%. Die niedrige Mortalität im Ordensklinikums Linz kann vermutlich damit erklärt werden, dass schwerkranke Menschen mit hohem Risiko häufig mit einer konservativen Therapie behandelt und nicht unnötig gefährdet wurden. Durch eine konservative, nicht operative Behandlung erfüllten diese Patientinnen und Patienten die Einschlusskriterien dieser Studie nicht. (1, 4, 6, 12, 31)

In weiteren Studien sollte neben der Mortalität auch die Morbidität nach Operationen genauer untersucht werden, da die für die Patientinnen und Patienten relevant ist. Dabei könnte auch eine Ausweitung des Beobachtungszeitraums um mehrere Monate bis hin zu einem Jahr, helfen, um weitere Daten zu diesem Thema zu gewinnen.

In einigen Studien wurden die Zeichen einer portalen Hypertension, wie das Vorhandensein von Aszites, gastroösophagealen Varizen, hepatischer Enzephalopathie, renaler Insuffizienz bewertet. Wirklich gemessen und ausgewertet haben den Lebervenendruck aber nur wenige Studien. Daher wurden die Daten von dieser Masterarbeit vor allem mit denen der Studie von Reverter et al. 2019 verglichen, die ein sehr ähnliches Studiendesign und Patientenkollektiv aufweist. (5–7)

## 5.1. Limitation

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, konnten nicht immer alle Patientendaten erhoben werden. Dies führt möglicherweise zu einem Bias. Des Weiteren wird durch die Art des Studiendesigns nicht ausgeschlossen, dass Patienten, die ein erhöhtes Operationsrisiko haben, einer alternativen Behandlungsoption zugeführt wurden und dadurch nicht in diese Studie eingeschlossen wurden. Besonders schwer erkrankte Menschen mit der Indikation für eine Lebertransplantation wurden ebenfalls nicht eingeschlossen, da keine Lebertransplantationen am Ordensklinikum Linz durchgeführt werden und dadurch die Einschlusskriterien nicht gegeben sind.

Eine weitere Limitation ist, dass nicht alle Patientendaten (z.B. Kreatinin) immer zum gleichen Zeitpunkt (z.B. einen Tag vor der Operation) erfasst wurden. Vor allem Werte, die sich sehr schnell verändern können, sind hier betroffen. Außerdem wurden nicht bei allen Patientinnen und Patienten alle Tests durchgeführt, vor allem bei der Leberfunktionskapazität (LiMAX) und der Lebersteifigkeit gibt es nur wenige Daten. Leichtere Operationen hatten häufig keine Narkose. Damit wurde auch keine Narkosedauer und die Einschätzung nach ASA erhoben. Diese Limitationen ergeben sich durch das retrospektive Studiendesign. Es ist daher eine prospektive Studie mit wesentlich mehr Patientinnen und Patienten zu empfehlen, um eine entsprechend höhere statistische Relevanz zu erzeugen.

Weiters ist durch die geringe Anzahl der Verstorbenen eine besonders anfällige Statistik zu erwarten, da einige wenige Ausreißer eine große Auswirkung haben können. Da zwei Patienten im Rahmen eines Notfalles verstorben sind und davor nur die wichtigsten Patientendaten erhoben wurden, konnte bei diesen Menschen kein Hinweis auf das Gewicht und die Größe in den verfügbaren Unterlagen gefunden werden. Entsprechend errechnet sich der durchschnittliche BMI bei den Verstorbenen aus 7 Personen.

Die unterschiedliche Lebenserwartung der Grunderkrankung wurde, wie in 5. Diskussion, wahrscheinlich nicht ausreichend berücksichtigt. Es sollten die einzelnen Erkrankungen zuerst einzeln betrachtet werden, da davon auszugehen ist, dass die Risikofaktoren unterschiedlich wichtig sind. Es ist auch hier davon auszugehen, dass ein Bias entstanden ist.

Die Lebervenendruckmessung hat in dieser Studie bis zu 6 Monate vor der Operation stattgefunden. In anderen Studien war dieser Zeitraum kürzer und somit der Lebervenendruck zum Zeitpunkt der Operation womöglich akkurate. In prospektiven Studien könnte eine Lebervenendruckmessung in unmittelbarer Nähe zur Operation durchgeführt und dadurch ein viel kleinerer zeitlicher Unterschied zwischen den einzelnen Patientinnen und Patienten ermöglicht werden. (6)

In dieser Studie gibt es einen Selektionsbias, da der Zusammenhang zwischen Höhe des HVPGs und der postoperativen Mortalität schon wissenschaftlich beschrieben wurde. Es wurden daher Patientinnen und Patienten mit besonders hoher Gefährdung nicht operiert, sondern mit alternativen Therapiemöglichkeiten behandelt. Der Selektionsbias könnte in Zukunft mit einem „intention to treat“ Modell umgangen werden.

## 6. Fazit

Diese Studie hat sich mit dem Zusammenhang des Lebervenendrucks mit der postoperativen 30-Tages-Mortalität beschäftigt. Es handelte sich um ein retrospektives Studiendesign mit Daten aus dem Ordensklinikum in Linz. Neben dem Lebervenendruck wurden noch andere Parameter erhoben, bei denen ein Zusammenhang zur Mortalität möglich erscheint.

Diese Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen Lebervenendruck und 30-Tages-Mortalität finden. Trotzdem müssen mehr prospektive Studien zu diesem Thema gemacht werden. Insbesondere sollte bei diesen zukünftigen Studien auch die Grunderkrankung miteinbezogen werden, da die Prognose womöglich stark davon abhängt. Vor allem eine Trennung der Patientinnen und Patienten mit einem Leberkarzinom vom restlichen Kollektiv könnte zu besseren Prognosen führen.

Für statistisch signifikante Aussagen wurden in dieser Studie nicht genügend Menschen eingeschlossen. Besonders bei Werten, wie der Lebersteifigkeit und dem LiMAX, die nicht bei jeder Patientin und bei jedem Patienten vorhanden waren, fällt die geringe Anzahl auf. Im Vergleich mit ähnlichen Studien sind nur wenige Menschen verstorben und daher ist besonders in diesem Bereich die statistische Aussagekraft eher schwach.

Schlussendlich kann man dieses Ergebnis als Beweis sehen, dass die wissenschaftlichen Erkenntnisse (erhöhter Lebervenendruck ist ein Risiko!) in diesem Krankenhaus bereits gut berücksichtigt werden, um Patientinnen und Patienten mit hohem HVPG vor größeren Operationen zu bewahren und mit einer alternativen, schonenderen Therapie zu behandeln. Daher ist diese Studie eine Qualitätskontrolle, die ein äußerst positives Resultat aus Sicht des Ordensklinikums Linz darstellt. (2, 5–7)

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase, früher GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase, früher GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
BMI	Body-Maß Index
Chi	exakter Chi-Quadrat Test
FHVP	<i>free hepatic vein pressure</i>
Fisher	exakter Test nach Fisher
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HE	hepatische Enzephalopathie
HVPG	Lebervenendruckgradient, <i>hepatic venous pressure gradient</i>
INR	standardisierter Quick-Wert, <i>international normalized ratio</i>
LiMAX	<i>maximum liver function capacity</i>
Max.	Maximal
MELD	<i>Model for Endstage-Liver Disease</i>
Min.	Minimal
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
MWU	exakter Mann-Whitney-U-Test
n	Anzahl
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NSBB	nichtselektive Beta-Blocker
OP	Operation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RFA	Radiofrequenzablation
SBP	spontane bakterielle Peritonitis
Std. Abw.	Standardabweichung
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
t-Test	unverbundener Zweistichproben t-Test
VOD	<i>veno-occlusive Disease</i>
WHVP	<i>wedged hepatic vein pressure</i>

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrads der Operationen.....	14
Tabelle 2: Altersverteilung der Patientinnen und Patienten .....	18
Tabelle 3: BMI-Verteilung der Patientinnen und Patienten .....	19
Tabelle 4: Verteilung der Lebervenendruckwerte .....	20
Tabelle 5: Verteilung der Verstorbenen bezogen auf den Schweregrad der Operation .....	22
Tabelle 6: Verteilung des Child-Pugh-Scores.....	22
Tabelle 7: Verteilung des MELD Scores.....	23
Tabelle 8: Verteilung des Kreatinins.....	23
Tabelle 9: Verteilung des Bilirubins .....	23
Tabelle 10: Verteilung der INR.....	23
Tabelle 11: Verteilung der Thrombozyten .....	24
Tabelle 12: Verteilung des Albumins .....	24
Tabelle 13: Verteilung der Lebersteifigkeit ( <i>liver stiffness</i> ) .....	24
Tabelle 14: Subgruppenvergleich .....	27

## **9. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Verteilung des Geschlechts und der Sterblichkeit.....	18
Abbildung 2: Ursache der Grunderkrankung der Leber .....	19
Abbildung 3: Verteilung der Lebervenendruckwerte .....	20
Abbildung 4: Verteilung der Lebervenendruckwerte bei den Verstorbenen .....	21
Abbildung 5: Verteilung der Verstorbenen bezogen auf den Schweregrad der Operation .....	21
Abbildung 6: Verteilung der Child-Pugh-Klassifikation.....	22
Abbildung 7: Verteilung des Aszites .....	25

## 10. Literatur

1. Neeff H, Mariaskin D, Spangenberg H-C, Hopf UT, Makowiec F. Perioperative mortality after non-hepatic general surgery in patients with liver cirrhosis: an analysis of 138 operations in the 2000s using Child and MELD scores. *J Gastrointest Surg* 2011; 15(1):1–11. doi: 10.1007/s11605-010-1366-9.
2. Reiberger T, Püspök A, Schoder M, Baumann-Durhschein F, Bucsics T, Datz C et al. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III). *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129(Suppl 3):135–58. doi: 10.1007/s00508-017-1262-3.
3. Patel T. Surgery in the patient with liver disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1999; 74(6):593–9. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611641360>.
4. Telem DA, Schiano T, Goldstone R, Han DK, Buch KE, Chin EH et al. Factors that predict outcome of abdominal operations in patients with advanced cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(5):451–7, quiz e58. doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.015.
5. Csikesz NG, Nguyen LN, Tseng JF, Shah SA. Nationwide volume and mortality after elective surgery in cirrhotic patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2009; 208(1):96–103. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.09.006.
6. Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abraldes JG, Llop E et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol* 2019; 71(5):942–50. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.007.
7. Choi SB, Kim HJ, Song TJ, Ahn HS, Choi SY. Influence of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes and survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21(9):639–47. doi: 10.1002/jhbp.124.
8. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2016; 375(8):767–77. doi: 10.1056/NEJMra1504367.
9. Kim DH, Kim SH, Kim KS, Lee WJ, Kim NK, Noh SH et al. Predictors of mortality in cirrhotic patients undergoing extrahepatic surgery: comparison of Child-Turcotte-Pugh and model for end-stage liver disease-based indices. *ANZ J Surg* 2014; 84(11):832–6. doi: 10.1111/ans.12198.
10. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45(3):797–805. doi: 10.1002/hep.21563.
11. Hoteit M-A, Ghazale A-H, Bain A-J, Rosenberg E-S, Easley K-A, Anania F-A et al. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(11):1774–80. doi: 10.3748/wjg.14.1774.
12. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132(4):1261–9. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508507001795>.
13. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *The American Journal of Surgery* 2004; 188(5):580–3. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.07.034.

14. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl):S121-30. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.003.
15. Herold G, Hrsg. Innere Medizin 2017: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2017.
16. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39(2):280–2. doi: 10.1002/hep.20062.
17. Franchis R de, Dell'Era A, Primignani M. Diagnosis and monitoring of portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2008; 40(5):312–7. doi: 10.1016/j.dld.2007.12.007.
18. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(10):573–82. doi: 10.1038/nrgastro.2009.149.
19. Franchis R de. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63(3):743–52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
20. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(1):102-111.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.001.
21. Nicoll A. Surgical risk in patients with cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012; 27(10):1569–75. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07205.x.
22. Gressner AM, Arndt T, Hrsg. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. (Springer Reference Medizin).
23. Rajakannu M, Cherqui D, Ciacio O, Golse N, Pittau G, Allard MA et al. Liver stiffness measurement by transient elastography predicts late posthepatectomy outcomes in patients undergoing resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2017; 162(4):766–74. doi: 10.1016/j.surg.2017.06.006.
24. Goede B de, Klitsie PJ, Lange JF, Metselaar HJ, Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(1):47–59. doi: 10.1016/j.bpg.2012.01.010.
25. Ziser A, Plevak DJ. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Current opinion in anaesthesiology* 2001; 14(6):707–11. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17019169/>.
26. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111(4):1018–22. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8831597/>.
27. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *British Journal of Surgery* 2012; 99(6):855–63. doi: 10.1002/bjs.8753.
28. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for

- hepatocellular carcinoma in injured liver. Annals of Surgery 2000; 232(5):665–72. doi: 10.1097/00000658-200011000-00008.
29. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Annals of Surgery 1997; 226(6):688-701; discussion 701-3. doi: 10.1097/00000658-199712000-00006.
30. Lencioni R, Crocetti L. Radiofrequency ablation of liver cancer. Techniques in Vascular and Interventional Radiology 2007; 10(1):38–46. doi: 10.1053/j.tvir.2007.08.006.
31. Meunier K, Mucci S, Quentin V, Azoulay R, Arnaud JP, Hamy A. Colorectal surgery in cirrhotic patients: assessment of operative morbidity and mortality. Dis Colon Rectum 2008; 51(8):1225–31. doi: 10.1007/s10350-008-9336-y.