



Medizinische Fakultät

aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Intensivpflichtige Komplikationen einer „*End Stage Liver Disease*“ und die
Suche nach Mortalitätsprädiktoren anhand der klinischen Studie
SENSATION (*Studies on End Stage Liver Disease And Transplantation*)**

Vanessa Nina Leistner

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid
2. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber

Die Dissertation wurde am 27.05.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 07.05.2014 angenommen.

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	7
1.1. Leberzirrhose und End Stage Liver Disease (ESLD)	7
1.1.1. Definition der Leberzirrhose	7
1.1.2. Prävalenz der Leberzirrhose	8
1.1.3. Ursachen der Leberzirrhose	8
1.1.4. Einteilung und Stadien der Leberzirrhose	10
1.1.5. Entwicklung und morphologische Merkmale der Leberzirrhose	12
1.1.6. Diagnose der Leberzirrhose	15
1.2. Akute intensivpflichtige Komplikationen einer ESLD	16
1.2.1. Definition	16
1.2.2. Epidemiologische Daten	16
1.2.3. Klinische Manifestationen	16
1.2.3.1. Überblick über die Komplikationen einer ESLD	16
1.2.3.2. Speziell intensivpflichtige Komplikationen einer ESLD	22
1.2.3.2.1. Varizenblutung	22
1.2.3.2.2. Aszites	23
1.2.3.2.3. Spontan bakterielle Peritonitis	24
1.2.3.2.4. Hepatische Enzephalopathie	25
1.2.3.2.5. Hepatorenales Syndrom	26
1.2.3.2.6. Hepatopulmonales Syndrom	27
1.2.3.2.7. Akut auf chronisches Leberversagen	28
1.3. Das Outcome von Patienten mit akuten intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD	28
1.3.1. Mortalität	28
1.3.2. Überblick über häufige Mortalitätsprädiktoren in der Literatur	29
1.3.3. Scores und deren Modifikationen	31
1.3.3.1. Child-Pugh Score	31
1.3.3.2. Modifikationen des Child-Pugh Scores	33
1.3.3.3. MELD (Model of End Stage Liver Disease)-Score	34
1.3.3.4. Modifikationen des MELD-Scores	36
1.3.3.5. Wichtige Intensivscores	38
1.3.4. Der Einfluss des Krankheitsstadiums auf den Aussagewert der Mortalitätsprädiktoren	41
1.4. Ziele der Arbeit	42
2. MATERIAL UND METHODEN	43
2.1. Studiendesign	43
2.2. Stichprobe	43
2.3. Ablauf	45
2.4. Messinstrumente	45
2.4.1. Fragebögen	45
2.4.2. Berechnung der Scores	48
2.5. Statistische Analysen	48
2.5.1. Datenreduktion und Datenaufbereitung	48
2.5.2. Verwendete statistische Mittel	50

3.	ERGEBNISSE	55
3.1.	Epidemiologische Daten der Studie	55
3.1.1.	Patientenkollektiv	55
3.1.2.	Häufigkeit und Ursachen einer ESLD	57
3.1.3.	Akute intensivmedizinische Komplikationen einer ESLD	58
3.2.	Das Outcome von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD	65
3.2.1.	Mortalität und Verlauf von intensivmedizinischen Komplikationen einer ESLD	65
3.2.2.	Mortalitätsprädiktoren	65
3.2.2.1.	Unterschiedstests	67
3.2.2.2.	ROC (Receiver Operating Characteristics)-Analysen	75
3.2.2.3.	Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Test	81
3.2.2.4.	Logistische Regressionen	87
4.	DISKUSSION	91
4.1.	Epidemiologische Daten	91
4.1.1.	Studienkollektiv	91
4.1.2.	Patientencharakteristika und Laborwerte	91
4.1.3.	Diagnostik und Ursachen der Leberzirrhose	92
4.1.4.	Intensivpflichtige Komplikationen der Leberzirrhose	93
4.2.	Das Outcome von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD	94
4.2.1.	28-Tage-Mortalität	94
4.2.2.	Mortalitätsprädiktoren	95
4.2.2.1.	Patientencharakteristika	95
4.2.2.2.	Laborwerte	96
4.2.2.3.	Scores und Scoremodifikationen	98
4.2.2.4.	Unabhängige Mortalitätsprädiktoren	103
4.3.	Limitationen der Studie	104
4.4.	Ausblick	105
5.	ZUSAMMENFASSUNG	106
6.	LITERATURVERZEICHNIS	109
7.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	116
8.	TABELLENVERZEICHNIS	117
9.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	118
10.	ANHANG	119
11.	DANKSAGUNG	128
12.	LEBENS LAUF	129

1. EINLEITUNG

1.1. Leberzirrhose und End Stage Liver Disease (ESLD)

1.1.1. Definition der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose, die bei sehr vielen chronischen Lebererkrankungen als letzte Stufe („End Stage“) des ablaufenden Krankheitsgeschehens auftritt, ist ein bisher vor allem histopathologisch definiertes Krankheitsbild [34; 73]. So stellt die Zirrhose einen diffusen Prozess dar, der zum einen durch eine Fibrose, aber auch durch die Umwandlung der physiologischen Leberarchitektur in strukturell abnorme Knoten gekennzeichnet ist [9].

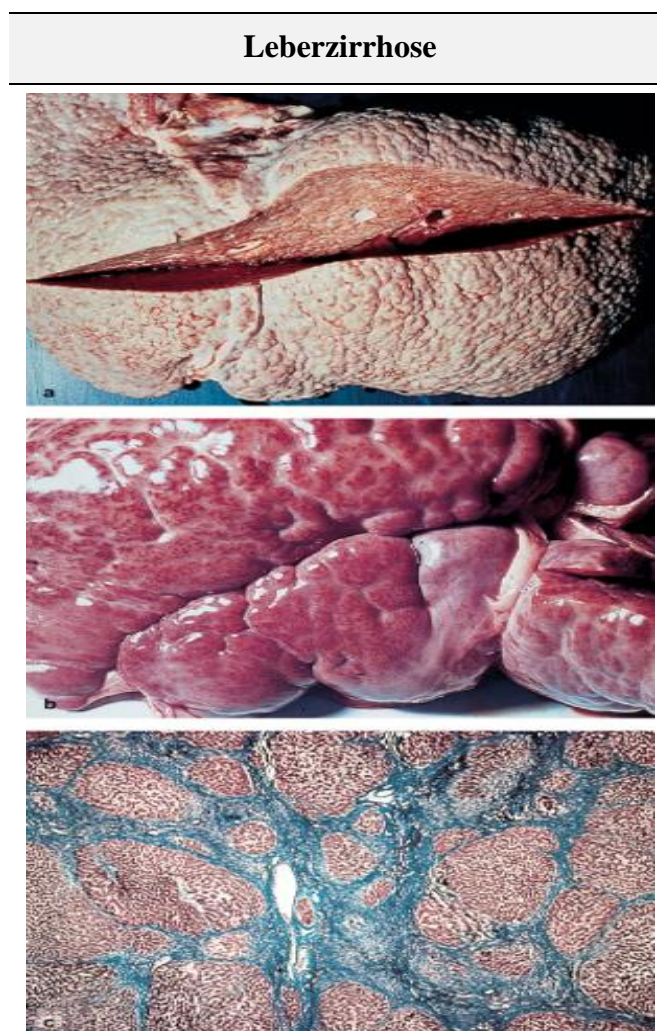


Abbildung 1: Makro- und mikroskopische Ansicht einer Leberzirrhose; aus [22]: Die oberste Abbildung zeigt das makroskopische Bild einer kleinknotigen Leberzirrhose, im mittleren Ausschnitt ist eine großknotige Leberzirrhose mit unregelmäßiger, höckriger Leberoberfläche dargestellt und auf der untersten Abbildung sieht man das histologische Bild einer Leberzirrhose mit Bindegewebssepten (blau), die die Parenchymknoten (rot) umgeben.

Eine rein histopathologische Definition kann jedoch der Komplexität dieser Erkrankung nicht gerecht werden [86]. Die Leberzirrhose ist mehr als nur eine ausgedehnte Fibrose und deren Entwicklung umfasst weitere Mechanismen, wie beispielsweise Veränderungen der hepatischen Gefäßstrukturen, eine dauerhafte inflammatorische Aktivierung und eine individuell determinierte hepatozelluläre Regenerationsfähigkeit [35]. In den letzten Jahren hat sich das Verständnis dieser Erkrankung durch verbessertes Wissen und erweiterte Therapiemöglichkeiten gewandelt. Beruhte die Definition der Leberzirrhose lange auf der Ansicht, dass diese eine irreversible Ein-Stadium-Erkrankung darstellt, wird sie heute als dynamischer und z.T. reversibler Prozess angesehen [35; 42]. Dabei betont der Begriff „End Stage Liver Disease“ (ESLD), der häufig als Synonym gebraucht wird, dass die Leberzirrhose das letzte Stadium (End Stage) verschiedener Krankheitsentwicklungen kennzeichnet [42].

1.1.2. Prävalenz der Leberzirrhose

Eine exakte weltweite Prävalenz der Leberzirrhose ist unbekannt. Man geht allerdings aufgrund von Schätzungen davon aus, dass ca. 1% der Bevölkerung an einer histologisch nachweisbaren Zirrhose leidet, auch wenn diese im kompensierten Stadium häufig unbemerkt bleibt. [96] Diese Angaben werden von den Ergebnissen der Dionysos Studie aus Norditalien bekräftigt, bei der die Autoren in ihrer Studie mit 6917 Studienteilnehmern¹ eine Leberzirrhoseprävalenz von 1,1% erheben konnten [17].

Die epidemiologischen Daten dieser Erkrankung sind u.a. von deren Ätiologie abhängig und zeigen deshalb deutliche geographische Unterschiede [78]. So findet sich eine ESLD in Asien und Afrika aufgrund einer deutlich höheren Rate an chronischen Hepatitis B und C Infektionen häufiger als in Europa und den USA. Neuere Daten lassen erkennen, dass die weltweite Prävalenz von chronisch viralen Hepatitiden, aber auch Fettleberhepatitiden aufgrund eines metabolischen Syndroms zunimmt und damit die Leberzirrhose in Zukunft noch häufiger werden wird. [48]

In Deutschland stand die Zirrhose in den Jahren 2006-2011 auf den Plätzen 31– 36 der Todesursachen [103] und der Anteil dieser Erkrankung an der Gesamtmortalität betrug 2002 immerhin 2,2% [81; 103].

1.1.3. Ursachen der Leberzirrhose

Als Ursachen einer ESLD kommen einige Erkrankungen, Noxen und weitere Auslöser in Frage. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten Genesen:

¹ Zur übersichtlicheren Darstellung werden in der gesamten Arbeit beide Geschlechter als Patienten bzw. Studienteilnehmer bezeichnet, ohne dabei ein Geschlecht benachteiligen zu wollen

Ursachen einer Leberzirrhose	
Alkoholismus	Kardiale Zirrhose
Chronische Virushepatitis	Erblich bedingte Stoffwechselerkrankungen
Hepatitis B (und D)	Hämochromatose
Hepatitis C	Morbus Wilson
Nicht alkoholische Steatohepatitis	α 1 Antitrypsin Mangel
Biliäre Zirrhose	zystische Fibrose bzw. Mukoviszidose
Primär biliäre Zirrhose	Tropische Infektionen: Bilharziose
Primär sklerosierende Cholangitis	Toxisch: z.B. Methotrexat-Langzeittherapie
Autoimmuncholangiopathie	Kryptogene Zirrhose
Autoimmunhepatitis	

Tabelle 1: Die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose, nach [73]

Der **Alkoholmissbrauch** stellt in den westlichen Ländern mit mindestens 46-75% die häufigste Ursache einer ESLD dar [29; 34; 86; 107] und kann bei 25-50% aller Zirrhosepatienten als wichtiger Kofaktor gefunden werden [48]. In Deutschland konsumiert jeder Erwachsene etwa 10 Liter reinen Alkohol pro Jahr, 1,7 Millionen Menschen sind alkoholabhängig und weitere 10,4 Millionen Menschen betreiben einen riskanten Konsum [73]. Die Grenze zur Entwicklung einer Leberzirrhose liegt bei beiden Geschlechtern bei einer täglichen Alkoholmenge von etwa 30g, wobei insbesondere ein von der Essensaufnahme unabhängiger Alkoholkonsum und das Trinken mehrerer verschiedener Alkoholgetränke das Risiko eines Leberschadens erhöht [17]. Obwohl die kumulative Alkoholmenge mit dem Grad der Leberschädigung korreliert, bestehen jedoch in deren Ausprägung individuelle und z.T. genetisch determinierte Unterschiede [16]. Der Hauptanteil des konsumierten Alkohols wird über die zytosolische Alkoholdehydrogenase (ADH) in Acetaldehyd und über die Aldehyddehydrogenase (ALDH) in Acetat umgewandelt. Nur ein kleiner Teil des Metabolismus findet über die mikrosomale ethanoxidierende (MEOS) und die peroxismale Katalase statt. Das beim Alkoholabbau zwischenzeitlich entstehende Acetaldehyd stellt eine hochreaktive Verbindung dar, die über Proteininteraktionen u.a. mit Enzymen der Mikrotubulusbildung und des hepatischen Proteintransports interferiert. Daneben bewirken reaktive Sauerstoffspezies, die beim Alkoholabbau entstehen, über eine Kupffer-Zell-Aktivierung eine vermehrte Produktion fibrogener Zytokine und führen so zur Entstehung einer Fibrose und schlussendlich Zirrhose. [73] Die Enzymaktivitäten der Alkoholdehydrogenase und der Aldehyddehydrogenase werden genetisch beeinflusst und sind neben vielen, z.T. noch kontrovers diskutierten Genpolymorphis-

men (z.B. CYP 2E1 Enzym, Promotorregion des TNF α , Superoxiddismutase) und anderen Faktoren für die unterschiedliche Vulnerabilität des Lebergewebes auf die Noxe Alkohol verantwortlich [16].

Während in Asien und Afrika die Hepatitis B die häufigste Ursache einer ESLD darstellt [96], stehen die **chronischen Hepatitiden** in den westlichen Industriestaaten nach der äthyltoxischen Leberzirrhose an Platz zwei [34]. In diesen Ländern weisen bis zu 35% der Patienten mit einer ESLD eine Hepatitis C und etwa 11% eine Hepatitis B als Genese ihrer chronischen Lebererkrankung auf [34]. In Deutschland sind etwa 500.000 Menschen mit dem Hepatitis C Virus infiziert (Prävalenz 0,4-0,7%) und bei 5-8% der Bevölkerung bestehen serologische Hinweise auf eine abgelaufene Hepatitis B (0,4-0,8% Virusträger). Die Gefahr einer chronischen Hepatitis wird bei einer Hepatitis C-Infektion mit bis zu 80% und bei einer Hepatitis B Infektion mit ca. 5% angegeben, wobei bei jeweils mindestens 20-30% von diesen eine Leberzirrhose entsteht. Bei dieser Entwicklung scheint der immunbedingte Leberschaden eine weitaus bedeutendere Rolle als die kaum vorhandene Zytopathogenität der Viren selbst zu spielen. [73]

Eine zunehmende Bedeutung als Genese einer Leberzirrhose gewinnt die **nicht alkoholische Steatohepatitis**, die vor allem bei Patienten mit metabolischem Syndrom gehäuft auftritt [73; 86; 105]. Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und eine Hyperlipidämie stellen in den westlichen Industriestaaten, so auch in Deutschland, immer häufiger gesellschaftliche Gesundheitsprobleme dar und sind entscheidende Risikofaktoren bei der Entwicklung einer nicht alkoholischen Steatohepatitis [96]. Die Diagnosestellung dieser Genese kann schwierig sein, da mit dem Fortschreiten der Zirrhose und der dadurch zunehmenden katabolen Stoffwechsellage histologische Zeichen der Steatosis verschwinden können und so fälschlicherweise der Eindruck einer unbekanntenen, also kryptogenen Genese, entsteht [73].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in Deutschland vor allem die alkoholische und nicht alkoholische Steatohepatitis, sowie die viralen Hepatitiden B und C die häufigsten Genesen einer Leberzirrhoseentwicklung darstellen [109]. Als **weitere, etwas seltene Ursachen** (siehe Tabelle 1) sind beispielsweise eine primär biliäre Zirrhose, eine primär sklerosierende Cholangitis, eine Autoimmunhepatitis, eine Hämochromatose oder ein Morbus Wilson für diese Erkrankung verantwortlich [48; 73]. In bis zu 15% der Patienten gelingt es nicht, eine Ursache zu eruieren (kryptogene Zirrhose) [2; 10; 32; 84].

1.1.4. Einteilung und Stadien der Leberzirrhose

Eine Einteilung der Leberzirrhose kann nach morphologischen (makroskopisch, mikroskopisch), zeitlichen, klinischen und ätiologischen Gesichtspunkten geschehen.

Einteilung und Stadien der Leberzirrhose¹				
Ätiologie	Morphologie makroskopisch	Morphologie mikroskopisch	Klinik	Zeit
Alkohol Hepatitis B, C NASH biliär autoimmun SW-Erkrankungen Toxine kryptogen	mikronodulär makronodulär gemischtknotig	aktiv (progredient) inaktiv (stationär) oder <u>spezifisch je nach Genese²:</u> (nur Beispiele) Score nach Desmet Score nach Batts, Ludwig modifizierter Fibroscore nach Ishak et al. mod.Hepatitisaktivitätsindex (mHAI) METAVIR Fibroscore	kompensiert dekompensiert oder kompensiert 1) ohne Varizen 2) mit Varizen dekompensiert 3) portale Hypertension (Aszites, Varizenblutung, HE) und Leberinsuffizienz (Ikterus) 4) rezidivierende Varizenblutungen, refraktärer Aszites, Hypo-natriämie, HRS	früh voll entwickelt fortgeschritten dekompensiert
<p>HE: hepatische Enzephalopathie, HRS: hepatorenales Syndrom, mod. Hepatitisaktivitätsindex: modifizierter Hepatitisaktivitätsindex, NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis, SW-Erkrankungen: Stoffwechselerkrankungen ¹ diese Tabelle wurde mit Hilfe folgender Quellen erstellt: [22; 35; 42; 95], ² diese Scores bzw. Einteilungen sind nicht zirrrosespezifisch, sondern beschreiben vor allem das histologische Bild (u.a. Fibrorestadium) auf dem Weg zur Zirrhoseentwicklung.</p>				

Tabelle 2: Einteilung und Stadien der Leberzirrhose

Die verschiedenen Ätiologien einer Leberzirrhose wurden in Kapitel 1.1.3. bereits näher beschrieben.

Makroskopisch werden die makronoduläre (z.B. bei einer Hepatitis), die mikronoduläre (z.B. äthyltoxische oder biliäre Leberzirrhose) und die gemischtknotige Leberzirrhose (z.B. bei vorliegender Hepatitis, Hämochromatose oder Stoffwechselerkrankung) voneinander unterschieden [22]. Histologisch finden sich zahlreiche, z.T. je nach zugrunde liegender Erkrankung spezifische Scores, die den Weg von keiner bzw. einer geringen Fibrose zur manifesten Zirrhose nach histologischen Gesichtspunkten (z.B. Verteilungsmuster der Fibrose, Grad der Architekturstörung) graduieren [95]. Diese Einteilungen zum Schädigungsgrad des Lebergewebes sind unabdingbar, um klinische Folgen abschätzen und therapeutische Möglichkeiten diskutieren zu können. Oftmals stellt die Zirrhose hierbei die letzte Scorestufe dar (z.B. METAVIR F4 (F0-F4), Grad 4 nach Desmet (0-4)) [42; 95] und bestätigt damit die unter Kapitel 1.1.1. dargestellte Definition der Leberzirrhose als letzte Stufe (End Stage) verschiedener Krankheitsprozesse.

Klinische Definitionen unterteilen die Leberzirrhose in ein kompensiertes und ein dekompensiertes Stadium, wobei die Entwicklung von klinisch wichtigen Komplikationen wie ein zu-

nehmender portaler Hochdruck (u.a. mit den Folgen Aszites, gastrointestinale Blutung) und eine abnehmende Leberfunktion (u.a. mit den Folgen Ikterus, hepatische Enzephalopathie) den Übergang dieser Stadien anzeigt [34]. Garcia-Tsao et al. [42] entwickelten eine noch detailliertere Stadieneinteilung (siehe Tabelle 3), die histologische und biologische Merkmale mit den klinischen Folgen (Symptome, Ausmaß des portalen Hochdrucks) kombiniert.

Einteilung der Leberzirrhose nach Garcia-Tsao				
histologisch	F1-F3	----- F4 -----		
klinisch	keine Zirrhose	kompensiert	kompensiert	dekompensiert
Symptome	keine	keine (keine Varizen)	keine (Varizen vorhanden)	Aszites, Varizenblutung, HE
Stadium	-	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3 und 4
HVPG	<6mmHg	> 6mmHg	>10mmHg	>12mmHg
biologisch	Fibrogenese, Angiogenese	Narbengewebe	azelluläres Narbengewebe, Knoten	irreversible Narbe
HE: hepatische Enzephalopathie, HVPG: hepatic venous pressure gradient/ Lebervenenendruck				

Tabelle 3: Einteilung der Leberzirrhose nach Garcia-Tsao

Das nicht zirrhotische Stadium (METAVIR F1-F3) ist durch fehlende klinische Symptome, einen HVPG im Normalbereich (< 6mmHg) und ersten morphologischen Veränderungen (Fibrogenese, Angiogenese) gekennzeichnet; das zirrhotische Stadium (METAVIR F4) kann in ein kompensiertes und ein dekompensiertes Stadium eingeteilt werden, wobei das Vorliegen eines Aszites, einer Varizenblutung, einer hepatischen Enzephalopathie und/oder eines Ikterus den Übergang dieser Stadien charakterisiert. Das kompensierte Stadium lässt sich weiter in ein Stadium 1 (keine Varizen) und 2 (Varizen) untergliedern, die sich zudem im Ausmaß des portalen Hypertonus unterscheiden. Bei dekompensierter Erkrankung liegen im Stadium 3 die typischen Komplikationen der Leberzirrhose (portaler Hypertonus und abnehmende Leberfunktion samt Folgen) vor, die im Stadium 4 rezidivierend auftreten und nur noch schwer therapierbar sind (z.B. refraktärer Aszites, rezidivierende Varizenblutung); nach [42].

1.1.5. Entwicklung und morphologische Merkmale der Leberzirrhose

Wie in Kapitel 1.1.3. bereits beschrieben, können mehrere Ursachen (z.B. Alkohol, Hepatitis B und C) zu einem zirrhotischen Umbau des Lebergewebes führen. Sauerstoffradikale (z.B. beim Alkoholabbau), Stoffwechselabbauprodukte, verschiedene Toxine, Viren, eine Cholestase oder eine bestehende Hypoxie stellen hierbei einige der wichtigsten direkten Auslöser einer Zirrhoseentwicklung dar. Über eine gesteigerte Cytokin- (u.a. TGF- β) und Wachstumsfaktorenausschüttung aus Makrophagen und dem Epithel der Gallenwege führen diese zu einer Umdifferenzierung von aktivierten portalen oder perivaskulären Fibroblasten und hepatischen Sternzellen in Myofibroblasten. Diese Myofibroblasten produzieren eine erhöhte Menge an z.B. Kollagen I, III, IV, Fibronectin, Laminin, elastischen Fasern, Glykosaminoglykane und

Proteoglykane und sind so neben einer verminderten Produktion von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und einer erhöhten Expression von MMP-Inhibitoren (TIMP 1 und 2) für die zunehmende Fibrosierung des Lebergewebes verantwortlich. [96]

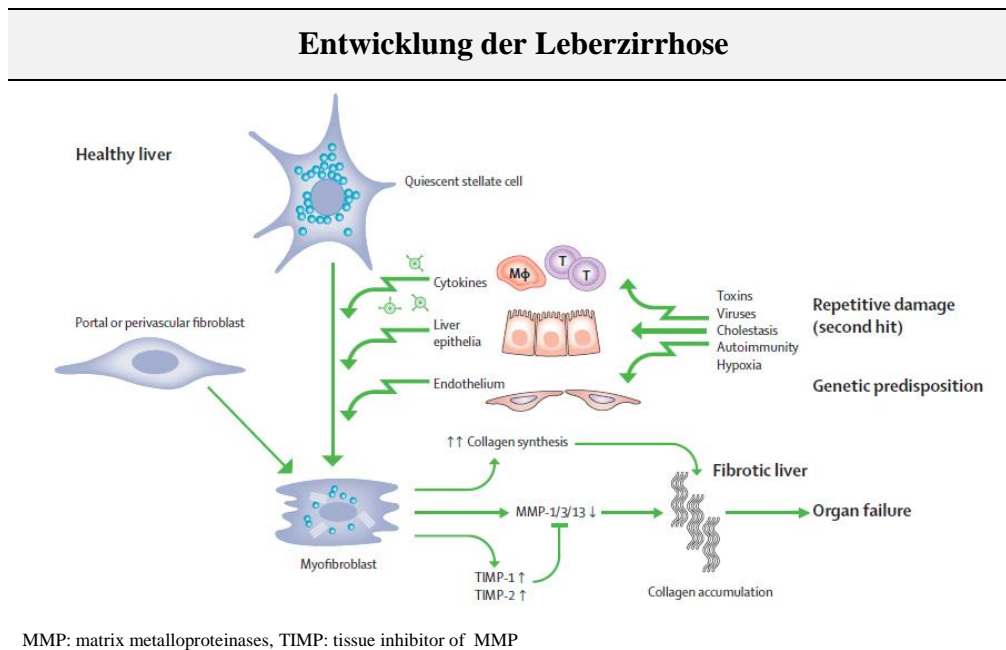


Abbildung 2: Pathogenese der Leberzirrhose; aus [96]

Verschiedene Auslöser (z.B. Toxine, Viren, Cholestase, Hypoxie) führen über eine gesteigerte Cytokin- und Wachstumshormonsynthese zur Aktivierung und Umwandlung von hepatischen Sternzellen und portalen oder perivaskulären Fibroblasten in Myofibroblasten. Diese produzieren eine erhöhte Menge an Kollagenen, reduzieren die Produktion von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), zeigen eine erhöhte Expression der physiologischen MMP-Inhibitoren TIMP1 und 2 und führen so zur zunehmenden Fibrosierung der Leber.

Die zunehmende Fibrosierung des Lebergewebes hat dabei weitreichende Folgen. Je nach Fibrosierungsmuster (perisinusoidal, septal) bilden sich entweder nach Zerstörung des gefensterten Endothels der Sinusoide kollagenreiche, vaskularisierte Narbenstränge im ehemaligen Disseiraum (perisinusoidale Form, man spricht von der sogenannten „Sinusoidalen Kapillarisation“) oder fibröse Septen durchziehen das Leberparenchym, enden blind oder verbinden Gefäßstrukturen (septale Form) [35; 96]. Diese Veränderungen führen zur Ausbildung von Gefäßanastomosen und Shunts zwischen den Portalfeldern und den Zentralvenen. Der dadurch entstehende direkte Blutfluss zwischen afferentem und efferentem System ist für eine andauernde Hypoxie des Lebergewebes verantwortlich, die durch eine weitere Stimulation des Fibrosierungsprozesses, durch eine zunehmende Neovaskularisation und durch eine weitere Umstrukturierung des hepatischen Gefäßsystems den morphologischen Umbau der Leber verstärkt. [35] So stellen die voneinander abhängigen Mechanismen der Fibrosierung und der hepatischen Gefäßveränderungen wichtige Determinanten der Entwicklung einer Leberzirrhose

se dar [86] und bilden die Grundlage für weitere systemische Folgen und Komplikationen dieser Erkrankung (z.B. portaler Hypertonus) [35].

Vaskuläre und morphologische Veränderungen der Leberzirrhose

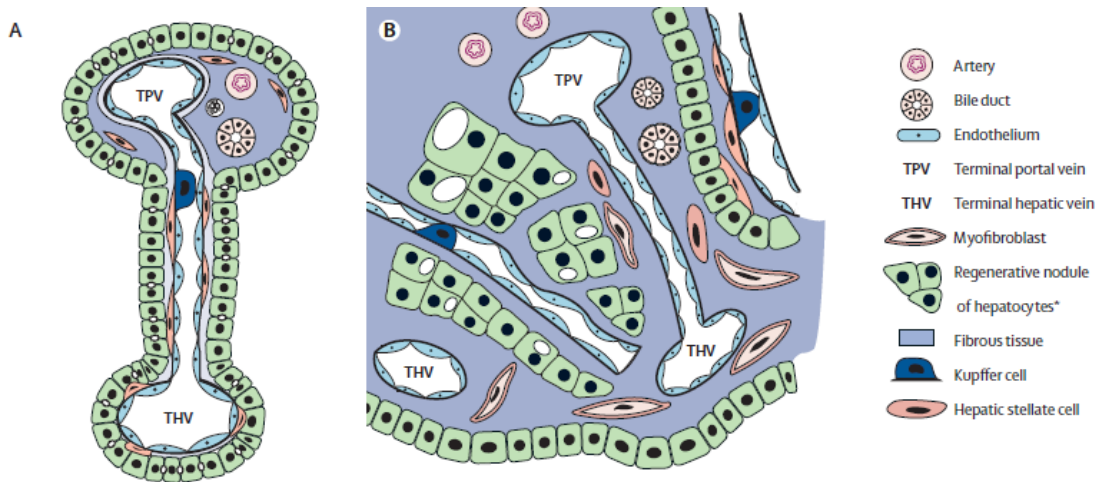


Abbildung 3: Vaskuläre und morphologische Veränderungen der Leberzirrhose; aus [96]

A: Gesunde Leber: Portalvenenblut fließt von den Portalfeldern (TPV) in Richtung Zentralvenen (THV). Hierbei ist ein ausgeprägter metabolischer Austausch durch das gefenesterte Endothel der Sinusoide, das den Disse-Raum begrenzt, mit den Hepatozyten (grün) möglich. B: zirrhotische Leber: die Fibrosierung des Lebergewebes (lila) führt zum Verlust der endothelen Fenestrierung der Sinusoide, zur Auffüllung des Disse-Raumes mit fibrotischem Gewebe und somit zur fehlenden Möglichkeit eines metabolischen Austausches mit den perisinusoidalen Hepatozyten (Kapillarisation der Sinusoide). Das Blut fließt direkt von den Portalfeldern in die Zentralvenen mit den Folgen eines intrahepatischen portalen Hochdrucks und einer verminderten Leberfunktion.

Genetische Einflüsse determinieren dabei die Entwicklung einer Leberzirrhose [96]. Verschiedene, z.T. bereits erforschte Genpolymorphismen entsprechender Kandidatengene sind für die individuellen Reaktionen der verschiedenen Patienten auf ein und dieselbe Ursache verantwortlich (vgl. Kapitel 1.1.3. Alkoholmetabolismus) [16]. Da in der vorliegenden Arbeit nur sehr knapp auf diesen Aspekt eingegangen werden kann, befindet sich im Anhang ein kurzer Überblick über einige bereits bekannte Genpolymorphismen und deren Auswirkungen auf die Entstehung einer Leberzirrhose (siehe Tabelle 29).

Eine Frage, die bisher noch nicht vollständig beantwortet werden kann, ist die Frage nach der Reversibilität der Leberzirrhose [42; 86]. Lange wurde die hier dargestellte Entwicklung der Leberzirrhose als irreversibler Prozess angesehen, doch neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine Reversibilität zumindest früher Stadien durchaus möglich erscheint [35; 86; 96; 97]. Immer noch unklar ist jedoch der Zeitpunkt bzw. das morphologische Korrelat, das zur Irreversibilität führt, auch wenn diese mit der Zunahme der Neovaskularisationen und Lebersteife immer wahrscheinlicher zu werden scheint [42].

1.1.6. Diagnose der Leberzirrhose

Häufig ist die Leberzirrhose bis zum erstmaligen Auftreten von Komplikationen asymptomatisch [48; 99]. Hinweise für diese Erkrankung können jedoch auch im asymptomatischen Stadium auffällige Laborparameter, eine Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) und/oder eine Biopsie liefern (Tabelle 4) [48; 96]. Neuere diagnostische Maßnahmen schließen die Messung der Lebersteife mittels Elastographie (Ultraschall- oder MR gestützt) ein, deren Ergebnis sehr gut mit dem Fibrosestadium und dem venösen Druckgradienten korreliert [42; 116].

Diagnose der Leberzirrhose ¹		
Labor	Bildgebung	Biopsie
<p><u>vermutete Genese</u> <u>Parameter</u></p> <p>HBV HBsAg, HBeAg, HBcAK, HBV DNA</p> <p>HCV HCV-AK, HCV RNA</p> <p>Alkohol AST/ALT ≥ 2, CDT, γGT</p> <p>NASH Harnsäure, Glucose, Triglyceride</p> <p>autoimmun ANA-, LKM-, SLA-AK</p> <p>PBC AMA, Alkalische Phosphatase, γGT, Cholesterin</p> <p>PSC pANCA, Alkalische Phosphatase, γGT</p> <p>Hämochromatose Transferrinsättigung > 60% (Männer), > 50% (Frauen), Ferritin</p> <p>Wilson Ceruloplasmin, Kupferausscheidung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sonographie • CT • MRT • Elastographie (Fibroscan®) 	<p>Goldstandard</p> <ul style="list-style-type: none"> • perkutan, transjugulär oder laparoskopisch möglich • wird oftmals als Feinnadelpunktion durchgeführt • Probleme: Biopsie repräsentiert nur 1/50000 des Lebergewebes, seltene Risiken wie z.B. Nachblutung, Schmerzen, Peritonitis, Pleuritis, Pneumothorax, Abszess
<small>ALT: Alaninaminotransferase, AMA-AK: antimitochondriale Antikörper, ANA-AK: antinukleäre Antikörper, AST: Aspartataminotransferase, CDT: carbohydrate-deficient transferrin / Kohlenhydrat ungesättigtes Transferrin, CT: Computertomographie, HBcAK: Hepatitis B Core Antikörper, HBeAg: Hepatitis B Envelope Antigen, HBsAg: Hepatitis B Surface Antigen, HBV: Hepatitis B Virus, HCV: Hepatitis C Virus, LKM-AK: liver kidney membrane Antikörper, MRT: Magnetresonanztomographie, NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis, pANCA: perinukleäres neutrophiles zytoplasmatisches Antigen, PBC: primär biliäre Sklerose, PSC: primär sklerosierende Cholangitis, SLA: soluble liver antigen</small> <small>¹ diese Tabelle wurde mit Hilfe folgender Quellen erstellt [25; 35; 40; 42; 48; 96]</small>		

Tabelle 4: Die Diagnosestellung der Leberzirrhose

Durch eine gezielte diagnostische Untersuchung ist es nicht nur möglich, die Diagnose einer Leberzirrhose zu stellen, sondern auch Aussagen zur Ätiologie, dem Krankheitsstadium und

den Folgen dieser Erkrankung zu machen und damit die Grundlage für eine geeignete Therapie zu legen [25; 96].

1.2. Akute intensivpflichtige Komplikationen einer ESLD

1.2.1. Definition

Im Verlauf einer Leberzirrhose können verschiedene Komplikationen auftreten, von denen einige intensivmedizinisch therapiert und überwacht werden müssen (siehe Kapitel 1.2.3.). Die Entwicklung solcher Komplikationen wird als Dekompensation der Erkrankung bezeichnet und trägt u.a. zur schlechten Prognose von Patienten mit einer ESLD bei [79; 82].

1.2.2. Epidemiologische Daten

Das Risiko von Komplikationen nimmt mit zunehmender Erkrankungsdauer zu, so können jährliche Dekompensationsraten von 7% [34] bis zu 25% [58] und fünfjährige Dekompensationsraten von 30% [19] bis zu 50% [58] beobachtet werden. Bei der alkoholbedingten Leberzirrhose ist im Vergleich zu anderen Ätiologien (u.a. Hepatitis B und C) von höheren Dekompensationsraten auszugehen [96].

1.2.3. Klinische Manifestationen

1.2.3.1. Überblick über die Komplikationen einer ESLD

Die in Kapitel 1.1.5. beschriebenen morphologischen Veränderungen bilden die Grundlage einer Vielzahl an Komplikationen einer ESLD (siehe Tabelle 5). Pathophysiologisch lassen sich diese Komplikationen den folgenden drei Hauptursachen bzw. –mechanismen zuordnen: der Entwicklung eines portalen Hypertonus, der Abnahme bzw. dem Versagen der physiologischen Leberfunktion und der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) [22].

Die Umstrukturierung der hepatischen Gefäßstrukturen und die zunehmende Fibrosierung des Lebergewebes verursachen einen **portalen Hypertonus**, der bei mehr als 60% der Leberzirrhosepatienten auftritt [35; 73]. Dieser wird als eine Erhöhung des hepatovenösen Druckgradienten (HVPG: hepatic venous pressure gradient) über 5mmHg definiert und stellt eine der frühesten und wichtigsten Folgen der Leberzirrhose dar [42; 86]. Dabei korreliert der HVPG mit der Schwere der Erkrankung [66; 86] und klinische Beobachtungen deuten darauf hin, dass bei Werten von mehr als 12mmHg mit den Komplikationen (u.a. Aszites, Ösophagusvarizenblutung) des portalen Hypertonus gerechnet werden muss [42]. Hierbei lassen sich direkte und systemische Auswirkungen eines erhöhten portalen Drucks unterscheiden, die in Tabelle 5 genauer beschrieben werden.

Als weitere Folge der morphologischen Veränderungen kommt es bei fortschreitendem Krankheitsverlauf zu einer zunehmenden Verringerung des funktionstüchtigen Lebergewebes und somit zu **einer Abnahme bzw. einem Versagen der physiologischen Leberfunktion** [22]. Eine verminderte Entgiftungs-, Synthese- und Metabolismusfunktion der Leber hat dabei unterschiedliche klinische Konsequenzen, die in Tabelle 5 genauer beschrieben werden. Nicht zuletzt muss als Reaktion auf die zunehmende Fibrosierung und abnorme hepatozelluläre Regeneration bei Patienten mit einer ESLD ein erhöhtes Risiko zur **Entwicklung eines HCC** beachtet werden [86].

Hepatozelluläres Karzinom



Abbildung 4: Makroskopische Ansicht eines hepatozellulären Karzinoms (HCC); aus [22]: Die obere Abbildung zeigt ein HCC vom massiven Typ, so ist ein einzelner großer, weißlich-gräulicher Tumorknoten erkennbar. Im unteren Bild sind viele kleine Tumorknoten erkennbar, die den multinodulären Typen des HCC kennzeichnen.

Dieses macht etwa 90% aller primären Leberkarzinome aus [22] und stellt die häufigste Todesursache von Patienten mit ansonsten kompensierter Leberzirrhose dar [37].


Da innerhalb dieser Arbeit nicht auf alle Folgen und Komplikationen detailliert eingegangen werden kann, gibt folgende Tabelle einen Überblick über die unterschiedlichen Ausprägungen von Komplikationen einer ESLD. Daraufhin werden alle potentiell intensivpflichtigen bzw. für die durchgeführte Studie wichtigen Komplikationen (in Tabelle 5 farblich unterlegte Komplikationen) noch etwas genauer besprochen (Kapitel 1.2.3.2.).

Überblick über mögliche klinische Folgen und Komplikationen einer ESLD¹

Hauptursache	Komplikation, Folge	Beschreibung	Pathophysiologie
Portale Hypertension: direkte Folgen	Ösophagusvarizen Magenfundusvarizen	endoskopisch sichtbare Venenausstülpungen im Bereich des Ösophagus und/oder Magenfundus +/- Blutung	einer der Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension; Blutfluss der gestauten V. gastrica dextra über die Ösophagusvenen in die V. azygos
	Varizenblutung	lebensbedrohliche Erkrankung, 1/3 der durch eine Leberzirrhose verursachten Todesfälle gehen auf eine Varizenblutung zurück	Blutung aus einem der Umgehungskreisläufe bei portalem Hypertonus
	Cruveilhier-Baumgarten Syndrom	sonographisch erkennbare Umgehungskreisläufe unter Einbeziehung der wiedereröffneten Umbilikalvenen, +/- Caput medusae	einer der Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension; Blutfluss von der Pfortader über wiedereröffnete Umbilikalvenen in die epigastrischen Venen
	Caput medusae	prominente Venen periumbilical	einer der Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension; Blutfluss von der Pfortader über wiedereröffnete Umbilikalvenen in die epigastrischen Venen
	Haemorrhoiden-ähnliche rektale Gefäßerweiterungen	Erweiterung der Vv. haemorrhoidales mediales und inferiores	einer der Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension; Blutfluss von V. haemorrhoidalis superior (Stromgebiet der Pfortader) in die Vv. haemorrhoidales media und inferior (Stromgebiet der V. cava inf.)
	Hypertensive Gastropathie	endoskopisch erkennbare venöse Blutfülle des Magens	gastraler Blutstau bei portaler Hypertension
	Splenomegalie, Hypersplenismus	palpierbar oder sonographisch vergrößerte Milz	portale Hypertension
Portale Hypertension: systemische Folgen	Aszites	sonographisch, später auch klinisch feststellbare Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle	portaler Hypertonus → Vasodilatation im Splanchnikusgebiet → zentrales Blutvolumen ↓ → u.a. Sympathikus, RAAS ↑ → Natriumretention, Plasmavolumen ↑ → Aszites zudem Albuminsynthese ↓, onkotischer P ↓ → Aszites ↑
	Hyponatriämie	Dilutionshyponatriämie bei bis zu 1/3 der Zirrhosepatienten, Häufigkeit nimmt mit der Schwere der Erkrankung zu	Vasodilatation im Splanchnikusgebiet → abnehmender vaskulärer R und abnehmender arterieller P → als kompensatorische Mechanismen wird das RAAS System, der Sympathikus und das ADH aktiviert → ADH bindet an V2 Rezeptoren → Wasserreabsorption → sinkende Plasmaosmolalität → Dilutionshyponatriämie

	Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)	spontane Superinfektion der Aszitesflüssigkeit ohne erkennbare intraabdominelle Keimquelle (>250 Granulozyten/mm ³)	inadäquate Abwehrmechanismen, reduzierte Motilität des Gastrointestinaltrakts, veränderte intestinale Mikroflora → Übertritt von Darmbakterien und Endotoxinen in die mesenterialen LK und Bauchhöhle (Durchwanderungsperitonitis)
	Hepatorenales Syndrom	Ausschlussdiagnose, Nierenfunktionsstörung bei normaler Histologie und unauffälliger intrinsischer Nierenfunktion	renale Vasokonstriktion → GFR ↓ weitere, z.T. noch unbekannte Faktoren
	Zirrhatische Kardiomyopathie	Zeichen einer systolischen und diastolischen Dysfunktion mit elektrophysiologischen Abnormalitäten wie z.B. QT-Verlängerung	portaler Hypertonus → Vasodilatation im Splanchnikusgebiet → effektives Blutvolumen ↓ → nicht ausreichende gegensteuernde Mechanismen (u.a. Aktivierung des Sympathikus, RAAS) → Verschlechterung der hämodynamischen Situation und vermehrte kardiale Belastung (Sympathikuswirkung, Volumenbelastung)
	weitere hämodynamische Folgen	effektives Blutvolumen ↓ Herzfrequenz ↑ kard. Auswurfvolumen ↑ Plasma- und Blutvolumen ↑ MAP ↓	siehe zirrhatische Kardiomyopathie
	Portopulmonale Hypertension	Assoziation von pulmonalarterieller Hypertension bei gleichzeitig bestehender portaler Hypertension; mittlerer pulmonaler arterieller P (MPAP) > 25mmHg in Ruhe	erhöhter portaler P → splanchn. Vasodilatation → pulmonaler Blutfluss erhöht → Endothelzelldysfunktion mit Endothelproliferation, Muskelhypertrophie, Fibrose und Thrombosen → vasoaktive Komponenten gelangen über Shunts direkt in den Lungenkreislauf: Vasokonstriktion → pulmonale Hypertonie
	Hepatopulmonales Syndrom (HPS)	15-20% der Patienten mit Leberzirrhose leiden unter einem HPS, unspezifische Symptome wie Dyspnoe	Überexpression von NO, Endothelin B Rezeptoren → pulm.-arterielle Vasodilatation + Shunts → Hypoxämie
Abnehmende Leberfunktion:	Hepatische Enzephalopathie	neuropsychiatrische Störung mit Verhaltens- und Bewusstseinsauffälligkeiten	verursacht durch eine mangelnde/ reduzierte Clearance von den Darmdurchdringenden Neurotoxinen (u.a. Ammoniak)
	Ikterus	Gelbfärbung der Skleren und Haut	Hyperbilirubinämie durch verminderte Bilirubinexkretion
	Asterixis	asynchronisches Flapping in dorsalflektierter Hand	hepatische Enzephalopathie, Disinhibition der Motorneurone
	Infektionen	häufig, v.a. SBP, Infektionen der ableitenden Harnwege und des Respirationstrakts	inadäquate Abwehrmechanismen, chronische Inflammation → erhöhte Infektionsgefahr

Veränderungen im Gerinnungssystem	Veränderungen betreffen pro- und antikoagulativen Weg ²	siehe unter jeweiligem Einzelpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Faktorenmangel • Thrombozytopenie • Thrombozytendysfunktion • DIC • systemische Fibrinolyse
Gerinnungsfaktorenmangel	neben Vitamin K - Mangel und Dysfibrinogenämie Hauptfaktor der verschlechterten Gerinnungssituation	Gerinnungsfaktorensynthese in erkrankter Leber ↓, zudem Vitamin K Mangel
Thrombozytopenie	49-64% leiden unter einer milden bis moderaten Thrombozytopenie, Blutungsgefahr ab Thrombozyten < 20.000 erhöht	Hypersplenismus, erhöhte Sequestriationsraten durch Splenomegalie, Thrombopoietinsynthese ↓, DIC
Thrombozytendysfunktion	verminderte Funktionalität der Thrombozyten	zirkulierende Plättcheninhibitoren ↑, NO ↑, defekte Thrombozyten Gp-Rezeptoren, defekte Signalkaskaden, veränderte Phospholipidmembranen, verschlechterte Thromboxan A2 Synthese
Systemische Fibrinolyse	bis zu 30% der Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose zeigen Zeichen einer beschleunigten Fibrinolyse	Clearance von tPA und fibrinolytischen Enzymen ↓, α1Antiplasmin und TAFI-Synthese (Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) ↓, Reabsorption von Aszitesflüssigkeit
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung	Clearance von aktivierten Gerinnungsfaktoren ↓, Gerinnungsinhibitorsynthese ↓, Endotoxine, Übertritt von Aszitesflüssigkeit in Systemkreislauf
Anämie	Hb↓, Blässe, Leistungsfähigkeit ↓	Blutverlust, Hypersplenismus, toxischer Knochenmarkschaden
Chronische Inflammation	Krankheitsprogression, Infektionsneigung, Entartungsrisiko	veränderter Lebermetabolismus (Zytokine, ...) + Detoxikation ↓ → Sympathikusaktivierung, NO ↑, intestinale Dysmotilität, bakterielle Überwucherung → Darmmukosabarriere gestört → LPS ↑, proinflamm. Zytokine ↑ → NO ↑ → Krankheitsprogression
Spider nävi³		erhöhtes Östradiol, verminderter Östradiolabbau

	Palmarerythem ⁴		erhöhtes Östradiol, verminderter Östradiolabbau
	Gynäkomastie	benigne Proliferation des männlichen Brustgewebes	vermehrter Umbau des Androstendion in Östrone, Östradiol; verminderter Östradiolabbau
	Verminderte Körperbehaarung	u.a. Bauchglätze	erhöhtes Östradiol, verminderter Östradiolabbau
	Weißnägel	horizontale weiße Nagelstreifen oder weiße Nagelplatte	Hypoalbuminämie
	Hypertrophe Osteopathie	schmerzhafter hypertropher Knochenumbau v.a. der langen Röhrenknochen	durch Shunts und portopulmonalen Hochdruck verursachte Hypoxämie
	Osteoporose	verminderte Knochendichte, Frakturgefährdung	Vitamin D Synthese ↓ (25-Hydroxylierung ↓), zudem Calciumaufnahme ↓, Hypogonadismus und Hypoparathyreoidismus
	Foetor hepaticus	beisend-süßlicher Geruch	volatile Dimethylsulfide
	Anorexie, Gewichtsverlust, Muskelschwund, Fatigue	bei > 50% der Zirrhosepatienten	kataboler Metabolismus verminderte orale Ernährung, Malabsorption, fortgeführter Alkoholkonsum, chronische Übelkeit, Aszites mit abdominellem Druckgefühl
	Diabetes mellitus Typ 2	bei 10-30% der Zirrhosepatienten	gestörte Glucoseverwertung in der erkrankten Leber
	Dupuytren Kontraktur	Fibrosierung der Palmarfaszie	erhöhter oxidativer Stress, Inosinerhöhung (Alkoholgenuß, Diabetes)
direkt toxische Wirkung der Genese	Hypogonadismus	Hodenatrophie, Amenorrhoe, v.a. bei alkoholischer Genese und Hämochromatose	direkt toxischer Effekt von Alkohol oder Eisen
Multifaktorielles Geschehen	Hepatozelluläres Karzinom	maligner, hepatozellulärer Tumor – einer der Haupttodesursachen der Leberzirrhose	multifaktorielles Geschehen, genetischer Einfluss, chronische Inflammation (u.a. durch fehlende Detoxikation) und Fibrose → ständiger Stimulus zur Regeneration, Entartungsrisiko erhöht

¹ mit Hilfe folgender Quellen erstellt: [1; 22; 27; 37; 41; 44; 48; 65; 68; 72; 73; 76; 77; 86; 96; 108; 113; 114], ² Abbildung aus [72], ^{3,4} Abbildungen aus [73]
 ADH: Antidiuretisches Hormon, DIC: disseminierte intravasale Gerinnung, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, Gp: Glykoprotein, Hb: Hämoglobin, HPS: hepatopulmonales Syndrom, LK: Lymphknoten, LPS: Lipopolysaccharide, MAP: mittlerer arterieller Druck, NO: Stickstoffmonoxid, P: Druck, R: Widerstand, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron System, SBP: Spontan bakterielle Peritonitis, TAFI: thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, tPA: tissue plasminogen activator, V.: Vena, Vv.: Venae

Tabelle 5: Überblick über mögliche klinische Folgen und Komplikationen einer ESLD

1.2.3.2. Speziell intensivpflichtige Komplikationen einer ESLD

1.2.3.2.1. Varizenblutung

Bei der Leberzirrhose kommt es durch den entstehenden portalen Hypertonus zur Ausbildung mehrerer portosystemischer Umgehungskreisläufe, um ein Abfließen des Blutes aus dem Pfortadersystem zu erleichtern. Einer dieser Umgehungskreisläufe stellt die Verbindung zwischen V. gastrica dextra – Ösophagus- bzw. Magenfundusvenen – und V. azygos dar, der zur Ausbildung von Ösophagus- und Magenfundusvarizen führt. [22] Schätzungen zufolge zeigt ungefähr ein Drittel aller Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose Ösophagus- bzw. Magenfundusvarizen, wobei mindestens 12-15% dieser Patienten pro Jahr eine Varizenblutung erleiden [73; 79]. Die Größe der Varizen ($\geq 5\text{mm}$), ihre Lokalisation sowie bestimmte endoskopische Merkmale, wie das Red Wine Sign, hämatozystische Flecken, eine diffuse Rötung, eine bläuliche Färbung, Red-Cherry Spots und White Nipple Spots, sind Hinweise eines erhöhten Blutungsrisikos [73] und ein erhöhter intraabdomineller Druck bei Obstipation, Erbrechen oder starkem Husten und ein exzessiver Alkoholgenuss können Auslöser für eine Varizenruptur sein [71].

Fundusvarizen



Abbildung 5: Fundusvarizen im endoskopischen Befund (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. V. Phillip)

Bei einer Varizenblutung wird die endoskopische Untersuchung als diagnostischer und therapeutischer Goldstandard durchgeführt [79]. Nach notfallmedizinischer Behandlung (Atemwegssicherung, Kreislaufstabilisation, ggf. Transfusion) kommt in den meisten Fällen neben der zusätzlichen Gabe von vasokonstriktiven Substanzen wie Terlipressin, Somatostatin oder Octreotid eine Therapie mittels Ligaturen oder seltener mittels Sklerosierung zur Anwendung [6; 79]. Bei unkontrollierter Blutungssituation oder Unmöglichkeit einer endoskopischen Therapie kann eine Blutungsstillung mittels Ballontamponade versucht werden [79]. Daneben wird eine antibiotische Prophylaxe 30min vor Endoskopie oder periinterventionell empfohlen [89], da diese die Rezidivblutungsrate, Infektionsrate und Mortalität senken kann [73]. Als Prophylaxe oder nach stattgehabter Varizenblutung hat sich bei blutungsgefährdeten Varizen eine endoskopische Therapie mit Ligaturen und eine medikamentöse Senkung des portalen Drucks mittels nicht selektiver β -Blocker durchgesetzt [29]. Beide Verfahren sind im Bezug auf die Blutungsprophylaxe gleichwertig und können ergänzend angewendet werden [89]. Einen ebenfalls hohen Stellenwert in der Prophylaxe und Therapie der Varizenblutung haben der Einsatz eines TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) und die Lebertransplantation, die effektiv und langfristig den portalen Druck senken und so die Gefahr einer Varizenblutung mindern können [29].

Die Mortalität der Varizenblutung ist in den letzten Jahren durch Verbesserungen im therapeutischen Bereich gesunken [29; 79], so kommt es bei nur 6,5% der Patienten mit Ösophagusvarizenblutung zu einer Reblutung oder nicht kontrollierbaren Blutung [6]. Trotzdem stellt die Varizenblutung eine immer noch sehr gefährliche Komplikation einer ESLD dar und bis zu einem Drittel der durch eine Leberzirrhose verursachten Todesfälle können auf diese Komplikation zurückgeführt werden [48]. Genauere Betrachtungen zeigen, dass besonders in der Akutphase [101] und im ersten Monat nach Varizenblutung ein im Vergleich zu Patienten ohne stattgehabter Varizenblutung erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht, das sich im langfristigen Verlauf jedoch aneinander angleicht [47; 58].

1.2.3.2.2. Aszites

Bei der Leberzirrhose stellt der Aszites, also die Ansammlung von Flüssigkeit innerhalb der Peritonealhöhle, die häufigste und oftmals erste Komplikation dar [5; 73]. Der durch die morphologischen Veränderungen entstehende portale Hypertonus, eine verminderte Albuminsynthese und folglich ein verminderter onkotischer Druck führen zur Bildung und Aufrechterhaltung dieser Komplikation [48], wobei jedoch andere Ursachen (z.B. infektiöse oder maligne Genese) des Aszites differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen. Erste diagnostische Hinweise liefern die Anamnese und die körperliche Untersuchung, die eine Gewichts-

und Bauchumfangszunahme, unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Schwäche und bei starkem Aszites eine Dyspnoe zeigen. Mit Hilfe der geeigneten Bildgebung (Sonographie, evtl. CT) können schon kleine, klinisch noch nicht auffällige Flüssigkeitsansammlungen detektiert werden. Eine diagnostische Punktion mit Bestimmung der Zellzahl, des Eiweiß- bzw. Albumingehalts und des Serum-Aszites-Albumingradienten und das Anlegen einer Kultur der Aszitesflüssigkeit stellen Routineuntersuchungen unter anderem zum Ausschluss einer Infektion dar. [73]

Therapeutisch kommen bei regelmäßigen Gewichts- und Serumelektrolytkontrollen die Gabe von Diuretika (in der Regel Aldosteronantagonisten, bei mangelnder Wirksamkeit Schleifendiuretika), therapeutische Punktionen mit nachfolgender Albumingabe (ab 5l 8-10g Albumin pro Liter Aszites) und eine Salzrestriktion von 6-8g pro Tag zur Anwendung [48; 79]. Bei refraktärem Aszites (definiert als Aszites, der trotz Diuretikagabe der höchst verträglichen Dosis persistiert [48]) können wiederholte Parazentesen großer Aszitesmengen oder die Anlage eines TIPS die klinische Situation stabilisieren [79]. In einer multizentrischen Studie von Angeli et al. [7] erhielten 83,5% der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ein oder mehrere Diuretika, wobei am häufigsten der Aldosteronantagonist Spironolacton zur Anwendung kam, 42,1% wurden mit Hilfe wiederholter Parazentesen und 7% mittels TIPS behandelt.

Der Aszites als Komplikation einer ESLD ist mit einer relativ schlechten Prognose verbunden, so leben weniger als 50% der Patienten mit Aszites länger als zwei Jahre nach dem erstmaligen Auftreten dieser Komplikation [73].

1.2.3.2.3. Spontan bakterielle Peritonitis

Die spontane Superinfektion des Aszites ohne erkennbare intraabdominelle Keimquelle mit dem Nachweis von mehr als 250 Granulozyten/mm³ wird als spontan bakterielle Peritonitis (SBP) bezeichnet [48; 73]. Diese tritt bei bis zu 30% der mit Aszites hospitalisierten Patienten auf und stellt eine ernst zu nehmende Komplikation der ESLD dar [73]. Aufgrund gestörter Abwehrmechanismen bei einer Leberzirrhose, einer reduzierten gastrointestinalen Motilität und einer veränderten Darmmikroflora kommt es zu einem freien Übertritt von Bakterien und Endotoxinen über die Darmwand (bakterielle Translokation) [65]. Diese bakterielle Translokation tritt auch beim Gesunden als physiologischer Vorgang auf, ist jedoch bei Patienten mit einer Leberzirrhose mit einer lokalen oder systemischen, inflammatorischen Antwort und einer Verbreitung von Bakterien in den mesenterialen Lymphknoten assoziiert. Hierbei spielen Veränderungen des angeborenen und erworbenen Immunsystems eine entscheidende Rolle, die eine fehlerhafte Elimination der die Darmwand durchdringenden Keime verursachen und zu einer erhöhten pathologischen Inflammation führen. [112] In mehr als 50% der Fälle sind

gram-negative Bakterien wie *E. coli* und Klebsiellaspesies für eine SBP verantwortlich, etwas seltener Pneumokokken, Streptokokken oder *Staphylokokkus aureus* [65]. Mit einer signifikant höheren Mortalität sind ESBL (extended spectrum β lactamase) positive SBP-Infektionen verbunden [102]. Klinisch kann sich diese Komplikation sehr unterschiedlich präsentieren, so können betroffene Patienten asymptomatisch sein oder an Symptomen wie Fieber, abdominellen Schmerzen, einem veränderten mentalen Status, laborchemischen Auffälligkeiten (u.a. Leukozytose, Azidose) oder im späten Stadium an einem paralytischen Ileus und/oder einem akuten Leber- oder Nierenversagen leiden. Eine diagnostische Punktion und sowohl mikrobiologische als auch laborchemische Untersuchung der gewonnenen Aszitesflüssigkeit sind für die Diagnosestellung unabdingbar, so sollten zumindest die Zellzahl und der Protein- und Albumingehalt des Aszites bestimmt und eine Kultur angelegt werden. [65]

Die wichtigste therapeutische Maßnahme stellt eine möglichst frühe Antibiose mit z.B. Cephalosporinen der dritten Generation dar (alternativ u.a. Amoxicillin und Clavulansäure, Fluorochinolone oder Piperacillin und Tazobactam) [65], da eine ineffektive initiale Therapie mit einer höheren 30-Tage-Mortalität assoziiert ist [102]. Die zusätzliche Gabe von Albumin scheint das Kurzzeitüberleben der betroffenen Patienten zu verbessern und das Risiko einer renalen Insuffizienz zu mindern [65], auch wenn diese Empfehlung aufgrund einer recht spärlichen Datenlage noch nicht Teil der deutschen (im Gegensatz zu den europäischen) Leitlinien zur Therapie der SBP ist [73]. Alle betroffenen Patienten sollten nach erfolgreich therapierter erster SBP-Episode eine Langzeitprophylaxe (z.B. mit Norfloxacin 400mg/d oder Ciprofloxacin 500mg/d p.o.) erhalten [65], da diese die SBP-Inzidenz wirksam senken kann [79].

Die Mortalität dieser Komplikation ist mit bis zu 72% relativ hoch [38] und besonders von einer effektiven initialen antibiotischen Therapie [102] und dem sich entwickelnden Grad der renalen Dysfunktion abhängig [65].

1.2.3.2.4. *Hepatische Enzephalopathie*

Die hepatische Enzephalopathie (HE) wird als komplexe neuropsychiatrische Störung definiert, die als Folge des Leberzellschadens und der veränderten Blutzirkulationsverhältnisse bei Patienten mit einer ESLD auftreten kann [22]. Daten zur Häufigkeit dieser Komplikation sind relativ rar, jedoch scheint die jährliche Inzidenz bei ca. 2-20% der Zirrhosepatienten zu liegen [78]. Endogene Neurotoxine, die v.a. von der Bakterienflora des Darmes produziert werden, gelangen über die Darmwand in die Pfortader, entkommen über portosystemische Shunts (siehe Kapitel 1.1.5.) und aufgrund einer abnehmenden Leberfunktion dem hepatischen Metabolismus und gelangen über die Bluthirnschranke ins Gehirn [48; 78]. Hier schä-

digen sie die zerebrale Funktion und führen zu unterschiedlichen neurologischen Auffälligkeiten bis hin zum Koma, die anhand der West Haven Kriterien graduiert werden können [39].

West Haven Kriterien	
Grade 1	Trivial lack of awareness Euphoria or anxiety Shortened attention span
Grade 2	Impaired performance of addition Lethargy or apathy Minimal disorientation for time or place Subtle personality change Inappropriate behavior
Grade 3	Impaired performance of subtraction Somnolence to semistupor, but responsive to verbal stimuli Confusion
Grade 4	Gross disorientation Coma (unresponsive to verbal or noxious stimuli)

Abbildung 6: West Haven Kriterien zur Graduierung der hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit ESLD; aus [39]

Als Auslöser müssen pH-Veränderungen, Elektrolytstörungen (z.B. Hyponatriämie), Infektionen (z.B. spontan bakterielle Peritonitits), Begleiterkrankungen wie eine Varizenblutung oder Obstipation und die Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Benzodiazepine) beachtet werden, wobei sich in bis zu 40% der Fälle kein Auslöser eruieren lässt [48; 78; 80; 83]. In frühen Stadien kann die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie mit Hilfe von psychometrischen Testverfahren, wie beispielsweise des Number Connection Tests, gestellt werden, später sind das EEG (Elektroenzephalogramm) und eine zerebrale Bildgebung (CT, MRT) nützlich [78].

Haupttherapieansätze stellen die Suche und Beseitigung möglicher Auslöser, eine antibiotische Darmflorareduktion und die tägliche Einnahme von Laktulose dar [79], hingegen wird eine Proteinrestriktion in der Behandlung der HE nicht mehr empfohlen [48].

Prognostisch ist die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit einer ESLD assoziiert (mittlere Überlebenszeit ca. 14 Monate [5]) und ein HE-Grad von mindestens zwei stellt einen vom MELD-Score (Model of End Stage Liver Disease) unabhängigen Mortalitätsprädiktor dar [104].

1.2.3.2.5. Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom (HRS) stellt eine Ausschlussdiagnose dar und kann bei bis zu 10% der Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder akutem Leberversagen diagnostiziert werden [73; 79]. Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Kriterien dienen hierbei der Diagnosestellung:

Diagnosekriterien HRS

- Leberzirrhose mit portaler Hypertension (Aszites)
- Serum-Kreatinin $> 1,5\text{mg/dl}$ (Typ I $> 2,5\text{mg/dl}$) oder 24h Clearance $< 40\text{ml/min}$ (Typ II $< 20\text{ml/min}$)
- keine Erniedrigung des Serumkreatinins nach mindestens zweitägiger Diuretikapause und Volumenexpansion mittels Albumingabe
- keine Hinweise auf einen Schock
- keine Hinweise auf eine Infektion
- keine Gabe von nephrotoxischen Substanzen
- keine Erkrankung oder Veränderung des Nierenparenchyms
 - keine Proteinurie $> 500\text{mg/d}$
 - keine Mikrohämaturie (>50 Erythrozyten)
 - normale Nierenkonfiguration im Ultraschall

mit Hilfe der Quellen [11; 93] erstellt

Tabelle 6: Diagnostische Kriterien des hepatorenenalen Syndroms

Grundsätzlich werden zwei Typen des HRS unterschieden, Typ I ist durch ein schnell fortschreitendes Nierenversagen und einen Kreatininanstieg über $2,5\text{mg/dl}$ bzw. Abnahme der Kreatinin-clearance unter 20ml/min charakterisiert, wohingegen sich Typ II etwas langsamer entwickelt (Kreatinin $> 1,5\text{mg/dl}$ bzw. Kreatinin-clearance $< 40\text{ml/min}$) [11]. Klinisch fallen betroffene Patienten durch eine Oligurie bzw. Anurie und schließlich Urämie auf [22], die symptomatisch mit Hilfe eines Nierenersatzverfahren und kausal mit der Gabe von Terlipressin und Albumin behandelt werden können [79; 89]. Eine wirkliche Verbesserung der renalen Funktion kann meist nur mit Hilfe eines TIPS oder einer Lebertransplantation erreicht werden [73].

Insgesamt weist das hepatorenale Syndrom eine schlechte Prognose auf, so wird die Mortalität des HRS Typ I mit bis zu 80% und des Typ II mit bis zu 56% angegeben [38].

1.2.3.2.6. *Hepatopulmonales Syndrom*

Durch die Überproduktion von Stickstoffmonoxid (NO), deren Ursache noch nicht endgültig geklärt werden konnte, kommt es beim hepatopulmonalen Syndrom (HPS) zu einer Vasodilatation der pulmonalen Gefäße. Diese führt über eine Mehrperfusion von intrapulmonalen Shunts und minderbelüfteten Lungenarealen und über eine Verlängerung der Diffusionsstrecke zu einer Hypoxämie, die verschiedene Schweregrade annehmen kann. Schätzungen zufolge sind etwa 15-25% der Zirrhosepatienten von dieser Komplikation betroffen, wobei unspezifische Symptome wie rasche Ermüdbarkeit, Dyspnoe und eine Zyanose Hinweise auf ein hepatopulmonales Syndrom sein können. [96; 113] Diagnostisch zeigen das Röntgen der Lunge und die Ergebnisse der Spirometrie häufig unauffällige Befunde, während bei vermin-

derter Sauerstoffsättigung eine erniedrigte Diffusionskapazität und ein über 15mmHg erhöhter alveolar-arterieller Sauerstoffgradient messbar sind [113].

Die Therapie des HPS ist schwierig, sowohl Inhibitoren der NO-Synthese (z.B. L-NAME) als auch Behandlungsversuche mittels TIPS lieferten bisher widersprüchliche Ergebnisse. Eine Beatmungstherapie kann symptomatisch die Hypoxämie lindern, die Lebertransplantation scheint jedoch die einzig kurative Therapieoption darzustellen. [113]

1.2.3.2.7. Akut auf chronisches Leberversagen

Jalan et al. [56] definieren das akut auf chronische Leberversagen (ACLV) als akute, d.h. innerhalb einer kurzen Zeit auftretende Verschlechterung der Leberfunktion bei Patienten mit zuvor kompensierter Lebererkrankung. Dabei stellen die Reaktivierung einer bestehenden viralen Hepatitis, ein medikamentös verursachter Leberschaden, die akute Exazerbation einer autoimmunen Hepatitis und eine alkoholtoxische Hepatitis die häufigsten Auslöser dieser Verschlechterung dar. Je nach Dauer und Ausmaß des Leberschadens kann sich das ACLV klinisch unterschiedlich manifestieren und bei schweren Verläufen zu einem Multiorganversagen mit sehr schlechter Prognose führen. Um dies verhindern und ein ACLV therapieren zu können, ist es deshalb sehr wichtig, den Auslöser und die zugrunde liegende Lebererkrankung zu kennen. [43]

Als symptomatische Behandlung und „Bridging-Therapie“ bis zu einer möglichen Transplantation kommt in einigen spezialisierten Zentren das MARS (molecular adsorbent recirculating system) zur Anwendung, das jedoch in einer neueren Studie trotz eines signifikanten Dialyseeffekts keinen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnte [13]. Wie schon bei einigen der beschriebenen Komplikationen der ESLD aufgezeigt, stellt die Lebertransplantation auch bei einem akut auf chronischen Leberversagen die einzig kurative Behandlungsoption dar und ist mit einer relativ hohen 1 bzw. 5 Jahres-Überlebensrate von 85% bzw. 75% assoziiert [90].

1.3. Das Outcome von Patienten mit akuten intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD

1.3.1. Mortalität

Die Mortalität der Leberzirrhose ist von deren Erkrankungsstadium und dem Grad der Dekompensation abhängig [34]. Während D´Amico et al. [34] in ihrer Übersichtsarbeit anhand von 23.797 Leberzirrhosepatienten aus 118 Studien eine Gesamtmortalität (kompensierte und dekompensierte Erkrankung) von 36% ermitteln konnten, reichen die Angaben der 1 Jahres-

Mortalitätsraten von 1% bei früher Zirrhose bis zu 57% bei dekompensierter Erkrankung [105]. Zipprich et al. [117] errechneten eine signifikant höhere mittlere Überlebenszeit im kompensierten als im dekompensierten Stadium und orientierten sich dabei an der von Garcia-Tsao entwickelten Stadieneinteilung (siehe Kapitel 1.1.4.). Eine genauere Betrachtung zeigt, dass die Lebenserwartung bei kompensierter Leberzirrhose (also ohne Komplikationen) relativ lange ist, so leben 10 Jahre nach Diagnosestellung immerhin noch bis zu 47% der betroffenen Personen. Entwickeln sich jedoch bei einem Patienten erstmals Komplikationen, vermindert sich dessen Lebenserwartung deutlich und das 5-Jahres-Überleben sinkt auf bis zu 16%. [45] Grundsätzlich verschlechtert dabei jegliche Komplikation die Prognose der betroffenen Patienten [56], wobei Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen die höchsten Mortalitätsraten von bis zu 49% bzw. 73% zeigen [2; 10].

1.3.2. Überblick über häufige Mortalitätsprädiktoren in der Literatur

Patienten mit einer ESLD weisen also, wie in Kapitel 1.3.1. erläutert, hohe Mortalitätsraten auf, die besonders im dekompensierten Stadium und bei intensivpflichtigen Komplikationen noch deutlich zunehmen. Aufgrund dieser Beobachtungen haben viele klinische Studien der letzten Jahre versucht, Mortalitätsprädiktoren zu finden, anhand derer die Prognose und damit der meist sehr hohe Ressourcenverbrauch dieser Patienten besser abgeschätzt werden kann [10; 32; 99]. Idealerweise wird in solchen Studien der mögliche Mortalitätsprädiktor nicht nur an seinem statistischen Wert gemessen, sondern ermöglicht gleichzeitig klinisch sinnvolle Aussagen über seinen Einfluss auf die Prognose der Patienten [55]. Eine wichtige Übersichtsarbeit von D`Amico [34], der 118 Studien mit insgesamt 23.797 Studienteilnehmern im Hinblick auf mögliche Mortalitätsprädiktoren untersucht hat, konnte dabei den Child-Pugh Score, seine Einzelkomponenten und das Alter als am häufigsten erkannte Prädiktoren feststellen. Ebenso haben bisher zahlreiche Einzelstudien verschiedene Merkmale der Kategorien Patientencharakteristika, Labormesswerte und Scores als mögliche Mortalitätsprädiktoren überprüft. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die häufigsten Mortalitätsprädiktoren in der Literatur:

Überblick über häufige Mortalitätsprädiktoren in der Literatur

Patientencharakteristika	Laborwerte	Scores
<p><u>Patientenmerkmale</u></p> <p>Alter [4; 5; 32; 34; 38; 45; 67; 74; 117]</p> <p>Geschlecht [4; 34; 45]</p> <p>Ätiologie der Leberzirrhose [34; 45; 75]</p> <p>alkoholische Genese [34; 107]</p> <p>Dauer des Alkoholmissbrauchs [62]</p> <p>fortgesetzter Alkoholkonsum [5; 23; 87]</p> <p>Alkoholabstinenz [34]</p> <p>Rauchen [34]</p> <p><u>Komplikationen</u></p> <p>Auftreten von Komplikationen [34; 67]</p> <p>portaler Hochdruck, HVPG [43; 117]</p> <p>Ösophagusvarizen [34; 43]</p> <p>Varizenblutung [34]</p> <p>Aszites [4; 34; 75; 84; 91]</p> <p>spontan bakterielle Peritonitis [34; 84]</p> <p>ESLB positive SBP [102]</p> <p>Hepatische Enzephalopathie [4; 5; 34; 38; 43; 75; 82; 104]</p> <p><i>hepatorenales Syndrom</i> [82]</p> <p>hepatopulmonales Syndrom [34]</p> <p>hepatozelluläres Karzinom [6; 34; 57]</p> <p><u>weitere klinische Merkmale</u></p> <p>Blutdruck/Hypotension [10; 29; 32; 34; 99]</p> <p>mittlerer arterieller Druck [6]</p> <p><i>Anzahl der Organversagen</i> [10; 43]</p> <p>Koma [10]</p> <p>Infektion bzw. Sepsis [38; 70; 99]</p> <p>Nierenversagen [2; 10; 38; 56]</p> <p>Kognitive Dysfunktion/GCS [32; 99]</p> <p>Aspirationspneumonie [29]</p> <p>frühere Dekompensation [56]</p> <p>extrahepatische Komorbiditäten [62]</p> <p><u>Therapie</u></p> <p>Katecholaminpflicht [2; 34; 56; 70]</p> <p>Beatmungspflicht [2; 10; 29; 32; 38; 43; 56; 70; 82]</p> <p>Nierenersatztherapie [43; 56; 70]</p> <p>Transfusion [29]</p> <p>Pulmonalarterienkatheter [10]</p> <p>Intensivliegedauer [34; 99]</p>	<p>Hämoglobin [34]</p> <p>Hämatokrit [6]</p> <p>MCV [34]</p> <p>Thrombozyten [34; 43; 56]</p> <p>Leukozyten [6; 32; 43]</p> <p>CRP [19; 28; 67]</p> <p>IL22 [67]</p> <p>Quick [4; 30; 34; 45; 62]</p> <p>INR [6; 43; 56; 70; 75; 76; 91; 99; 110; 117]</p> <p>pTT [32; 38; 56]</p> <p>Kreatinin [6; 29; 32; 43; 56; 62; 67; 70; 75; 76; 84; 91; 99; 107; 110]</p> <p>Harnstoff [34; 107]</p> <p>Harnstoff-N [34; 107]</p> <p>Alkalische Phosphatase [4; 34; 45; 62]</p> <p>γ-GT [34; 84]</p> <p>Bilirubin [4; 6; 34; 38; 45; 56; 70; 75; 76; 84; 91; 99; 107; 110; 117]</p> <p>GOT [34; 84; 107]</p> <p>GPT [84; 107]</p> <p>Albumin [4-6; 34; 45; 56; 75; 76]</p> <p>γ Globuline [45]</p> <p>Kalium [33; 34; 107]</p> <p>Natrium [32; 34; 38; 43; 54; 57; 63; 70; 74; 76; 91; 99]</p> <p>pH [99]</p> <p>Laktat [99]</p>	<p><u>Child und Modifikationen</u></p> <p>Child-Pugh Score [4; 6; 29; 34; 38; 43; 53; 56; 70; 75; 76; 82; 84; 99; 107; 110]</p> <p>modifizierter CTP [21; 53]</p> <p>Kreatinin-Child [84]</p> <p><u>MELD und Modifikationen</u></p> <p>MELD [5; 6; 19; 21; 28; 38; 43; 52-54; 56; 59; 63; 67; 70; 74-76; 82; 84; 91; 99; 107; 110; 117]</p> <p><i>iMELD</i> [21; 52; 59; 70; 74]</p> <p>MELD_Na [20; 21; 51; 52; 59; 70; 91]</p> <p>MELDNa [63]</p> <p>MESO [52; 54; 59; 70]</p> <p>UK-MELD [14; 21]</p> <p>uMELD [21; 98]</p> <p><u>Intensivscores</u></p> <p>APACHE II [10; 34; 43; 56; 82; 99]</p> <p>SAPS II [10; 69; 70]</p> <p>SOFA [43; 56; 70; 82; 92; 99]</p>

Tabelle 7: Übersicht häufiger Mortalitätsprädiktoren in der Literatur

Als Mortalitätsprädiktoren wurden aussagekräftige Ergebnisse aus Unterschiedstests, ROC-Analysen und uni- und multivariate Berechnungen der jeweiligen Studien beachtet. Variablen, die sich in mindestens einer multivariaten Berechnung der angegebenen Literaturbeispiele (Cox-Regression, logistische Regression) als unabhängige Mortalitätsprädiktoren erwiesen haben, sind **fett** hervorgehoben. Variablen, die in Studien mit nur intensivpflichtigen Studienteilnehmern als Mortalitätsprädiktoren bestimmt werden konnten, sind *kursiv* gedruckt.

APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, ESLB: extended spectrum β lactamase, GCS: Glasgow Coma Scale, HVPG: hepatic venous pressure gradient, iMELD: integrated MELD, MELD: Model of End Stage Liver Disease, MELDNa: MELDNatrium, MELD_Na: MELD_Natrium, MESO: MELD score to serum sodium index, CTP: Child Turcotte Pugh Score, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SBP: spontan bakterielle Peritonitis, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, uMELD: updated MELD, UK-MELD: United Kingdom MELD

Aus dieser Fülle von Mortalitätsprädiktoren stellen das Alter, der portale Hochdruck (häufig am HVPG gemessen), die Gerinnungsparameter Quick und INR (International Normalized Ratio), das Kreatinin, das Bilirubin, das Natrium, die leberspezifischen Scores MELD und Child-Pugh und im Intensivbereich die Notwendigkeit einer Katecholamin-/ bzw. Beatmungstherapie und die intensivmedizinischen Scores (SAPS II, SOFA, APACHE II) die am häufigsten untersuchten und beschriebenen Faktoren dar [2; 4-6; 10; 19; 21; 28; 29; 32; 34; 38; 43; 45; 52-54; 56; 57; 59; 62; 63; 67; 69; 70; 74-76; 82; 84; 91; 92; 99; 107; 110; 117]. Da im Rahmen dieser Arbeit nicht auf alle diese Faktoren im Detail eingegangen werden kann, werden im Weiteren nur die Scores (MELD-Score mit Modifikationen, Child-Pugh Score mit Modifikationen und Intensivscores) als Mortalitätsprädiktoren näher besprochen, schließlich finden diese im klinischen Alltag zur Einschätzung der Erkrankungsschwere sehr häufig Anwendung. Bei allen weiteren Mortalitätsprädiktoren muss auf die Literaturangaben in Tabelle 7 verwiesen werden.

1.3.3. Scores und deren Modifikationen

1.3.3.1. Child-Pugh Score

Der heutige Child-Pugh Score, der in der Behandlung von Leberzirrhosepatienten weltweit sehr häufig zur Graduierung der Erkrankungsschwere verwendet wird, geht auf die Child Turcotte Klassifikation aus dem Jahre 1964 zurück [31; 55]. Diese bestand - wie auch der heutige Child-Pugh Score - aus mehreren Einzelfaktoren und enthielt neben den Variablen Bilirubin, Albumin, Aszites und hepatische Enzephalopathie auch den Ernährungsstatus der Patienten (siehe Abbildung 7). Im Jahr 1973 wurde die Child Turcotte Klassifikation von Pugh et al. modifiziert, in dem die bisher enthaltene Variable „Ernährungsstatus“ durch die Prothrombinzeit bzw. den Quick-Wert ersetzt und der bestehende Albumingrenzwert von 30 auf 28g/l vermindert wurde. Mit der neuen Bezeichnung als Child-Pugh Score diente diese Klassifikation vorerst der Abschätzung des präoperativen Risikos von chirurgischen Shunt-Operationen, bis sie weltweit immer häufiger deskriptiv oder als prognostischer Indikator bei Patienten mit ESLD eingesetzt wurde und heute noch Verwendung findet. [36; 88]

Zur Berechnung des Child-Pugh Scores werden die jeweils erlangten Einzelpunkte der Kategorien hepatische Enzephalopathie, Aszites, Bilirubin, Albumin und Quick-Wert summiert (siehe Abbildung 7) und dann den Kategorien A (Gesamtpunktzahl 5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (10-15 Punkte) zugeordnet.

Child Turcotte Klassifikation und Child-Pugh Score							
The Child-Turcotte score				The Child-Pugh score			
Group	A	B	C	Points	1	2	3
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 34	34–51	> 51	Encephalopathy	None	Minimal	Advanced (coma)
Albumin (g/l)	> 35	30–35	< 30	Ascites	Absent	Controlled	Refractory
Ascites	Absent	Controlled	Refractory	Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 34	34–51	> 51
Encephalopathy	None	Minimal	Advanced (coma)	Albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28
Nutritional status	Good	fair	poor	Prothrombin (s) ^a	< 4	4–6	> 6

^a Prothrombin time values of 4 and 6 s correspond approximately to 50 and 40% of normal, respectively.

Abbildung 7: Die Child Turcotte Klassifikation (1964) und der sich von dieser ableitende Child-Pugh Score (1973); aus [36]

Der Child-Pugh Score konnte in vielen statistischen Berechnungen als wertvoller Mortalitätsprädiktor überzeugen, so lagen dessen AUCs (area under curve) in zahlreichen ROC (Receiver Operating Characteristic)-Analysen bei Werten über 0,7 (z.B. [70; 82; 84; 110]). Es gelingt dabei sowohl den Einzelfaktoren des Scores (hepatische Enzephalopathie, Aszites, Bilirubin, Albumin und Quick) als auch den Scorekategorien A, B und C und dem kontinuierlichen Punktwert (5-15 Punkte) die Mortalität gut vorherzusagen [34; 55]. Im klinischen Alltag stellt er aufgrund seiner einfachen und kostengünstigen Bestimmung eine sehr nützliche Methode dar, die Prognose eines Leberzirrhosepatienten abzuschätzen [55]. Und obwohl der MELD- dem Child-Pugh Score in seinem prognostischen Wert überlegen zu sein scheint [82], besitzt der Child-Pugh Score eine hohe intuitive Aussagekraft [36], die ihn weltweit zu einem der meist genutzten Scores macht [34].

Nachteile dieses klinisch wichtigen Scores sind dabei die kategoriale Einteilung der ursprünglich kontinuierlichen Variablen [36], die fehlende Gewichtung der Einzelfaktoren [36], die Hinzunahme der recht subjektiven Variablen „hepatische Enzephalopathie“ und „Aszites“ [82; 110] und die therapeutische Beeinflussbarkeit seiner Einzelfaktoren [84; 110]. Durand et al. [36] konnten aufzeigen, dass die Verwendung eines niedrigeren Datenniveaus (kategorial statt kontinuierlich) zwar einfacher ist, jedoch zu einem Informationsverlust führt. So erhalten beispielsweise alle Patienten mit einem Bilirubin über $51\mu\text{mol/l}$ drei Punkte, unabhängig davon, ob sie nun einen tatsächlichen Wert von $55\mu\text{mol/l}$ oder über $200\mu\text{mol/l}$ aufweisen [36; 53]. Dadurch unterscheidet der Child-Pugh Score im Endstadium der Leberzirrhose nicht mehr gut zwischen den Schweregraden, sondern ordnet alle Patienten der Kategorie C zu [75]. Ein weiteres Problem stellt die recht subjektive Einschätzung der hepatischen Enzephalopathie und des Aszites dar, deren Graduierung je nach Untersucher unterschiedlich ausfallen und damit das Scoreergebnis nachhaltig beeinflussen kann [82; 110]. Zudem beinhaltet der Child-Pugh Score mit den Variablen Albumin, Aszites und hepatische Enzephalopathie schnell ver-

änderbare Parameter, die durch unterschiedliche Therapieregime, die Genauigkeit der Untersuchung und durch den klinischen Verlauf beeinflusst werden können und so zwar die Prognose des Patienten, nicht aber langfristige und stabile Marker der Leberfunktion widerspiegeln [75].

1.3.3.2. Modifikationen des Child-Pugh Scores

Um die prognostische Aussagekraft des ursprünglichen Child-Pugh Scores zu erhöhen, wurden in den letzten Jahren verschiedene Modifikationen des Child-Scores entwickelt (Tabelle 8). Diese liefern interessante Ergebnisse und könnten nach weiterer Überprüfung in aussagekräftigen Studien zukünftig Eingang in den klinischen Alltag finden oder zumindest als Grundlage für die weitere Suche nach Mortalitätsprädiktoren und Prognosescores dienen.

Modifikationen des Child-Pugh Score		
Score	Veränderungen	nach
mCTP	Einführung einer Child D Kategorie, um innerhalb der ehemaligen Child C Kategorie besser differenzieren zu können	Huo, 2006 [53]
Kreatinin-Child	Hinzunahme des Kreatinin (< bzw. ≥ 1,3mg/dl) in die Berechnung des Child-Pugh Score	Angermayr, 2002 [8]
Kreatinin-Child	Hinzunahme des Kreatinin (<1,3mg/dl; 1,3-1,8mg/dl und >1,8mg/dl) in die Berechnung des Child-Pugh Score	Papatheodoridis, 2003 [84]

mCTP: modifizierter Child Turcotte Pugh Score

Tabelle 8: Modifikationen des Child-Pugh Scores

Huo et al. [53] versuchten, durch eine differenziertere Unterteilung der Child C Kategorie (siehe Abbildung 8) dem Nachteil entgegenzuwirken, dass der Child-Pugh Score im Endstadium der Leberzirrhose nicht mehr gut zwischen den Schweregraden unterscheiden kann (siehe Kapitel 1.3.3.1.).

mCTP				
	1 point	2 points	3 points	4 points
Original CTP*				
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3	
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8	
PT prolong (sec)	< 4	4-6	> 6	
Ascites	None	Easily Controlled	Poorly Controlled	
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4	
Modified CTP†				
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	3.1-8	> 8
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	2.3-2.7	< 2.3
PT prolong (sec)	< 4	4-6	6-11	> 11
Ascites	None	Easily Controlled	Poorly Controlled	—
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4	—

*Original CTP class: A, 5-6 points; B, 7-9 points; C, 10-15 points.

†Modified CTP class: A, 5-6 points; B, 7-9 points; C, 10-15 points; D, 16-18 points.

Abbildung 8: Modifizierter Child Turcotte Pugh Score (mCTP); aus [53]

In der Originalveröffentlichung zeigte dieser modifizierte Child Turcotte Pugh Score (mCTP) mit einer AUC von 0,895 eine prognostisch bessere Aussagekraft bezüglich der Mortalität als der ursprüngliche Child-Pugh Score (AUC 0,809) [53], die es jedoch in weiteren Studien zu überprüfen gilt.

Dem Vorwurf entgegen, dass dem ursprünglichen Child-Pugh Score prognostisch bedeutende Variablen wie das Kreatinin fehlen [36], versuchten Angermayr et al. [8] und Papatheodoridis et al. [84] den ursprünglichen Child-Pugh Score durch die Hinzunahme des Kreatinins in seiner Aussagekraft zu verbessern.

Kreatinin-Child	
nach Angermayr, 2002	nach Papatheodoridis, 2005
Child-Pugh Score	Child-Pugh Score
+ 0 Punkte bei Kreatinin < 1,3mg/dl	+ 0 Punkte bei Kreatinin < 1,3mg/dl
+ 4 Punkte bei Kreatinin ≥ 1,3mg/dl	+ 2 Punkte bei Kreatinin 1,3-1,8mg/dl
	+ 4 Punkte bei Kreatinin > 1,8mg/dl

Abbildung 9: Kreatinin-Child nach Angermayr et al. [8] und Papatheodoridis et al. [84]

Dabei gelang es der von Papatheodoridis et al. vorgeschlagenen Weiterentwicklung des Kreatinin-Childs, ein ähnlich gutes Vorhersageniveau wie der MELD-Score zu erreichen (gemessen anhand der AUCs der berechneten ROC-Analysen) und beide Kreatinin-Childs konnten die Vorhersagegüte des ursprünglichen Child-Pugh Scores verbessern [84].

1.3.3.3. MELD (Model of End Stage Liver Disease)-Score

Der MELD-Score wurde ursprünglich als Prognosemodell zur Abschätzung der 3-Monats-Mortalität nach elektivem TIPS entwickelt [75]. Hierfür überprüften Malinchoc et al. [75] mögliche Mortalitätsprädiktoren auf ihre prognostische Vorhersagegüte und konnten in der multivariaten Cox-Analyse folgende vier unabhängige Mortalitätsprädiktoren finden: das Bilirubin, das Kreatinin, die INR und die Ursache der Leberzirrhose (alkoholisch und cholestatisch gegenüber allen anderen Genesen) [36; 75]. Mit Hilfe der berechneten Regressionskoeffizienten wurde eine Gewichtung dieser Parameter vorgenommen und eine Formel zur Berechnung des Scores entwickelt [36]. Kamath et al. [60] gelang es, diese Berechnungsformel bei Patienten mit einer Leberzirrhose unterschiedlicher Genese und Schwere zu überprüfen und so den Grundstein für die Entscheidung zu legen, ab 2002 den MELD-Score als wichtigsten Faktor bei der Organvergabe von Leberspenden zu beachten [36; 60; 110]. Dabei wurde die Berechnungsformel des MELD-Scores nochmals leicht modifiziert und die Leberzirrho-

seursache nicht mehr in deren Berechnung miteinbezogen, so dass folgende Formel noch bis heute der Berechnung des MELD-Scores dient:

$$9,6 \log (\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 3,8 \log (\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \log (\text{INR}) + 6,4$$

Über diese Formel ist ein MELD-Punktwert von 8 bis 46 Punkten erreichbar [110], der die Mortalität von Zirrhosepatienten, aber auch Patienten mit alkoholischer Hepatitis oder akutem Leberversagen sehr gut vorhersagen kann [3; 100].

MELD-Score	
MELD score	Three-month mortality in hospitalized patients (%)
≥40	100
30–39	83
20–29	76
10–19	27
<10	4

Abbildung 10: 3-Monats-Mortalität orientierend am MELD-Punktwert; aus [3], nach [60]

Der MELD-Score ist ein objektiver und reliabler Prognosescore [75; 79], der im Gegensatz zum Child-Pugh Score keine subjektiven Parameter enthält [34; 36; 82]. Durch seine kontinuierliche Abstufung ist eine genauere Graduierung der Erkrankungsschwere als beim kategorialen Child-Pugh Score möglich [110], zudem sind die Einzelfaktoren nach ihrer klinischen Bedeutung gewichtet und repräsentieren so den prognostisch unterschiedlichen Einfluss dieser Parameter [36]. Dabei beachtet der MELD-Score mit der Variablen Kreatinin auch die renale Funktion, die sich in zahlreichen Studien als wichtiger Prognosefaktor erwiesen hat (siehe Tabelle 7, z.B. [6; 29; 32; 36; 38; 43; 56; 62; 67; 70; 75; 76; 84; 91; 99; 107; 110]). Der MELD-Score sagt die 3-Monats-Mortalität unabhängig von der Ursache der ESLD und dem eventuellen Einfluss von verschiedenen Komplikationen bei dekompensierter Erkrankung am besten voraus [3; 96; 110] und scheint dabei dem Child-Pugh Score überlegen zu sein [3; 82; 110]. Seit 2002 wird er als wichtigster Faktor bei der Vergabe von Leberspenden verwendet und konnte durch seinen hohen prognostischen Aussagewert die Wartelistenmortalität um 3,5% senken [111].

Genauere Betrachtungen haben allerdings auch gezeigt, dass sich seit Einführung des MELD-Scores zur Organvergabe von Leberspenden das Überleben von Patienten nach einer Lebertransplantation trotz abnehmender Wartelistenmortalität nicht verbessert hat [96]. Hier scheint der MELD-Score nicht geeignet zu sein, die Mortalität nach einer Lebertransplantation gut vorhersagen zu können [36; 90]. Ein weiterer wesentlicher Nachteil dieses Scores ist seine

recht komplizierte Berechnung, die im Gegensatz zur einfachen Bestimmung des Child-Pugh Scores eine schnelle Anwendung im klinischen Alltag verhindert [36]. Ähnlich dem Child-Pugh Score sind seine Einzelfaktoren anfällig für Veränderungen und können durch Begleiterkrankungen (z.B. Sepsis), therapeutische Maßnahmen (z.B. Diuretikagabe, Antikoagulation) und weitere Faktoren beeinflusst werden [3; 36; 82]. Die im MELD-Score einbezogenen Parameter beinhalten weder Angaben zu Komplikationen oder zur Ätiologie der Leberzirrhose noch zu wichtigen Prognosefaktoren wie dem portalen Hypertonus und dem Natriumspiegel [3; 82; 96; 110]. Kamath et al. [60] konnten in ihrer Überprüfung des MELD-Scores zeigen, dass die Ätiologie oder verschiedene Komplikationen der Leberzirrhose keine entscheidende prognostische Rolle spielen, wobei jedoch Al Sibae et al. [3] betonen, dass die Hinzunahme weiterer Faktoren (z.B. Natrium, HVPG) die prognostische Aussagekraft des MELD-Scores verbessern könnte [3; 79].

1.3.3.4. Modifikationen des MELD-Scores

In der aktuellen Literatur findet man einige Modifikationen des MELD-Scores (siehe Tabelle 9), die im Vergleich zum ursprünglichen MELD-Score im Bezug auf ihre prognostische Vorhersagegüte überzeugen konnten. Sicherlich werden diese im klinischen Alltag noch nicht häufig angewendet, liefern jedoch wichtige und interessante Ergebnisse, um die Mortalität von Patienten mit kompensierter oder dekomensierter Leberzirrhose noch genauer und besser vorhersagen und abschätzen zu können.

Modifikationen des MELD-Score	
Score (nach)	Veränderungen im Vergleich zum ursprünglichen Score
MELD_Na (Biggins, 2006 [20])	Hinzunahme des Natriums in die Berechnungen: $MELD + 1,59 (135 - \text{Serumnatrium})$
MELDNa (Kim, 2008 [63])	Hinzunahme des Natriums in die Berechnungen: $MELD - \text{Serum-Natrium} - (0,025 \times MELD \times (140 - \text{Serumnatrium})) + 140$
MESO (Huo, 2007 [54])	Hinzunahme des Natriums in die Berechnungen: $(MELD / \text{Serumnatrium}) \times 100$
iMELD (Luca, 2007 [74])	Hinzunahme von Natrium und Alter in die Berechnungen: $MELD + (\text{Alter} \times 0,3) - (\text{Serumnatrium} \times 0,7) + 100$
uMELD (Sharma, 2008 [98])	modifizierte Gewichtung der Einzelfaktoren $1,266 \times \ln(1 + \text{Kreatinin}) + 0,939 \times \ln(1 + \text{Bilirubin}) + 1,658 \times \ln(1 + \text{INR})$
UK-MELD (Barber, 2007 [14; 15])	modifizierte Gewichtung der Einzelfaktoren und Hinzunahme des Natriums: $(5,395 \times \ln(\text{INR}) + 1,485 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 3,13 \times \ln(\text{Bilirubin}) - 81,565 \times \ln(\text{Na}) + 435$

iMELD: integrated MELD, MELD: model for End Stage Liver Disease, MELDNa: MELDNatrium, MELD_Na: MELD_Natrium, MESO: MELD score to serum sodium index, uMELD: updated MELD, UK-MELD: United Kingdom MELD

Tabelle 9: Modifikationen des MELD-Scores

Auf der Suche nach Faktoren, die neben den schon enthaltenen Parametern des MELD-Scores wichtige Einflussfaktoren auf die Mortalität von Leberzirrhosepatienten darstellen und somit die Aussagekraft des MELD-Score verbessern könnten, fielen besonders das Alter (z.B. [34]) und der Serumnatriumspiegel (z.B. [7; 41; 44; 50; 63; 76]) auf.

Das Serumnatrium bzw. die bei Leberzirrhose sehr häufige **Hyponatriämie** ist ein exzellenter Mortalitätsindikator [76], der bei den MELD-Modifikationen MELD_Na [20], MELDNa [63], MESO [54], iMELD [74] und UK-MELD [14; 15] beachtet wurde. Mindestens ein Drittel der Zirrhosepatienten weisen eine Hyponatriämie auf, deren Prävalenz mit der Schwere der Erkrankung noch weiter zunimmt [44]. Durch eine Vasodilatation im Splanchnikusgebiet als Reaktion auf den zunehmenden portalen Hochdruck kommt es zu einem abnehmenden vaskulären Widerstand und einer sinkenden Plasmaosmolalität, die wiederum als kompensatorische Mechanismen sowohl eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) Systems und des Sympathikus als auch eine ADH (antidiuretisches Hormon)- Ausschüttung zur Folge haben [41; 44; 76]. Durch eine verstärkte ADH-Wirkung an der Niere entwickelt sich bei zunehmender renaler Wasserretention eine Dilutionshyponatriämie, die mit dem Ausmaß des portalen Hochdrucks und der Erkrankungsschwere korreliert [44; 76]. Sicherlich tragen noch weitere Mechanismen, wie beispielsweise die abnehmende glomeruläre Filtrationsrate aufgrund der verminderten renalen Perfusion und die bei Leberzirrhose gestörte ADH-Metabolisation in der Leber, zur Entwicklung einer Hyponatriämie bei Leberzirrhosepatienten bei [7; 44], auf die jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht detaillierter eingegangen werden kann. Klinische Studien zeigen, dass die Hyponatriämie einen negativen Effekt auf den natürlichen Krankheitsverlauf der Leberzirrhose hat [7], so finden sich bei betroffenen Patienten häufiger Komplikationen und höhere Scoremesswerte (z.B. MELD, SOFA, APACHE II) [7; 57], auch wenn bisher noch nicht endgültig geklärt werden konnte, ob die Hyponatriämie nun die Folge, einen Einflussfaktor oder die Ursache der schlechten Prognose bzw. erhöhten Mortalität darstellt [50].

Aufgrund dieser Zusammenhänge schien eine Hinzunahme des Serumnatriums in den MELD-Score dem ursprünglichen MELD-Score überlegen zu sein [3; 41; 51; 111]. Biggins et al. (**MELD_Na**) [20], Kim et al. (**MELDNa**) [63] und Huo et al. (**MESO**) [54] rechneten das Serumnatrium als einzigen, Luca et al. (**iMELD**) [74] neben dem Alter als zusätzlichen Faktor in den ursprünglichen MELD-Score ein und verwendeten dazu unterschiedliche Berechnungsformeln (siehe Tabelle 9). Klinische Studien zur Anwendung dieser MELD-Modifikationen konnten anhand von ROC-Analysen und deren AUCs verdeutlichen, dass diese Modifikationen eine höhere prognostische Vorhersagegüte besitzen [21; 51; 59; 63].

Nachteile oder Bedenken, das Serumnatrium als zusätzlichen Faktor bei der MELD-Berechnung zu beachten, stellen sicherlich die Tatsachen dar, dass der Natriumspiegel u.a. therapeutisch sehr variabel und beeinflussbar ist [76] und zusammen mit der im MELD ohnehin schon enthaltenen Variable Kreatinin eine eventuell zu starke Gewichtung der renalen Funktion darstellt [20].

Bei den weiteren MELD-Modifikationen **uMELD** [98] und **UK-MELD** [14; 15] wurde die Gewichtung der Einzelfaktoren (INR, Kreatinin und Bilirubin) des ursprünglichen MELD-Scores verändert (siehe Tabelle 9). Sharma et al. [98] beklagten einen zu großen Einfluss des Kreatinins und INR im Gegensatz zum Bilirubin und modifizierten den MELD entsprechend. Dabei konnten sie in ihrer Studie zeigen, dass diese Modifikation (uMELD) einen besseren Mortalitätsprädiktor als der ursprüngliche MELD-Score darstellt [98], wohingegen Biselli et al. [21] keinen Unterschied in der Vorhersagegüte zwischen uMELD und MELD erheben konnten. So sind weitere Studien für eine endgültige Bewertung notwendig. Beim UK-MELD wurde zum einen die Gewichtung der einzelnen Scorefaktoren verändert und zum anderen das Natrium als wichtiger Mortalitätsprädiktor (siehe oben) miteinberechnet [14; 15]. Ziel dieser Veränderungen war es, den MELD-Score für die Organvergabe von Leberspenden in Großbritannien anzupassen und dessen Vorhersagewert zu verbessern, was in mehreren Studien belegt werden konnte [14; 15; 21].

1.3.3.5. Wichtige Intensivscores

Neben den leberspezifischen Scores Child-Pugh, MELD und deren jeweiligen Modifikationen können bei Patienten mit (v.a. dekompensierter) Leberzirrhose, die auf einer Intensivstation behandelt werden, zusätzlich die Intensivscores SAPS II, APACHE II und SOFA bestimmt werden.

Der **SAPS II-Score** (Simplified Acute Physiology Score), der - wie in seiner Originalveröffentlichung von 1993 beschrieben - anhand von 13.152 Patienten auf 137 Intensivstationen aus 12 Ländern entwickelt wurde [69], kann das Mortalitätsrisiko eines Intensivpatienten schätzen, ohne dass eine primäre Diagnose spezifiziert werden muss. Er enthält 17 verschiedene Variablen und kann folgendermaßen berechnet bzw. bestimmt werden:

SAPS II

[Der tägliche SAPS (Simplified Acute Physiology Score) errechnet sich nach folgenden Tabellen. Erfasst werden die jeweils schlechtesten Werte innerhalb der vergangenen 24 Stunden.]

Variablen	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	ges.
Herzfrequenz [1/min]	70-119		40-69		120-159			≥ 160			< 40			
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100-199		≥ 200			70-99							< 70	
Körpertemperatur [°C]	< 39			≥ 39										
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg] *							≥ 200		100- <200		< 100			
Ausfuhr Urin [l/d]	≥ 1,0				0,5- <1,0						< 0,5			
Harnstoff im Serum [g/l]	< 0,6						0,6- <1,8			≥ 1,8				
Leukozyten [10 ³ /mm ³]	1,0- <20			≥ 20								< 1,0		
Kalium im Serum [mmol/l]	3,0- <5,0			≥ 5,0 < 3,0										
Natrium im Serum [mmol/l]	125- <145	≥ 145				< 125								
Bicarbonat im Serum [mmol/l]	≥ 20			15- <20			< 15							
Bilirubin im Serum [µmol/l]	<68,4				68,4- <102,6				≥ 102,6					

* Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

Variablen	0	6	8	9	10	17	ges.
Chronische Leiden				Metastasierende Neoplasie	Hämatologische Neoplasie	AIDS*	
Aufnahmestatus**	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht-geplant chirurgisch				

* Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen

** geplant chirurgisch: OP-Termin mindestens 24 Stunden vorher geplant

nicht-geplant chirurgisch: OP-Termin erst in den letzten 24 Stunden geplant

medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert

Achtung! Bei den chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden.

Variablen	0	5	7	12	13	15	16	18	26	ges.
Alter des Patienten	< 40		40-59	60-69		70-74	75-79	≥ 80		

Variablen	26	13	7	5	0	ges.
Glasgow - Coma - Scale	< 6	6-8	9-10	11-13	14-15	

insgesamt

Abbildung 11: SAPS II-Score (mit freundlicher Genehmigung von M. Hochdorfer, nach [69])

In seiner Originalveröffentlichung zeigte der SAPS II-Score eine sehr gute prognostische Vorhersagegüte (AUC in ROC-Analyse 0,88) [69], die auch bei Leberzirrhosepatienten bestätigt werden konnte [10; 70] und ihn zu einem der wichtigsten Prognosescores in der Intensivmedizin machen. Levesque et al. betonen [70], dass der SAPS II-Score bei Leberzirrhosepatienten, die intensivmedizinisch betreut werden müssen, die Mortalität sogar besser als die leberspezifischen Scores vorhersagen kann.

Auch die Validität des **APACHE II-Scores** (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) bei der Vorhersage der Mortalität von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen, konnte in mehreren Studien gezeigt werden [82]. Diese 1985 erarbeitete Weiterentwicklung des APACHE-Scores [64] bestimmt anhand von zwölf Messungen, dem Alter und dem früheren Gesundheitszustand (siehe Abbildung 12) einen Punktwert zwischen 0 und 71, der als Anhalt des generellen Erkrankungsschweregrades und des Mortalitätsrisikos dient.

APACHE II-Score

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE					LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41*	39*–40.9*		38.5*–38.9*	36*–36.4*	34*–35.9*	32*–33.9*	30*–31.9*	≤ 29.9*	
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 180	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49	
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39	
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5	
OXYGENATION: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)										
a. FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂	≥ 500	350–499	200–349		< 200					
b. FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂					PO ₂ > 70	PO ₂ 61–70	PO ₂ 55–60	PO ₂ < 55		
ARTERIAL pH	≥ 7.7	7.6–7.69		7.5–7.59	7.33–7.49		7.25–7.32	7.15–7.24	< 7.15	
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110	
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6–6.9		5.5–5.9	3.5–5.4	3–3.4	2.5–2.9		< 2.5	
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2–3.4	1.5–1.9		0.6–1.4		< 0.6			
HEMATOCRIT (%)	≥ 80		50–59.9	46–49.9	30–45.9		20–29.9		< 20	
WHITE BLOOD COUNT (total/mm ³) (in 1,000s)	≥ 40		20–39.9	15–19.9	3–14.9		1–2.9		< 1	
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS										
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points										
Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41–51.9		32–40.9	22–31.9		18–21.9	15–17.9	< 15	

<p>B AGE POINTS: Assign points to age as follows:</p> <table border="0"> <tr><td>AGE(yrs)</td><td>Points</td></tr> <tr><td>≤ 44</td><td>0</td></tr> <tr><td>45–54</td><td>2</td></tr> <tr><td>55–64</td><td>3</td></tr> <tr><td>65–74</td><td>5</td></tr> <tr><td>≥ 75</td><td>6</td></tr> </table>	AGE(yrs)	Points	≤ 44	0	45–54	2	55–64	3	65–74	5	≥ 75	6	<p>C CHRONIC HEALTH POINTS: If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:</p> <p>a. for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points</p> <p>or</p> <p>b. for elective postoperative patients — 2 points</p> <p>DEFINITIONS Organ insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria: LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.</p>	<p>CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV.</p> <p>RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency.</p> <p>RENAL: Receiving chronic dialysis.</p> <p>IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS.</p>	<p>APACHE II SCORE</p> <p>Sum of A + B + C :</p> <p>A APS points _____</p> <p>B Age points _____</p> <p>C Chronic Health points _____</p> <p>Total APACHE II _____</p>
AGE(yrs)	Points														
≤ 44	0														
45–54	2														
55–64	3														
65–74	5														
≥ 75	6														

Abbildung 12: Die Bestimmung des APACHE II-Scores; aus [64]

Der **SOFA-Score** (Sequential Organ Failure Assessment score) wurde 1994 beim Consensus Meeting der ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) in Paris entwickelt und diente in seiner Originalfassung weniger der Vorhersage des Outcomes bzw. der Mortalität, sondern vielmehr, um die Sequenz von Komplikationen bei Patienten mit Multiorganversagen zu beschreiben [106].

SOFA-Score

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	<400	<300	<200 — with respiratory support —	<100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	>12.0 (>204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Abbildung 13: Die Bestimmung des SOFA-Scores; aus [106]

Neuere Studien belegen, dass der SOFA-Score bei Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen der ESLD einen guten Mortalitätsprädiktor darstellt und dabei sogar den leberspezifischen Scores (MELD und Child-Pugh) überlegen ist [70; 82; 92].

1.3.4. Der Einfluss des Krankheitsstadiums auf den Aussagewert der Mortalitätsprädiktoren

Ähnlich wie die Lebenserwartung, die sich bei Patienten mit einer kompensierten im Vergleich zur dekompenzierten Leberzirrhose unterscheiden kann (siehe Kapitel 1.3.1.), können auch die Mortalitätsprädiktoren in den jeweiligen Leberzirrhosestadien verschieden oder zumindest unterschiedlich wichtig sein [34; 117]. D'Amico et al. [34] führen in ihrer Übersichtsarbeit über mögliche Mortalitätsprädiktoren an, dass im kompensierten Erkrankungsstadium besonders der portale Druck und die damit verbundenen Folgen (Varizen, Splenomegalie, Thrombozytopenie) prognostisch bedeutend sind, im dekompenzierten Stadium hingegen eher die Merkmale der fortgeschrittenen Lebererkrankung (z.B. Varizenblutung, HCC, Kreatinin, Harnstoff, Child-Pugh Score, MELD-Score) mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Bei Leberzirrhosepatienten, die aufgrund ihrer Erkrankung oder deren Komplikationen intensivmedizinisch betreut werden müssen, spielen weniger die leberspezifischen Erkrankungsmerkmale als Mortalitätsprädiktoren eine Rolle, sondern vielmehr die systemischen bzw. organübergreifenden Folgen der schweren Grunderkrankung (z.B. Infektion, Sepsis, Koma, Anzahl der Organversagen, Nierenversagen, Katecholaminpflichtigkeit, Beatmungspflichtigkeit, SAPS II, SOFA, APACHE II) [2; 10; 70; 82; 92; 99].

1.4. Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit „*Intensivpflichtige Komplikationen einer „End Stage Liver Disease“ und die Suche nach Mortalitätsprädiktoren anhand der klinischen Studie SENSATION (Studies on End Stage Liver Disease And Transplantation)*“ sollten deskriptive Daten zur Leberzirrhose bzw. ihrer intensivpflichtigen Komplikationen gesammelt und das Outcome von Patienten mit einer derartigen Erkrankung untersucht werden.

Anhand der an 30 Kliniken im Großraum München durchgeführten klinischen Studie „SENSATION“ (Studies on End Stage Liver Disease And Transplantation) sollten in einem ersten Schritt **deskriptive Daten**

- zu Merkmalen von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD (z.B. Geschlecht, Alter, Sozialstatus, Vorerkrankungen, Laborwerte bei Aufnahme)
- sowohl zur Diagnostik als auch zu den Ursachen der zugrundeliegenden Leberzirrhose und deren Häufigkeiten
- zur Häufigkeit, Diagnostik, Therapie und dem Verlauf von intensivpflichtigen Komplikationen der Leberzirrhose
- und zur Erkrankungsschwere, gemessen anhand der leberspezifischen Scores MELD und Child-Pugh und der Intensivscores SAPS II, APACHE II und SOFA

erhoben und untersucht werden.

In einem zweiten Schritt sollte das **Outcome** von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer Leberzirrhose genauer untersucht und folgenden Fragen nachgegangen werden:

- Wie hoch ist die 28-Tage-Mortalität von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD?
- In welchen Merkmalen, Messwerten oder Scores unterscheiden sich die innerhalb von 28 Tagen verstorbenen Patienten von den überlebenden Personen?
- Welche Merkmale, Messwerte oder Scores können die 28-Tage-Mortalität von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD zuverlässig vorhersagen?
- Können der Child-Pugh Score und der MELD-Score durch Modifikationen in ihrer Vorhersagegüte verbessert werden?
- Welche Faktoren aus den Bereichen Patientencharakteristika, Laborwerte oder Scores weisen in der vorliegenden Studie nicht nur eine prognostische Vorhersagekraft für die 28-Tage-Mortalität auf, sondern stellen zudem Mortalitätsprädiktoren dar und können deshalb im klinischen Alltag helfen, die Prognose dieser Patienten schnell, sicher und kostengünstig einschätzen zu können?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studiendesign

Um intensivpflichtige Komplikationen einer ESLD, das Outcome von Patienten mit derartigen Erkrankungen und mögliche Mortalitätsprädiktoren untersuchen zu können, wurde die prospektive Längsschnittstudie „SENSATION – Studies on **End Stage Liver Disease And Transplantation**“ an 30 Kliniken im Großraum München durchgeführt.

Im Studienzeitraum vom 01.03.2010 bis einschließlich 09.06.2010 (100 Tage) wurden alle Patienten ≥ 18 Jahren, die aufgrund einer Komplikation ihrer Leberzirrhose auf eine Intensivstation einer teilnehmenden Klinik aufgenommen wurden, in die Studie eingeschlossen. Zudem fand eine Nachbeobachtung jedes Studienteilnehmers 28 Tage nach Intensivaufnahme statt, um Informationen über den Krankheitsverlauf und die Mortalität intensivpflichtiger Komplikationen einer ESLD zu erhalten.

2.2. Stichprobe

An der Patientenrekrutierung der „SENSATION“-Studie nahmen das Krankenhaus Agatharied, die Argirov Klinik Starnberger See, die Asklepios Stadtklinik Bad Tölz, das Klinikum Bad Aibling, das Klinikum Bogenhausen, das Klinikum Dachau, die Klinik Dorfen, das Klinikum Dritter Orden, die Kreisklinik Ebersberg, das Kreiskrankenhaus Erding, das Klinikum Freising, das Klinikum Fürstenfeldbruck, das Klinikum Harlaching, das Klinikum Landshut, das Krankenhaus Landshut-Achdorf, das Krankenhaus Mainburg, das Klinikum Mühldorf, die Internistische Klinik Dr. Müller, das Klinikum Neuperlach, das Krankenhaus Neuwittelsbach, das Klinikum München Pasing, die Klinik Prien am Chiemsee, das Klinikum Rechts der Isar, das Klinikum Rosenheim, das Rotkreuzklinikum München, die Privatklinik Dr. Robert Schindlbeck, das Klinikum Traunstein, das Krankenhaus Vilsbiburg, das Klinikum Wasserburg und die Kreisklinik Wolfratshausen teil. Dieses dichte Netzwerk von 30 Kliniken des Großraums München konnte eine umfassende Datenerhebung gewährleisten.

Während des 100tägigen Studienzeitraums von 01.03.- 09.06.2010 wurden 95 Patienten, die alle die Studieneinschlusskriterien erfüllten, in die „SENSATION“-Studie aufgenommen. Dabei mussten die Patienten eine klinisch, bioptisch oder durch eine Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) gesicherte Leberzirrhose und mindestens eine der folgenden intensivmedizinischen Komplikationen einer ESLD aufweisen: gastrointestinale bzw. Varizenblutung, Aszites bzw. hydropische Dekompensation, spontan bakterielle Peritonitis, hepatische Enzephalo-

pathie, hepatorenales Syndrom, hepatopulmonales Syndrom, akutes Leberversagen, akut auf chronisches Leberversagen oder Sepsis. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht volljährige Patienten (< 18 Jahren) sowie Patienten, die nicht auf einer Intensivstation behandelt wurden, wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

Patientenrekrutierung		
Teilnehmende Kliniken	Krankenhaus Agatharied Argirov Klinik Starnberger See Asklepios Stadtklinik Bad Tölz Klinikum Bad Aibling Klinikum Bogenhausen Klinikum Dachau Klinik Dorfen Klinikum Dritter Orden Kreisklinik Ebersberg Kreiskrankenhaus Erding Klinikum Freising Klinikum Fürstenfeldbruck Klinikum Harlaching Klinikum Landshut Krankenhaus Landshut-Achdorf	Krankenhaus Mainburg Klinikum Mühldorf Internistische Klinik Dr. Müller Klinikum Neuperlach Krankenhaus Neuwittelsbach Klinikum München Pasing Klinik Prien am Chiemsee Klinikum Rechts der Isar Klinikum Rosenheim Rotkreuzklinikum München Privatklinik Dr. Schindlbeck Klinikum Traunstein Krankenhaus Vilsbiburg Klinikum Wasserburg Kreisklinik Wolfratshausen
Studienzeitraum	01.03.- 09.06.2010 (100 Tage)	
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - bioptisch, klinisch oder durch eine Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) gesicherte Leberzirrhose - mindestens eine der folgenden Komplikationen der ESLD <ul style="list-style-type: none"> ➤ gastrointestinale bzw. Varizenblutung ➤ Aszites bzw. hydropische Dekompensation ➤ spontan bakterielle Peritonitis ➤ hepatische Enzephalopathie ➤ hepatorenales Syndrom ➤ hepatopulmonales Syndrom ➤ akutes Leberversagen ➤ akut auf chronisches Leberversagen ➤ Sepsis - Intensivmedizinische Behandlung 	
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - < 18 Jahren - keine intensivmedizinische Behandlung 	

CT: Computertomographie, ESLD: End Stage Liver Disease, MRT: Magnetresonanztomographie

Tabelle 10: Überblick über die Patientenrekrutierung

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt und von der Kommission für Klinische Forschung des Klinikum Rechts der Isar mit 60.000€ gesponsert.

Von den ursprünglich 97 Patienten, die im Verlauf des Studienzeitraumes in den teilnehmenden Kliniken rekrutiert werden konnten, erfüllten zwei Patienten die Einschlusskriterien der

Studie nicht (keine intensivmedizinische Behandlung). Die Studienpopulation ($N=95$) setzte sich aus 60 Männern (63,2%) und 35 Frauen (36,8%) zusammen. Der Altersdurchschnitt betrug $61 (\pm 13,1)$ Jahre mit einer Spannweite von 25-86 Jahren. Alle teilnehmenden Patienten wurden mindestens einen Tag auf einer Intensivstation behandelt.

2.3. Ablauf

Alle Patienten der teilnehmenden Akutkrankenhäuser, die zwischen dem 01.03. und dem 09.06.2010 die oben genannten Studieneinschlusskriterien erfüllten, wurden in die „SENSATION“- Studie aufgenommen. Mit Hilfe eines Fragebogens (siehe Anhang „Fragebogen SENSATION“) wurden am jeweiligen Intensivauftag der Patienten eine ausführliche Sozial- und Krankenanamnese erhoben (soweit unter intensivmedizinischen Bedingungen möglich), eine auf die Grunderkrankung (ESLD) fokussierte körperliche Untersuchung durchgeführt und neben klinischen auch therapeutische Parameter der aktuellen Krankengeschichte notiert. Um die Erkrankungsschwere einschätzen zu können, wurden außerdem sowohl leberspezifische (Child-Pugh Score, MELD-Score) als auch intensivmedizinische Scores (APACHE II, SAPS II und SOFA) berechnet. Dieser ersten Studienphase schloss sich bei jedem Patienten eine Nachbeobachtung am 28. Tag nach dem jeweiligen Intensivauftag an. Hierbei wurden zum einen die Informationen über das primäre therapeutische Vorgehen aus dem ersten Fragebogen vervollständigt und zum anderen anhand eines zweiten Fragebogens (siehe Anhang „Fragebogen Nachbeobachtung“) Daten zum Verlauf und der weiteren Therapie erfasst.

2.4. Messinstrumente

Alle während des Studienzeitraums erhobenen Informationen wurden mit Hilfe zweier Fragebögen (siehe Anhang „Fragebogen SENSATION“ und „Fragebogen Nachbeobachtung“) erhoben. Zur Graduierung der Erkrankungsschwere dienten folgende Scores: Child-Pugh [31; 88], MELD [75], APACHE II [64], SAPS II [69] und SOFA [106].

2.4.1. Fragebögen

Der „Fragebogen SENSATION“ gliederte sich in vier Abschnitte, mit deren Hilfe umfassende Informationen über die medizinische Vorgeschichte, den aktuellen stationären (intensivmedizinischen) Aufenthalt und über den Krankheitsverlauf des jeweiligen Patienten gewonnen werden konnten.

Im ersten Teil des Fragebogens wurden durch den Patienten oder, wenn dies aus gesundheitlichen Gründen nicht möglich war, aus Vorbefunden, durch Befragung von Familienangehörigen oder über die Konsultation des zuständigen Hausarztes Daten zum Sozialstatus, dem Konsum von Genussmitteln und der medizinischen Vorgeschichte erhoben. Dabei wurden neben Alter, Gewicht und Größe, Familienstand und Bildung besonders Informationen zum aktuellen und chronischen Nikotin-, sowie Alkoholkonsum (konsumierte Mengen, Dauer des Konsums, Art des Alkohols und eventuelle Alkoholentzüge) gesammelt. Alle bisher bekannten Vorerkrankungen und durchgeführten Operationen wurden neben der aktuellen Medikation vor Krankenhausaufnahme notiert. Ein besonderes Augenmerk galt hierbei dem Diagnosezeitpunkt, der Art der Diagnosesicherung und der Genese der vorhandenen Leberzirrhose. Falls ein Patient zu einem früheren Zeitpunkt für eine Lebertransplantation gelistet worden war, wurde dies ebenso wie Gründe für eine mögliche Nichtlistung (u.a. Patientenwunsch, Begleiterkrankungen, Non-Compliance, florider Alkoholkonsum) erfasst.

Informationen über den aktuellen stationären Aufenthalt und die jeweilige(n) intensivpflichtige(n) Komplikation(en) wurden im zweiten Abschnitt des Fragebogens gewonnen. Es wurden der Name des Krankenhauses, der genaue Zeitpunkt der Krankenhaus- und Intensive Care Unit (ICU-)aufnahme und der (die) Aufnahmegrund(e) auf Intensivstation notiert. Der Fragebogen beachtete hierbei folgende Komplikationen der ESLD: Gastrointestinale bzw. Varizenblutung, Aszites bzw. hydropische Dekompensation, spontan bakterielle Peritonitis, hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom, hepatopulmonales Syndrom, akutes Leberversagen, akut auf chronisches Leberversagen, Sepsis und sonstige Komplikationen. Je nach Komplikation(en) wurden weitere Daten zur Diagnostik und Therapie der jeweiligen Komplikation erfasst. Das Leberversagen, sowohl akutes als auch akut auf chronisches, wurde ätiologisch näher spezifiziert (u.a. medikamentös-toxisch, akute Hepatitis oder Exazerbation einer chronischen Hepatitis, kryptogen). Bei der hydropischen Dekompensation und der spontan bakteriellen Peritonitis wurden punktierte Aszitesmengen, Ergebnisse einer eventuell durchgeführten laborchemischen und mikrobiologischen Aszitesdiagnostik (Zellzahl, Eiweiß, Keimnachweis) und das therapeutische Vorgehen mittels Diuretika beachtet. Die genaue Blutungsursache und -lokalisation (Ösophagusvarizen, Fundusvarizen, Ulcus ventriculi und/oder Ulcus duodeni) und die deshalb eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen (u.a. Ösophago-gastroduodenoskopie (ÖGD), Varizenligaturen, Verwendung von Fibrinkleber, Suprareninjektion, Clips, Terlipressingabe, Gabe von Blutprodukten) waren Bestandteil der näheren Spezifizierung der Komplikation gastrointestinale Blutung. Bei vorhandener hepatischer Enzephalopathie wurde diese nach den West Haven Kriterien [39] graduiert. Die Urinausschei-

dung und Therapie mittels Nierenersatzverfahren beim hepatorenenalen Syndrom und der Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck und pulmonaler arterieller Druck beim hepatopulmonalen Syndrom wurden zur genaueren Beschreibung dieser beiden Komplikationen verwendet. Falls ein Studienteilnehmer als primäre Aufnahmeerkrankung oder Nebendiagnose eine Sepsis aufwies, wurden der Fokus, ein eventuell durchgeführter mikrobiologischer Keimnachweis und die Therapie erfasst.

Im dritten Teil des Fragebogens wurden die in Tabelle 11 gezeigten Vitalparameter und Messwerte der klinischen Chemie, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation gemessen und dokumentiert worden waren, erhoben.

Erhobene Messwerte bei Intensivaufnahme		
Klinische Chemie bei Aufnahme ¹		Weitere Parameter ²
Hämoglobinkonzentration (g/dl)	Harnstoff-N (BUN) (mg/dl)	Herzfrequenz (Schläge/min)
Hämatokrit (%)	Glukose (mg/dl)	MAD (mmHg)
MCV (fl)	Alkalische Phosphatase (U/l)	Systolischer Blutdruck (mmHg)
MCH (pg)	γ -GT (U/l)	Atemfrequenz (Atemzüge/min)
Thrombozyten (G/l)	Bilirubin (mg/dl)	Körpertemperatur (°C)
Leukozyten (G/l)	GOT (U/l)	Urinausfuhr (ml/d)
CRP (mg/l)	GPT (U/l)	pH arteriell
Procalcitonin (ng/ml)	Ammoniak (μ g/dl)	
Quick (%)	Eiweiß (g/dl)	
INR	Albumin (g/dl)	
pTT (sec.)	Kalium (mmol/l)	
Kreatinin (mg/dl)	Natrium (mmol/l)	
Harnstoff (mg/dl)	Bicarbonat (mmol/l)	

¹ als laborchemische Parameter wurden die zum frühesten Zeitpunkt nach Aufnahme auf die Intensivstation erhobenen Laborergebnisse verwendet, ² als weitere Parameter wurde der jeweils schlechteste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Intensivaufnahme verwendet

Tabelle 11: Erhobene Messwerte bei Intensivaufnahme

Im letzten Abschnitt des Fragebogens wurden neben den allgemeinüblichen leberspezifischen Scores (Child-Pugh Score, MELD-Score) der SAPS II-Score, der APACHE II-Score und der SOFA als intensivmedizinisch bedeutsame Scores errechnet.

Der „**Fragebogen Nachbeobachtung**“, der für jeden Studienteilnehmer am 28. Tag nach Intensivaufnahme ausgefüllt wurde, beschrieb den weiteren klinischen Verlauf des Patienten. Hier wurden eventuelle Verlegungsdaten auf Normalstation oder in ein anderes Krankenhaus und Entlass- und Sterbedaten beachtet. Ein Überblick über wichtige therapeutische Maßnah-

men, wie die Art und Dauer einer möglichen antibiotischen Therapie oder einer eventuellen Gerinnungssubstitution, sind ebenso wie die Dauer einer invasiven Beatmung und/oder Katecholamintherapie erfasst worden. Nicht zuletzt wurden Neulistungen und Transplantationen (inklusive High Urgency, spezial request) registriert.

2.4.2. Berechnung der Scores

Die zur Charakterisierung der leberspezifischen und intensivmedizinischen Erkrankungsschwere verwendeten Scores konnten mit Hilfe der im Fragebogen erhobenen Messwerte und Parameter berechnet werden.

Der Child-Pugh Score [31; 88] setzte sich aus den allgemein bekannten Variablen Serumbilirubin (mg/dl) [1 Punkt bei Serumbilirubin <2,0mg/dl, 2 Punkte bei 2,0-3,0mg/dl und 3 Punkte bei > 3,0mg/dl], Serum-Albumin (g/dl) [1 Punkt bei Serumalbumin > 3,5g/dl, 2 Punkte bei 2,8-3,5g/dl und 3 Punkte bei < 2,8g/dl], INR [1 Punkt bei INR < 1,7, 2 Punkte bei 1,7-2,2 und 3 Punkte bei > 2,2], Aszites [1 Punkt bei keinem Aszites, 2 Punkte bei leichtem Aszites und 3 Punkte bei mittelgradigem Aszites] und der hepatischen Enzephalopathie [1 Punkt bei keiner hepatischen Enzephalopathie, 2 Punkte beim Stadium I-II und 3 Punkte im Stadium III-IV der hepatischen Enzephalopathie] zusammen. Es folgte eine Einteilung in die Stadien Child A (Gesamtpunktzahl 5-6 Punkte), Child B (7-9 Punkte) und Child C (10-15 Punkte).

Folgende Formel wurde zur Bestimmung des MELD-Scores [75] verwendet: $10 (0,957 \text{ Ln}(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \text{ Ln}(\text{Bilirubin}) + 1,12 \text{ Ln}(\text{INR}) + 0,643)$.

Die Intensivscores SAPS II, APACHE II und SOFA errechneten sich nach den aus den Originalveröffentlichungen stammenden Methoden [64; 69; 106], die in der Einleitung dieser Arbeit bereits beschrieben wurden (Kapitel 1.3.3.5.).

2.5. Statistische Analysen

Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics 19 und der Beratung von Frau Dipl.-Psych. S. Leistner durchgeführt.

2.5.1. Datenreduktion und Datenaufbereitung

Im beschriebenen Studienzeitraum konnten umfassende Daten von 97 Patienten erhoben werden. Da zwei Patienten - wie bereits ausgeführt - die Studieneinschlusskriterien nicht erfüllten, wurden diese von allen durchgeführten Berechnungen ausgeschlossen.

Für die weitere Auswertung (u.a. die Suche nach möglichen Mortalitätsprädiktoren) wurden mehrere Variablen aus den erhobenen Daten der beiden Fragebögen errechnet. Hierbei wurden zum einen kategoriale Variablen aus einigen wichtigen Messwerten und laborchemischen

Parameter gebildet, die sich an den allgemein bekannten Referenzwertgrenzen orientieren. Zum anderen wurden Modifikationen des Child-Pugh Scores [88] und MELD-Scores [75] bestimmt, indem zusätzliche Parameter in die bestehenden Scores eingerechnet wurden. Diese zusätzlichen Parameter stellen möglicherweise Einflussfaktoren und Mortalitätsprädiktoren dar und könnten so die Aussagekraft der Scores verbessern, was in der weiteren Auswertung überprüft werden soll. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die neu gebildeten Variablen und deren Berechnungs- bzw. Einteilungsart.

Schaffung neuer Variablen	
Variable	Berechnung/Einteilung
<u>Patientencharakteristika</u>	
Body mass index (BMI)	Gewicht (kg) /Größe ² (m)
BMI-Kategorien	BMI < 25kg/m ² , 25-30kg/m ² , > 30kg/m ²
<u>Laborwerte</u>	
Albumin-Kategorien	Albumin ≥ 3,5g/dl und < 3,5g/dl
AP-Kategorien	AP ≤ 180U/l und > 180U/l
CRP-Kategorien	CRP ≤ 29mg/l und > 29mg/l
Hämatokrit-Kategorien	Hkt > 37% und ≤ 37%
Kreatinin-Kategorien	Kreatinin ≤ 1,3mg/dl, 1,3-1,8mg/dl und ≥ 1,8mg/dl
MAD-Kategorien	MAD ≥ 60mmHg und < 60mmHg
Natrium-Kategorien I	Natrium ≥ 134mmol/l und < 134mmol/l
Natrium-Kategorien II	Natrium ≥ 134mmol/l, 133-126mmol/l, <126mmol/l
pH-Kategorien	Alkalose (pH > 7,45), normal (pH 7,35-7,45), Azidose (pH < 7,35)
Thrombozyten-Kategorien	Thrombozyten > 150G/l, 150-50G/l und < 50G/l
<u>Child-Modifikationen</u>	
AP-Child ^x	Alkalische Phosphatase ≤ 180U/l + 0 Punkte, > 180U/l + 3 Punkte
CRP-Child ^x	CRP ≤ 29mg/l + 0 Punkte, > 29mg/l + 3 Punkte
Hämatokrit-Child ^x	Hkt > 37% + 0 Punkte, ≤ 37% + 3 Punkte.
Kreatinin-Child I ^x	Kreatinin ≤ 1,3mg/dl + 0 Punkte, > 1,3mg/dl + 3 Punkte
Kreatinin-Child II ^{x, 1}	Kreatinin ≤ 1,3mg/dl + 0 Punkte, > 1,3mg/dl + 4 Punkte
Kreatinin-Child III ^{x, 2}	Kreatinin < 1,3mg/dl + 0 Punkte, 1,3-1,8mg/dl + 2 Punkte, > 1,8mg/dl + 4 Punkte
Leukozyten-Child ^x	Leukozyten ≤ 9G/l + 0 Punkte, > 9G/l + 3 Punkte
MAD-Child ^x	MAD ≥ 60mmHg + 0 Punkte, < 60mmHg + 3 Punkte
Natrium-Child I ^x	Natrium ≥ 134 + 0 Punkte, < 134mmol/l + 3 Punkte
Natrium-Child II ^x	Natrium > 134 + 0 Punkte, 126- 134mmol/l + 2 Punkte, < 126mmol/l + 4 Punkte
pH-Child ^x	pH 7,35-7,45 + 0 Punkte, < 7,35 oder > 7,45 + 3 Punkte
Thrombozyten-Child ^x	Thrombozyten > 150G/l + 0 Punkte, 150-50G/l + 2 Punkte, < 50 + 4 Punkte

Variable	Berechnung/Einteilung
MELD-Modifikationen	
iMELD ³	MELD + (Alter x 0,3) - (0,7x Natrium [mmol/l]) + 100
MELD-Kategorien	MELD ≤ 21Punkte und > 21Punkte
MELD_Na ⁴	MELD + 1,59 x (135-Natrium [mmol/l])
MELDNa ⁵	MELD – Natrium [mmol/l] – (0,025 x MELD x (140-Natrium [mmol/l])) + 140
MESO ⁶	(MELD/Natrium [mmol/l]) x 100
UK-MELD ⁷	((5,395xln(INR))+(1,485xln(Kreatinin,µmol/L))+(3,13xln(Bilirubin,µmol/L))- (81,565xln(Na,mmol/L)))+435
uMELD ⁸	1,266xln(1+Kreatinin,mg/dL)+0,939xln(1+Bilirubin,mg/dL)+1,658xln(1+INR)

AP-Kategorien: Alkalische Phosphatase-Kategorien, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, BMI-Kategorien: Body Mass Index-Kategorien, iMELD: integrated MELD, MAD-Kategorien: mittlerer arterieller Druck-Kategorien, MAD-Child: mittlerer arterieller Druck-Child, MELDNa: MELDNatrium, MELD_Na: MELD_Natrium, MESO: MELD score to serum sodium index, uMELD: updated MELD, UK-MELD: United Kingdom MELD

³Bei allen Child-Modifikationen wurden die jeweils erlangten Punkte zum ursprünglichen Child-Pugh Score addiert, ¹nach [8] (Informationen aus [84]), ²nach [84], ³nach [74], ⁴nach [20], ⁵nach [63], ⁶nach [54], ⁷nach [14], ⁸nach [98]

Tabelle 12: Überblick über die Schaffung neuer Variablen

2.5.2. Verwendete statistische Mittel

Zur Darstellung der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten, Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen verwendet.

Gruppenvergleiche bzw. Unterschiedstestungen wurden je nach gegebenem Datenniveau mit verschiedenen statistischen Mitteln berechnet. Ein parametrisches Verfahren (T-Test) kam nach Prüfung der Voraussetzungen (unabhängige Messwerte, intervallskalierte Messwerte, Normalverteilung der Variablen, Varianzgleichheit [24; 26]) für intervallskalierte und normalverteilte Variablen zum Einsatz. Dabei erfolgte die Überprüfung der Normalverteilungsannahme mit Hilfe des Kolmogorov Smirnov Tests und über Betrachtung der jeweiligen Histogramme. Die Voraussetzung der Varianzhomogenität wird bei Berechnung des T-Test von SPSS selbst berücksichtigt. Der U-Test von Mann-Whitney als nichtparametrisches Testverfahren zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde bei allen nicht-normalverteilten und intervallskalierten sowie bei ordinalskalierten Variablen verwendet. Hierbei wurden die Hinweise beachtet, dass t-Tests bei nicht-normalverteilten intervallskalierten Variablen nicht eingesetzt werden sollten [24], der U-Test jedoch sowohl für ordinale als auch für intervallskalierte oder höher skalierte Messwerte verwendet werden kann [26]. Für alle nominalen Variablen bzw. Häufigkeiten kam der χ^2 (Chi²)-Unabhängigkeitstest zur Anwendung. Die für dieses Testverfahren geforderten Voraussetzungen (unabhängige Beobachtungen, Häufigkeiten pro Zelle > 5 [24]) waren bei den vorliegenden Berechnungen allesamt gegeben.

Um die Aussagekraft der signifikanten Ergebnisse aus den Unterschiedstests besser einschätzen und interpretieren zu können, wurden außerdem Effektstärkemaße berechnet. Diese helfen bei der Abschätzung, wie groß ein beobachteter Effekt ist bzw. bei der Beurteilung der praktischen Bedeutsamkeit [26]. Zur Berechnung bzw. Schätzung der Effektstärken wurden folgende Methoden angewendet: Hedges g , das auch Cohens d_s genannt wird, für T-Test-, ϕ (Effektstärke Phi) bei U-Test- und ω (Effektstärke Omega) bei χ^2 Test- Resultaten [26].

Hedges g :

$$g = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\hat{\sigma}}$$

\bar{x}_1 = Mittelwert Gruppe 1

\bar{x}_2 = Mittelwert Gruppe 2

$\hat{\sigma}$ = Standardabweichung gesamt für die Grundgesamtheit aus der Stichprobe geschätzt

$$\hat{\sigma}_P = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times \hat{\sigma}_1^2 + (n_2 - 1) \times \hat{\sigma}_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$\hat{\sigma}_P$ = gepoolte Standardabweichung für die Grundgesamtheit aus beiden Stichproben geschätzt

$\hat{\sigma}_1$ = Standardabweichung Gruppe 1 für die Grundgesamtheit aus der Stichprobe geschätzt

$\hat{\sigma}_2$ = Standardabweichung Gruppe 2 für die Grundgesamtheit aus der Stichprobe geschätzt

n_1 = Stichprobengröße Gruppe 1

n_2 = Stichprobengröße Gruppe 2

Für das erhaltene Hedges g gelten folgende Effektstärkekonventionen [26]: $g = 0,20$ kleiner Effekt, $g > 0,20$, aber $< 0,50$ kleiner bis moderater Effekt, $g = 0,50$ mittlerer Effekt, $g > 0,50$, aber $< 0,80$ moderater bis großer Effekt und $g = 0,80$ großer Effekt.

Effektstärke Phi ϕ :

$$\phi = \sqrt{\frac{z^2}{N}}$$

N = Stichprobengröße

z = z-Wert

Effektstärke Omega ω :

$$\omega = \sqrt{\frac{\chi_{df}^2}{N}}$$

N = Stichprobengröße

$\chi_{df}^2 = \chi^2$ -Wert mit df Freiheitsgraden

Für das erhaltene ϕ bzw. ω gelten folgende Effektstärkekonventionen [26]: ϕ bzw. $\omega = 0,10$ kleiner Effekt, ϕ bzw. $\omega > 0,10$, aber $< 0,30$ kleiner bis moderater Effekt, ϕ bzw. $\omega = 0,30$ moderater Effekt, ϕ bzw. $\omega > 0,30$, aber $< 0,50$ moderater bis großer Effekt, ϕ bzw. $\omega = 0,50$ großer Effekt. Es gilt zu beachten, dass es bei großen Abweichungen in kleinen Stichproben vorkommen kann, dass sich für die Effektstärke ω und ϕ Werte über 1 ergeben. In solchen Fällen sollte die Effektstärke nicht interpretiert werden. [26] Diese Unterschiede in der Schätzung bzw. Berechnung der Effektstärken müssen berücksichtigt werden, da nur bei Variablen

des T-Tests eine Normalverteilung und damit Standardabweichungen zur Berechnung der Effektstärken vorliegen. Bei nonparametrischen Verfahren besteht das Problem, dass bei nicht symmetrischer Verteilung (es liegt keine Normalverteilung vor) Standardabweichungen inhaltlich nur sehr eingeschränkt interpretierbar sind, so dass die Effektstärke nur auf andere Weise (nämlich über Berechnung der Effektstärke ϕ (Effektstärke Phi) bei U-Test- und ω (Effektstärke Omega) bei Chi^2 Test- Resultaten) genähert werden können. [26]

Für die Beurteilung, wie gut ein Merkmal bzw. eine Variable geeignet ist, zwischen zwei Teilgruppen (in den vorliegenden Berechnungen zwischen Überlebten und Verstorbenen) zu trennen [46], wurden Receiver-Operating-Characteristics-(ROC)-Analysen durchgeführt. Hierbei dienten die Fläche unter der Kurven (AUC – area under curve), der optimale Schwellenwert, Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV- positive predictive value), negativer prädiktiver Wert (NPV- negative predictive value) und der Youden Index (Sensitivität + Spezifität - 1) [46] der Beurteilung der Vorhersagegüte einzelner Variablen. Wichtig in diesem Zusammenhang gilt zu bemerken, dass dem Schwellenwert, für den die Summe von Sensitivität und Spezifität und somit auch der Youden Index (Sensitivität + Spezifität - 1) am größten wird, die Trennung zwischen den beiden Gruppen, also hier den Überlebten und Verstorbenen, am besten gelingt. [46] Die AUC gibt dabei einen ersten Hinweis auf die Vorhersagegüte und - bezogen auf die hier vorliegende Studie – auf den Wert einer Variablen ein möglicher Mortalitätsprädiktor zu sein.

Anschließend erfolgte eine Überlebenszeitanalyse, die die Zeit bis zum Eintreten eines definierten Zielereignisses (in der vorliegenden Arbeit bis zum Eintreten des Todes) untersucht und in die Gruppe der zeitbezogenen Analyseverfahren gehört [94]. Um eine Überlebenszeitanalyse durchführen zu können, sollten in einem ersten Schritt die Überlebenszeiten mittels einer Überlebensfunktion geschätzt werden [94]. Das Kaplan-Meier-Verfahren stellt dabei eine Möglichkeit dar, die Überlebenszeit in Gegenwart von zensierten Elementen (also in der vorliegenden Studie in Gegenwart von Patienten, die nach 28 Tagen nicht den Endpunkt Tod oder Überleben erreicht haben, sondern zuvor entlassen worden sind) zu schätzen [94]. Dabei berechnet das Kaplan-Meier-Verfahren die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zu einem bestimmten Zeitpunkt überlebt hat [61; 118] und stellt die Überlebenszeit als Kaplan-Meier-Kurven graphisch dar. Mit Hilfe dieser können Überlebensraten angegeben werden [118]. So wurden in der vorliegenden Auswertung Kaplan-Meier-Kurven für die Variablen und Messwerte erstellt, die sich zuvor in den ROC-Analysen und Unterschiedstests als mögliche Mortalitätsprädiktoren herausgestellt haben. Um Redundanz zu vermeiden, wurde vorausgesetzt, dass eine solche Variable zum einen signifikant im entsprechenden Unterschiedstest gewesen

sein muss und zum anderen, falls aufgrund der statistischen Voraussetzungen eine ROC-Analyse möglich war, diese eine gute AUC (definiert als $AUC > 0,7$) aufgewiesen haben sollte. Bei modifizierten Scorevariablen wurde zudem bestimmt, dass diese eine bessere AUC als ihr ursprünglicher Score gezeigt haben. Aus den Ergebnissen der ROC-Analysen wurden mit Hilfe der optimalen Schwellenwerte dichotome Variablen gebildet, die in die folgende Überlebenszeitanalyse eingingen.

Die Überlebenszeiten, die zuvor durch das Kaplan-Meier-Verfahren berechnet bzw. geschätzt worden waren, wurden daraufhin über den Log-Rank-Test verglichen. Dieser ist vor allem geeignet, wenn ein konstantes Risiko vorliegt [94] und findet als Standardverfahren zum statistischen Vergleich von Überlebenszeiten häufig Anwendung [118]. Allerdings sollte dieses Testverfahren nicht genutzt werden, wenn sich die Kurvenverläufe der miteinander zu vergleichenden Kaplan-Meier-Kurven überschneiden, also kein proportionales Hazardmodell vorliegt [94]. In der vorliegenden Auswertung wurde der Log-Rank-Test deshalb nur unter dieser Bedingung (keine kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven) verwendet.

Um Effekte gewisser Variablen und Messwerte auf die Lebenszeit abschätzen und die Überlebenszeitanalyse damit vervollständigen zu können, hätten den bisherigen Berechnungen uni- und multivariate Cox-Regressionen folgen sollen. Nach sorgfältiger und umfassender Prüfung der bekannten Voraussetzungen einer Cox-Regression (proportionale Hazards [parallele Kaplan-Meier-Kurven, keinesfalls kreuzende Kurvenverläufe], das Vorliegen von Zufallsstichproben, Vollständigkeit der Kategorialstufen bei Kategorialvariablen, Ausschluss von Multikollinearität, zeitunabhängige Kovariaten, kein Unterschied zwischen Zensierungen und Nichtzensierungen und bei der multivariablen Analyse das Vorliegen von mindestens zehn Ereignissen pro Variable [85; 94; 118]) wurde jedoch deutlich, dass die vorliegenden Daten diese nicht vollständig erfüllen können. Um eine Ergebnisverzerrung zu vermeiden, wurde deshalb auf die Berechnung von uni- und multivariaten logistischen Regressionen ausgewichen. Dabei von Vorteil ist die Annahme, dass beide Modelle bei kurzem Beobachtungszeitraum gleichwertige Ergebnisse liefern [49], auch wenn die Cox-Regression bei der Suche nach Mortalitätsprädiktoren in der Überlebenszeitanalyse grundsätzlich als Standardverfahren gilt [94].

Die Testvoraussetzungen einer logistischen Regression (Fallzahl pro Gruppe ≥ 25 , keine Multikollinearität, keine Autokorrelationen [12]) wurden überprüft. Da eine direkte Testung der Multikollinearität innerhalb der logistischen Regressionen bei SPSS nicht möglich ist, wurden Hinweise auf eine eventuell vorliegende Multikollinearität über die Berechnung von Korrelationen nach Pearson beachtet. Dabei wurden Korrelationen über 0,7 zwischen den Kovariaten

als Hinweise auf Multikollinearität gewertet. Mit Hilfe der logistischen Regression kann die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, mit welcher ein Zielereignis (hier: Mortalität 28 Tage nach Intensivaufnahme) in Abhängigkeit von verschiedenen Einflüssen (hier: z.B. Scores, Scoremodifikationen oder Laborwerten) zu erwarten ist [12]. Dabei beachtet die logistische Regression im Gegensatz zur Cox-Regression keine unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume, sondern bestimmt das Zielereignis (hier: Tod bzw. Mortalität) zu einem festen Zeitpunkt (hier: 28 Tage nach Intensivaufnahme) [115]. Die berechneten Ergebnisse der univariaten Analyse zeigen, welche Faktoren (hier: Scores, Scoremodifikationen oder Laborwerte) mögliche Mortalitätsprädiktoren darstellen. Als gebräuchliches Effektmaß wird in diesem Zusammenhang das Odds Ratio (OR) verwendet, das sich direkt aus dem Regressionskoeffizienten β einer logistischen Regression berechnen lässt [18]. Bei der multivariaten Analyse kann der Einfluss mehrerer möglicher Mortalitätsprädiktoren gleichzeitig untersucht werden [18]. Über die Berechnung der adjustierten Odds Ratios aus den Regressionskoeffizienten können zusätzlich Angaben zur Gewichtung der einzelnen Variablen (hier: möglicher Mortalitätsprädiktoren) gemacht werden, d.h. wie viel Varianz die einzelnen möglichen Mortalitätsprädiktoren an der abhängigen Variable (hier: Mortalität 28 Tage nach Intensivaufnahme) aufklären können [94]. Schließlich ist es möglich, aus den Ergebnissen der multivariaten logistischen Regression auf mögliche Konsequenzen für die klinische Praxis zu schließen (z.B. welche konkreten Laborwerte oder Scores ein Kliniker beachten muss, um mit der höchst möglichen Wahrscheinlichkeit voraussagen zu können, ob sein Patient stirbt oder nicht) und aus derartigen Modellen langfristig Rückschlüsse auf Therapieentscheidungen ziehen zu können.

Bei allen statistischen Analysen wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Epidemiologische Daten der Studie

3.1.1. Patientenkollektiv

In die „SENSATION“-Studie wurden 95 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von $61,5 \pm 13,1$ Jahren (Range von 25 bis 86 Jahren) eingeschlossen. Die Studienpopulation ($N=95$) setzte sich aus 60 Männern (63,2%) und 35 Frauen (36,8%) von überwiegend kaukasischer ethnischer Zugehörigkeit (97,8%) zusammen. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten Patientencharakteristika der 95 Studienteilnehmer:

Patientencharakteristika	
Merkmal	Mittelwert \pm SD oder Prozente (n)
Anzahl (N)	95
Geschlecht (Männer/Frauen)	63,2 (60) / 36,8 (35)
Alter (Jahren)	61,5 (\pm 13,1)
Mortalität	35,8 (34)
Genese der Leberzirrhose	
äthyltoxisch	72,6 (69)
Hepatitis B	6,3 (6)
Hepatitis C	5,3 (5)
autoimmun	1,1 (1)
NASH	1,1 (1)
medikamentös	1,1 (1)
kryptogen	9,5 (9)
multiple Genese	3,2 (3)
Primärer Aufnahmegrund auf ICU	
Varizenblutung	43,2 (41)
Hepatische Enzephalopathie	12,6 (12)
Hepatorenales Syndrom	8,4 (8)
Hydropische Dekompensation	5,4 (5)
Spontan bakterielle Peritonitis	2,1 (2)
Akutes Leberversagen	4,2 (4)
Akut auf chronisches Leberversagen	2,1 (2)
Sepsis	9,5 (9)
Sonstiges	12,5 (12)
Katecholaminpflicht	51,6 (49)
Beatmungspflicht	42,1 (40)

Merkmal	Mittelwert \pm SD oder Prozente (n)
Child-Pugh Score (Punkte)	10,1 \pm 2,4
Child-Pugh Score (Kategorie)	
A	7,4 (7)
B	28,4 (27)
C	52,6 (50)
nicht klassifizierbar	11,6 (11)
MELD (Punkte)	21,8 \pm 8,6
APACHE II (Punkte)	18,8 \pm 7,5
SAPS II (Punkte)	43,6 \pm 17,6
SOFA (Punkte)	8,7 \pm 4,6

APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, ICU: Intensive Care Unit, MELD: Model of End Stage Liver Disease, NASH: nicht-alkoholische Steatohepatitis, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

Tabelle 13: Überblick über die Patientencharakteristika der 95 Studienteilnehmer

Es lag ein mittlerer Body Mass Index (BMI) von $26,8 \pm 5,3 \text{kg/m}^2$ vor, wobei 39,7% der Patienten normalgewichtig (BMI $18,5\text{-}25 \text{kg/m}^2$), 31,0% übergewichtig (BMI $25\text{-}30 \text{kg/m}^2$) und 29,3% fettleibig (BMI $> 30 \text{kg/m}^2$) waren.

In der **Sozialanamnese** zeigten sich folgende Ergebnisse: 21,7% der Studienteilnehmer waren ledig, 66,7% verheiratet, 8,7% geschieden und 2,9% verwitwet. Nähere Angaben zur Anzahl von Kindern und zur Bildung (Abschluss, aktueller Beruf) können aufgrund zu weniger Angaben bzw. Daten nicht gemacht werden. Es waren jedoch Patienten jeder Bildungskategorie (Hauptschulabschluss, mittlere Reife, Abitur, Hochschulabschluss) und jedes beruflichen Tätigkeitsstatus (berufstätig, arbeitslos, Frührente, arbeitsunfähig, Rente) innerhalb der Studientpopulation vertreten.

Bei der Befragung zum **Konsum von Genussmitteln** wiesen 36,7% der Patienten einen täglichen Alkoholkonsum von weniger als 20g/d und 46,7% von weniger als 40g/d auf, so dass 63,3% der Patienten über der täglichen Risikomenge zur Entwicklung von irreversiblen Leberschäden von Frauen (20g/d) und 53,3% über der täglichen Grenze von Männern (40g/d) lagen. Der mittlere aktuelle Alkoholkonsum lag bei $68,1 \text{g/d} \pm 116,9 \text{g/d}$, chronisch wurden im Durchschnitt $375,1 \pm 829,2$ bottle years konsumiert, wobei jedoch nur 30 der teilnehmenden Patienten Auskünfte über ihre chronisch konsumierten Alkoholmengen machen konnten. Ausreichende Angaben über den durchschnittlichen Nikotinkonsum konnten nicht gesammelt werden.

Die Daten zur **medizinischen Vorgeschichte** beinhalteten Informationen über den Diagnosezeitpunkt und die Diagnosesicherung der Leberzirrhose, die von rund 52% der Studienteil-

nehmer vorlagen. 38,2% gaben an, dass die Erstdiagnose der Leberzirrhose innerhalb des letzten Jahres vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt gestellt wurde, bei 11,8% lag die Diagnosestellung 1-2 Jahre, bei 20,6% 2-5 Jahre, bei 11,8% 5-10 und bei 17,6% über 10 Jahre zurück. Dabei wurden folgende Möglichkeiten der Diagnosesicherung verwendet (Mehrfachnennungen waren möglich): bei 16% der Patienten eine Biopsie mit histologischer Untersuchung, bei 20,4% ein CT, bei 80% eine Sonographie und bei 38% eine klinische Diagnosestellung. 6,3% aller teilnehmenden Patienten waren schon vor dem aktuellen stationären Aufenthalt für eine Lebertransplantation gelistet. Als Gründe für eine Nichtlistung wurden in 41,2% ein florider Alkoholkonsum, in 14,1% das Alter, in 11,8% der Fälle eine bedeutende Begleiterkrankung, in 3,5% ein entsprechender Patientenwunsch und in 1,2% Non-Compliance angegeben. In den restlichen 28,2% der Fälle blieb die Ursache für eine Nichtlistung unklar.

In der auf die Grunderkrankung ESLD fokussierten **körperlichen Untersuchung** zeigten sich bei 15,8% der Patienten Spider nävi, bei 8,4% ein Caput medusae, bei 8,4% ein Ikterus, bei 6,3% ein Palmarerythem, bei 3,2% eine Bauchglatze, bei 2,1% eine Lackzunge und bei 2,1% der männlichen Studienteilnehmer eine Gynäkomastie.

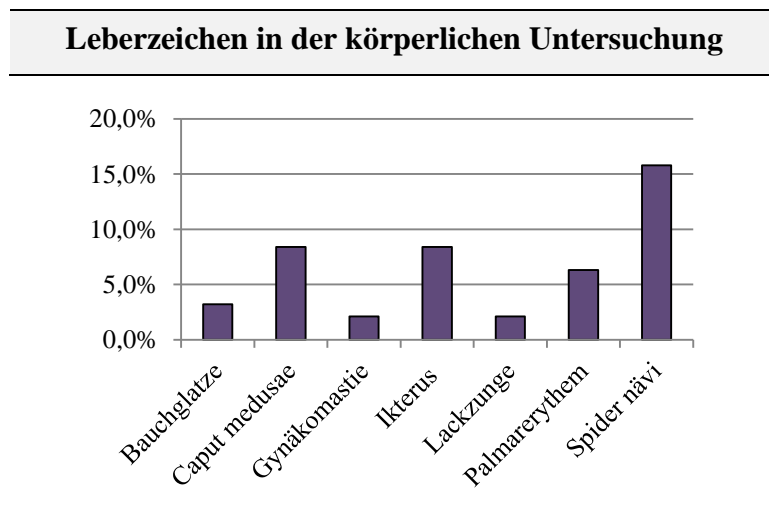


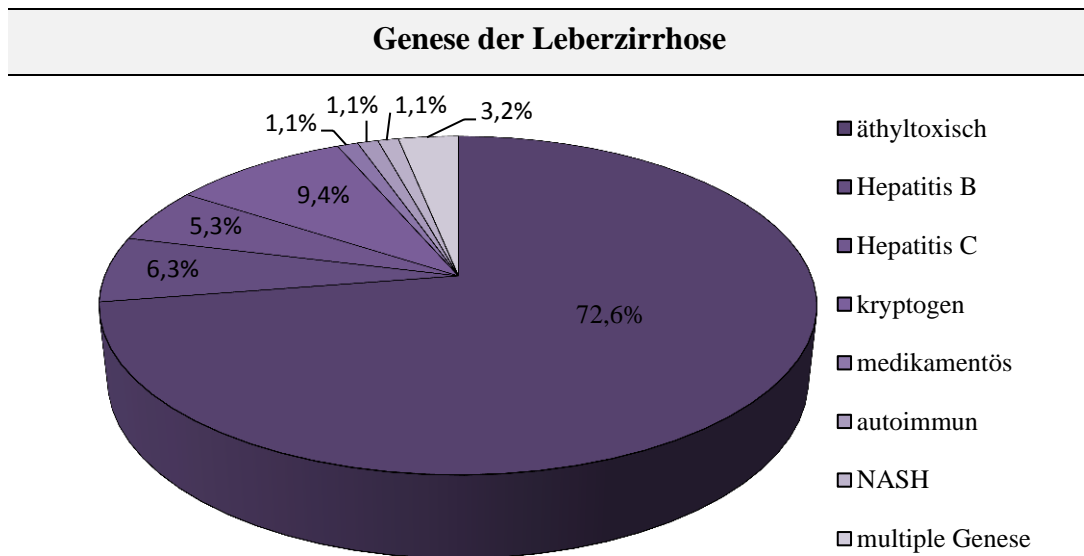
Abbildung 14: Die Häufigkeit von Leberzeichen in der körperlichen Untersuchung

3.1.2. Häufigkeit und Ursachen einer ESLD

In der „SENSATION“- Studie zeigte sich eine Inzidenz einer Intensivpflichtigkeit einer ESLD von 8,1/100.000/Jahr.

Als **Ursache der ESLD** wiesen in der vorliegenden Studie 72,6% der Patienten eine alkoholtoxische Leberzirrhose auf, bei 6,3% lag eine Hepatitis B und bei 5,3% eine Hepatitis C der

Leberzirrhose und ESLD zugrunde. Weitere Genesen waren bei 9,5% kryptogen, bei 1,1% autoimmun, bei 1,1% medikamentös und bei 1,1% eine NASH (nicht alkoholische Fettleberhepatitis). Bei 3,2% der Studienteilnehmer stellten mehrere Kofaktoren (z.B. Alkohol und Hepatitis) die Ursachen der Leberzirrhose dar. Insgesamt war der Alkohol als Haupt- oder Einflussfaktor der ESLD und ihrer Komplikationen somit in 75,8% der Fälle eruiert, eine Hepatitis (B oder/und C) lag als Haupt-oder Nebendiagnose in 13,7% der Fälle vor.



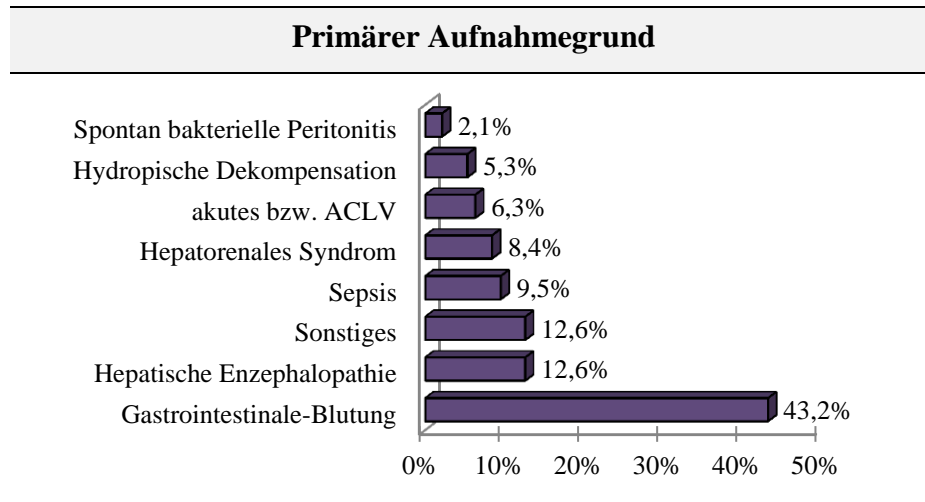
NASH: nicht-alkoholische Steatohepatitis

Abbildung 15: Ursachen der Leberzirrhose bei 95 Patienten mit ESLD

3.1.3. Akute intensivmedizinische Komplikationen einer ESLD

Alle 95 Patienten der „SENSATION“-Studie wurden aufgrund mindestens einer intensivpflichtigen Komplikation ihrer chronischen Lebererkrankung (ESLD) in eines der teilnehmenden Krankenhäuser aufgenommen. 49,5% der Studienteilnehmer wurden in einer Klinik im Stadtgebiet München, 50,5% in einer Klinik der Umgebung/des Großraums von München behandelt. An der Versorgung der Patienten nahmen in 2,1% der Fälle anästhesiologisch-, in 66,3% internistisch- und in 31,6% interdisziplinär-geführte Intensivstationen teil.

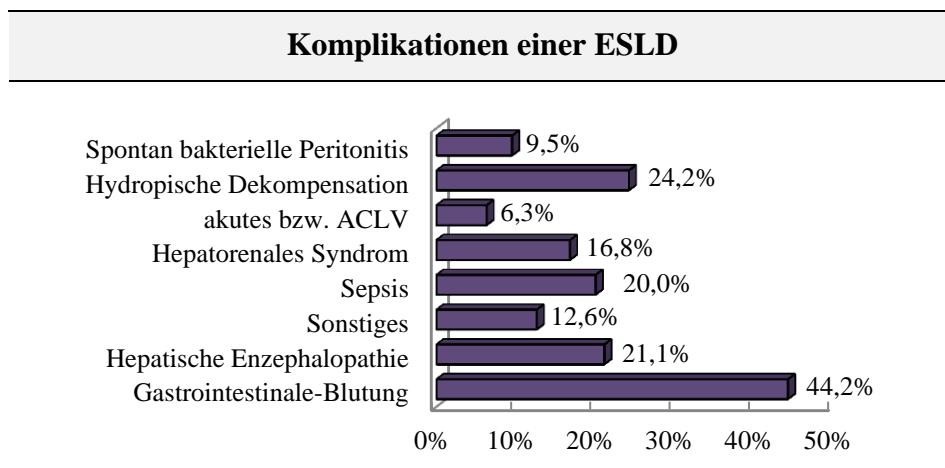
Die gastrointestinale Blutung (GI-Blutung) stellte mit 43,2% den häufigsten **primären Aufnahmegrund** dar, gefolgt von der hepatischen Enzephalopathie (12,6%), sonstigen Gründen (12,6%), der Sepsis (9,5%), dem hepatorenalen Syndrom (8,4%), einem akutem bzw. akut auf chronischem Leberversagen (6,3%), der hydropischer Dekompensation (5,3%) und der spontan bakteriellen Peritonitis (2,1%). Keiner der Patienten litt an einem hepatopulmonalen Syndrom.



ACLV: akut auf chronisches Leberversagen

Abbildung 16: Überblick über die primären Aufnahmegründe auf Intensiv

Beachtet man nicht nur den primären Aufnahmegrund, sondern auch alle weiteren Komplikationen, die als Nebendiagnosen vorlagen, zeigten 44,2% aller Patienten eine GI-Blutung, 24,2% eine hydropische Dekompensation (25,3% Aszites), 21,1% eine hepatische Enzephalopathie, 20,0% eine Sepsis, 16,8% ein hepatorenales Syndrom und 9,5% eine spontan bakterielle Peritonitis.



ACLV: akut auf chronisches Leberversagen

Abbildung 17: Als Haupt- oder Nebendiagnose aufgetretene Komplikationen

Im Folgenden wurden Daten zur **näheren Spezifizierung der einzelnen Komplikationen** (u.a. weitere Diagnostik, Therapie) erfasst.

Der häufigste primäre Aufnahmegrund GI-Blutung (43,2%) wurde in 63,4% der Fälle durch eine Ösophagusvarizenblutung, in 12,2% durch ein Ulcus duodeni, in 9,8% durch ein Ulcus ventriculi, in 7,3% durch eine Fundusvarizenblutung und in 7,2% durch Sonstiges (u.a. Mallory Weiss Riss, untere gastrointestinale Blutung) verursacht. Bei 92,7% der Patienten mit GI-

Blutung wurde durchschnittlich $133\text{min} \pm 177\text{min}$ nach Aufnahme eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt. Als therapeutische Maßnahmen kamen in 41,4% der Blutungspatienten eine Varizenligatur mit durchschnittlich $4,4 \pm 1,9$ Gummibändern, in 12,2% eine Versorgung mittels durchschnittlich $2,4\text{ml} \pm 1,5\text{ml}$ Fibrinkleber, in 24,4% eine Injektion mit durchschnittlich $11,14\text{ml} \pm 19,4\text{ml}$ Suprarenin (1:10.000), in 7,3% die Applikation von durchschnittlich 3 ± 1 Clips und in 2,4% die intravenöse Applikation von durchschnittlich $6,4\text{mg} \pm 4,9\text{mg}$ Terlipressin zur Anwendung. 70,1% der Patienten mit GI-Blutung erhielten im Durchschnitt $4,6 \pm 2,7$ Erythrozytenkonzentrate, 9,8% durchschnittlich $2 \pm 1,4$ Thrombozytenkonzentrate und 36,6% durchschnittlich $6,9 \pm 4,2$ Fresh-Frozen-Plasma-Konzentrate.

25,3% aller Studienteilnehmer zeigten als Haupt- oder Nebendiagnose einen Aszites als Folge bzw. Komplikation ihrer fortgeschrittenen Lebererkrankung. Bei wiederum 37,5% dieser Patienten war eine spontan bakterielle Peritonitis diagnostizierbar, wobei der Versuch eines Keimnachweises bei 75% aller Aszitespatienten durchgeführt wurde. Die Daten der im Aszites bestimmten Zellzahlen, des Eiweißgehalts und der Anzahl von neutrophilen Granulozyten sind aufgrund zu weniger Angaben nicht aussagekräftig. Im Durchschnitt wurden während des gesamten stationären Aufenthalts $13238,9\text{ml} \pm 16068,4\text{ml}$ Aszites bei jedem Aszitespatienten abpunktiert, bei zwei Aszitespatienten (8,3%) fand keine Punktion statt. 83,3% wurden neben therapeutisch durchgeführter Punktionen diuretisch behandelt, am häufigsten kamen dabei Aldosteronantagonisten zum Einsatz.

Eine hepatische Enzephalopathie (HE) wurde bei 12,6% der Studienteilnehmer als primärer Aufnahmegrund auf Intensiv diagnostiziert, als Haupt- oder Nebendiagnose lag diese Erkrankung in 21,1% der Fälle vor. 33,3% dieser Patienten zeigten das Stadium I, 14,8% das Stadium II, 25,9% das Stadium III und 25,9% das Stadium IV.

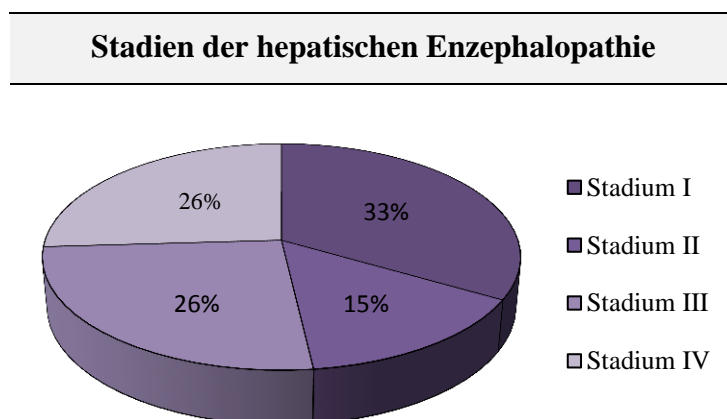


Abbildung 18: Häufigkeiten der verschiedenen HE-Stadien als Haupt- oder Nebendiagnose

8,4% der Patienten wiesen als primären Aufnahmegrund ein hepatorenales Syndrom auf, bei 16,8% aller Studienteilnehmer kam diese Komplikation als Haupt-oder Nebendiagnose vor. Betroffene Patienten zeigten am Tag der Aufnahme eine durchschnittliche Ausscheidung von $565\text{ml} \pm 538,2\text{ml}$. Therapeutisch kam in 37,5% der Fälle ein Nierenersatzverfahren zum Einsatz, das bei der Hälfte der Patienten intermittierend und der anderen Hälfte chronisch durchgeführt wurde. Es ergab sich eine durchschnittliche Dialysedauer von $126,4\text{h} \pm 206,4\text{h}$.

Von den 6,3% der Patienten, die mit akut bzw. akut auf chronischem Leberversagen in die intensivmedizinische Behandlung kamen, zeigten 33,3% eine medikamentös-toxische Ursache, 16,7% eine akute Exazerbation einer chronischen Hepatitis und 50% eine zum Aufnahmezeitpunkt unbekannte Ursache.

An einer Sepsis litten 20,0% der Studienteilnehmer, für 9,5% stellte diese Erkrankung den primären Aufnahmegrund auf die Intensivstation dar. Als Foci stellten sich in 47,4% der Fälle die Lunge, in 21,1% das urogenitale System, in 5,3% der Aszites, in 15,8% andere Foci und in 10,5% mehrere Herde dar.

Am jeweiligen Intensivauftagmetag der 95 Studienpatienten konnten die in der folgenden Tabelle aufgeführten durchschnittlichen **Vitalparameter und Messwerte der klinischen Chemie** erhoben werden:

Messwerte bei Intensivaufnahme	
Klinische Chemie ¹⁾	Mittelwert \pm SD (n)
Hämoglobinkonzentration (g/dl)	$9,8 \pm 2,5$ (94)
Hämatokrit (%)	$29,0 \pm 7,2$ (95)
MCV (fl)	$95,9 \pm 9,2$ (95)
MCH (pg)	$33,2 \pm 6,5$ (95)
Thrombozyten (G/l)	$130,1 \pm 99,4$ (94)
Leukozyten (G/l)	$11,6 \pm 7,7$ (95)
CRP (mg/l)	$60,6 \pm 86,6$ (89)
Procalcitonin (ng/ml)	$4,2 \pm 8,7$ (21)
Quick (%)	$51,9 \pm 19,6$ (94)
INR	$1,8 \pm 0,9$ (94)
pTT (sec.)	$48,7 \pm 21,9$ (91)
Kreatinin (mg/dl)	$2,1 \pm 1,65$ (94)
Harnstoff (mg/dl)	$94,2 \pm 65,9$ (92)
Harnstoff-N (BUN) (mg/dl)	$44,9 \pm 30,7$ (92)
Glukose (mg/dl)	$149,9 \pm 89,9$ (89)
Alkalische Phosphatase (U/l)	$159,7 \pm 118,3$ (82)
γ -GT (U/l)	$228,4 \pm 319,4$ (88)

Klinische Chemie ¹⁾	Mittelwert ± SD (n)
Bilirubin (mg/dl)	6,05 ± 10,0 (93)
GOT (U/l)	136,7 ± 234,7 (90)
GPT (U/l)	100,5 ± 319,1 (89)
Ammoniak (µg/dl)	162 ± 99,6 (49)
Eiweiß (g/dl)	5,9 ± 1,0 (68)
Albumin (g/dl)	2,7 ± 0,7 (51)
Kalium (mmol/l)	4,2 ± 0,8 (93)
Natrium (mmol/l)	134,5 ± 8,1 (94)
Bicarbonat (mmol/l)	20,5 ± 6,3 (78)
Weitere Parameter ²⁾	Mittelwert ± SD (n)
Herzfrequenz (/min)	91,5 ± 26,7 (93)
MAD (mmHg)	73,2 ± 19,7 (91)
Syst. Blutdruck (mmHg)	107,1 ± 31,9 (94)
Atemfrequenz (/min)	18,3 ± 6,7 (72)
Körpertemperatur (°C)	36,7 ± 1,2 (87)
Urinausfuhr (ml/d)	1281,1 ± 1062,5 (87)
pH arteriell	7,3 ± 0,4 (82)

MAD: mittlerer arterieller Druck, SD: Standardabweichung, syst. Blutdruck: systolischer Blutdruck, ¹ als laborchemische Parameter wurden die zum frühesten Zeitpunkt nach Aufnahme auf die Intensivstation erhobenen Laborergebnisse verwendet, ² als weitere Parameter wurde der jeweils schlechteste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Intensivaufnahme verwendet

Tabelle 14: Erhobene Messwerte am Intensivaufnahmetag

Im Bereich der laborchemischen Parameter traten am Aufnahmetag einige Auffälligkeiten auf, im Folgenden sind einige der wichtigsten Veränderungen genannt: 77,7% der Patienten zeigten erniedrigte Hämoglobinwerte (Referenzwerte 12-17g/dl), 85,3% einen erniedrigten Hämatokrit (Referenzwerte 37-51%), 70,2% eine Thrombozytopenie (Referenzwerte 150-350G/l) und 13,8% weniger als 50G/l Thrombozyten. Des Weiteren fielen 53,7% der Studienteilnehmer mit einer Leukozytose (Referenzwerte 4-9G/l), 80,9% mit erhöhten CRP-Werten (Referenzwert < 5mg/l) und 42,7% mit CRP-Werten über 29mg/l auf. Im Bereich der Gerinnung wiesen 78,7% erniedrigte Quickwerte (Referenzwerte 70-100%) und 91,5% erhöhte INR-Messwerte (Referenzwerte ohne gerinnungshemmende Therapie 0,85-1,15) auf. Häufig zeigten sich erhöhte Nierenwerte, so war in 66,7% der Fälle der Harnstoff (Referenzwert 12-50mg/dl) und in 67% das Kreatinin (Referenzwerte 0,5-1,1) erhöht. Bei 17,9% der Patienten lag das Kreatinin im Bereich zwischen 1,3-1,8mg/dl und bei 37,9% bei mindestens 1,8mg/dl oder höher. Die Alkalische Phosphatase war bei 28% der Studienpopulation erhöht (Referenzwert < 180U/l), die Leberwerte γ GT in 89,8% (Referenzwerte 4-28U/l), GOT in 98,9% (Referenzwert < 19U/l), GPT in 76,4% (Referenzwert < 23U/l) und Bilirubin in 87,1% (Referenzwert < 1,1mg/dl). Zeichen einer hepatischen Synthese- und/oder Entgiftungsfunkti-

onsstörung wiesen anhand erhöhter Ammoniakspiegel 65,3% (Referenzwert < 94µg/dl) und anhand einer Hypoalbuminämie 88,2% der Patienten (Referenzwerte 3,5-5,2g/dl) auf. Im Bereich des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts zeigten 21,5% der Studienteilnehmer eine Hypo- und 16,1% eine Hyperkaliämie (Referenzwerte 3,6-5,0mmol/l), 40,4% eine Hyponatriämie (Referenzwerte 134-145mmol/l), davon 14,7% mit Werten unter 126mmol/l, 30,5% eine Azidose und 29,5% eine Alkalose (Referenzwert 7,35-7,45).

Klinisch konnten zum Aufnahmezeitpunkt bei 43% der Studienteilnehmer eine Tachykardie (≥ 100 /min), bei 17,6% eine deutliche Hypotonie mit MAD-Werten unter 60mmHg (Referenzwerte mittlerer arterieller Druck: 70-105mmHg) und bei 62,5% eine Tachypnoe (Referenzwerte 12-15/min) festgestellt werden. Bei Aufnahme auf Intensiv waren 49,5% der Studienteilnehmer catecholaminpflichtig.

Zur Einschätzung der leberspezifischen und allgemeinen Erkrankungsschwere wurden am Intensivaufnahmetag folgende **Scores** berechnet:

Scores	
Variable (Punkte)	Mittelwert \pm SD oder Prozente (n)
<u>Originalscores</u>	
Child	10,1 \pm 2,4
Child A	7,2 (7)
Child B	28,4 (27)
Child C	52,6 (50)
nicht klassifizierbar	11,6 (11)
MELD	21,8 \pm 8,6
SAPS II	43,6 \pm 17,6
APACHE II	18,8 \pm 7,5
SOFA	8,7 \pm 4,6
<u>Child-Modifikationen</u>	
AP-Child	10,8 \pm 3,1
CRP-Child	11,4 \pm 3,2
Hämatokrit-Child	12,7 \pm 2,7
Kreatinin-Child I	11,7 \pm 3,2
Kreatinin-Child II	12,2 \pm 3,6
Kreatinin-Child III	11,9 \pm 3,5
Leukozyten-Child	11,7 \pm 3,1
MAD-Child	10,7 \pm 2,8
Natrium-Child I	11,3 \pm 3,0
Natrium-Child II	11,3 \pm 3,0

Variable (Punkte)	Mittelwert \pm SD oder Prozente (n)
pH-Child	12,3 \pm 2,7
Thrombozyten-Child	12 \pm 2,8
<u>MELD-Modifikationen</u>	
iMELD	45,6 \pm 11
MELD_Na	21,6 \pm 16,3
MELDNa	23,7 \pm 8,9
MESO	7,6 \pm 2
UK-MELD	41,9 \pm 7,2
uMELD	4,3 \pm 1,2

APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, iMELD: integrated MELD, MAD-Child: mittlerer arterieller Druck-Child, MELD: Model of End Stage Liver Disease, MELDNa: MELDNatrium, MELD_Na: MELD_Natrium, MESO: MELD score to serum sodium index, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SD: Standardabweichung, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, uMELD: updated MELD, UK-MELD: United Kingdom MELD

Tabelle 15: Errechnete Scores zur Beschreibung der leberspezifischen und allgemeinen Erkrankungsschwere der 95 Studienteilnehmer

Dabei zeigte das Patientenkollektiv eine hohe Anzahl an schwer erkrankten Patienten, so lag ein Child C Stadium bei 52,6% der Patienten vor und 43,2% der Studienteilnehmer besaßen einen MELD-Score von mehr als 21 Punkten. 70,2% erreichten einen SAPS II-Score von über 34 Punkten, 40,4% einen APACHE II-Score von mehr als 20 Punkten und 29% einen SOFA-Score von mehr als 10 Punkten.

3.2. Das Outcome von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD

3.2.1. Mortalität und Verlauf von intensivmedizinischen Komplikationen einer ESLD

In der vorliegenden Studie „SENSATION“ ergab sich eine 28-Tage-Mortalität von 35,8%.

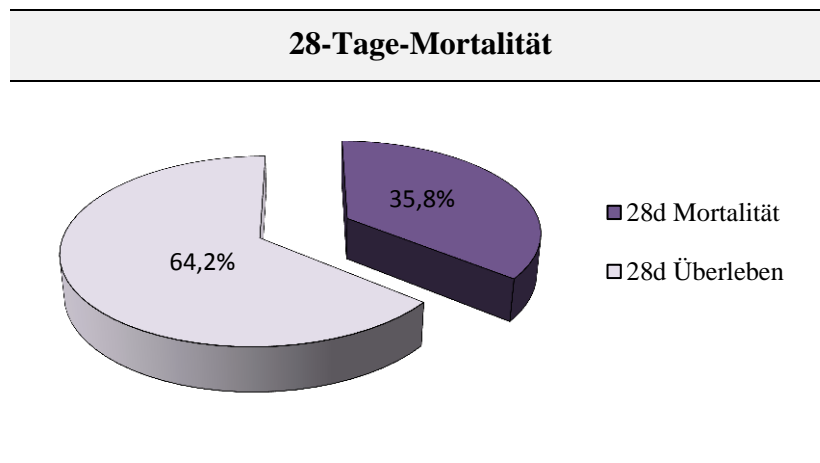


Abbildung 19: 28-Tage-Mortalität in der „SENSATION“-Studie

Mit Nachbeobachtungsende am 28. Tag nach Intensivaufnahme zeigte sich eine mittlere Klinikliegedauer von $16,9 \pm 9,7$ Tagen und eine durchschnittliche Intensivliegedauer von $7,9 \pm 7,5$ Tagen. 42,1% der Studienteilnehmer waren während des 28tägigen Beobachtungszeitraumes durchschnittlich $11,5 \pm 14,7$ Tage beatmungspflichtig, 51,6% mussten im Mittel 9 ± 13 Tage mit Katecholaminen therapiert werden. 78,8% der Patienten wurden im Verlauf durchschnittlich $11,4 \pm 13,7$ Tage lang antibiotisch behandelt. Eine Gerinnungssubstitution mit durchschnittlich $11,6 \pm 12,3$ Konzentraten Fresh-Frozen-Plasma wurde in 33,7% der Fälle, mit durchschnittlich $3126,7 \pm 2800,6$ IE Prothrombinkonzentrat (PPSB) in 15,8% und mit durchschnittlich $93,2 \pm 151,7$ mg Vitamin K in 47,4% der Fälle durchgeführt.

Während des stationären Aufenthalts wurde zusätzlich zu den schon vor Krankenhausaufnahme gelisteten Patienten (6,3%) bei sechs weiteren Studienteilnehmern (6,3%) eine Listung begonnen, davon bei zwei Patienten (2,1%) eine sogenannte „High Urgency“-Listung. Zwei Patienten (2,1%) wurden im Verlauf des stationären Aufenthalts transplantiert, beide konnten später entlassen werden.

3.2.2. Mortalitätsprädiktoren

Nach Prüfung der Voraussetzungen der jeweiligen statistischen Auswertungsmethoden (vgl. Kapitel 2) konnten in Orientierung an die aktuelle Literatur folgende Variablen bei der Suche nach möglichen Mortalitätsprädiktoren beachtet werden:

Mögliche Mortalitätsprädiktoren		
Patientencharakteristika	Laborwerte	Scores
Alter (Jahre)	Hämoglobin (g/dl)	Child
BMI (kg/m ²)	Hämatokrit (%)	Child-Kategorien
BMI-Kategorien	Hämatokrit-Kategorien	AP-Child
Geschlecht	MCV (fl)	CRP-Child
GI-Blutung	MCH (pg)	Hämatokrit-Child
Hepatische Enzephalopathie	Thrombozyten (G/l)	Kreatinin-Child I
HE- Grad (I-IV)	Thrombozyten-Kategorien	Kreatinin-Child II
Klinikaufenthalt Stadt/ Umland	Leukozyten (G/l)	Kreatinin-Child III
Herzfrequenz (/min)	Leukozyten-Kategorien	Leukozyten-Child
Kreislaufversagen	CRP (mg/l)	MAD-Child
MAD (mmHg)	CRP-Kategorien	Natrium-Child I
MAD-Kategorien	Quick (%)	Natrium-Child II
systolischer Blutdruck	INR	pH-Child
Katecholamingabe	pTT (sec.)	Thrombozyten-Child
Invasive Beatmung	Kreatinin (mg/dl)	MELD
	Kreatinin-Kategorien	MELD-Kategorien
	Harnstoff (mg/dl)	iMELD
	Harnstoff-N (mg/dl)	MELD_Na
	Glukose (mg/dl)	MELDNa
	Alkalische Phosphatase (U/l)	MESO
	AP-Kategorien	UK-MELD
	γ-GT (U/l)	uMELD
	Bilirubin (mg/dl)	APACHE II
	GOT (U/l)	SAPS II
	GPT (U/l)	SOFA
	Ammoniak (µg/dl)	
	Albumin (g/dl)	
	Kalium (mmol/l)	
	Natrium (mmol/l)	
	Natrium-Kategorien I	
	Natrium-Kategorien II	
	Bicarbonat (mmol/l)	
	pH	
	pH-Kategorien	

APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AP-Kategorien: Alkalische Phosphatase-Kategorien, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, BMI: Body Mass Index, BMI-Kategorien: Body Mass Index-Kategorien, GI-Blutung: gastrointestinale Blutung, HE-Grad: hepatische Enzephalopathie-Grad, iMELD: integrated MELD, MAD: mittlerer arterieller Druck, MAD-Kategorien: mittlerer arterieller Druck-Kategorien, MAD-Child: mittlerer arterieller Druck-Child, MELD: Model of End Stage Liver Disease, MELDNa: MELDNatrium, MELD_Na: MELD_Natrium, MESO: MELD score to serum sodium index, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, uMELD: updated MELD, UK-MELD: United Kingdom MELD

Tabelle 16: Überblick über mögliche Mortalitätsprädiktoren in der „SENSATION“-Studie

3.2.2.1. Unterschiedstests

Zunächst wurde die Gruppe der innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes verstorbenen Patienten mit den nach 28 Tagen noch lebenden Studienteilnehmern verglichen, um erste Hinweise auf mögliche Mortalitätsprädiktoren zu erlangen.

Im Bereich der **Patientencharakteristika** zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf das Alter ($p=0,069$) oder das Geschlecht ($p=0,517$). Verstorbene wie auch nach 28 Tagen noch lebende Patienten wurden ähnlich häufig in Kliniken des Stadtgebiets München (52,9% bzw. 49,2%) und des Umlands (47,1% bzw. 50,8%) behandelt (kein signifikanter Unterschied, $p=0,831$). Bei der Betrachtung der Aufnahmegründe bzw. des Vorliegens der einzelnen Komplikationen fiel auf, dass sich beide Gruppen signifikant in der Häufigkeit einer GI-Blutung als Haupt- oder Nebendiagnose ($p=0,011$, $\omega = 0,2667$, also kleiner bis moderater Effekt) unterschieden. So konnte diese Folge der Leberzirrhose bei 54,1% der überlebenden, aber bei nur 26,5% der verstorbenen Patienten diagnostiziert werden. Obwohl sich in der Herzfrequenz, im mittleren arteriellen Druck und im systolischen Blutdruck keine signifikanten Ungleichheiten ergaben, wurde ein höherer Anteil an verstorbenen (70,6%) als an überlebenden Studienteilnehmern (20,0%) mit einem Kreislaufversagen auffällig und beide Gruppen unterschieden sich signifikant in diesem Merkmal ($p<0,0001$, $\omega= 0,5000$, also großer Effekt). Anteilig waren mehr verstorbene als nach 28 Tagen noch lebende Patienten katecholaminpflichtig (63,6% gegenüber 43,3%) oder mussten invasiv beatmet werden (55,9% gegenüber 34,4%), diese Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Ergebnisse T-Test					
Variable	Überlebende Mittelwert \pm SD (n)	Verstorbene Mittelwert \pm SD (n)	T-Wert	p-Wert	g
<u>Patientencharakteristika</u>					
Alter (Jahre)	59,7 \pm 13,7 (61)	64,7 \pm 11,3 (34)	1,837	0,069	-
BMI (kg/m ²)	26,8 \pm 5,4 (41)	27 \pm 5,1 (17)	0,133	0,894	-
Herzfrequenz (/min)	92,7 \pm 26,7 (59)	89,4 \pm 27,1 (34)	-0,568	0,572	-
MAD (mmHg)	75,7 \pm 19,9 (58)	68,7 \pm 18,6 (33)	-1,677	0,098	-
<u>Laborwerte</u>					
Hämoglobin (g/dl)	9,7 \pm 2,3 (61)	10,1 \pm 2,9 (33)	0,839	0,404	-
Hämatokrit (%)	28,6 \pm 6,6 (61)	29,6 \pm 8,1 (34)	0,651	0,516	-
MCV (fl)	95,8 \pm 9,4 (61)	96,2 \pm 9,0 (34)	0,187	0,852	-
Leukozyten (G/l)	10,7 \pm 6,9 (61)	13,3 \pm 8,7 (34)	1,600	0,113	-
Quick (%)	56,5 \pm 19 (60)	43,7 \pm 18,3 (34)	-3,194	0,002	0,686

Variable	Überlebende Mittelwert ± SD (n)	Verstorbene Mittelwert ± SD (n)	T-Wert	p-Wert	g
Harnstoff (mg/dl)	82,9 ± 58,1 (58)	113,4 ± 74,6 (34)	2,044	0,046	0,471
Harnstoff-N (mg/dl)	40,5 ± 27,5 (58)	52,5 ± 34,6 (34)	1,731	0,089	-
Ammoniak (µg/dl)	166,8 ± 114,5 (30)	154,3 ± 72,4 (19)	-0,424	0,674	-
Albumin (g/dl)	2,8 ± 0,7 (31)	2,5 ± 0,7 (20)	-1,395	0,171	-
Kalium (mmol/l)	4,1 ± 0,7 (60)	4,6 ± 0,9 (33)	3,172	0,002	0,687
Natrium (mmol/l)	135,4 ± 7,7 (60)	132,9 ± 8,8 (34)	-1,360	0,179	-
Bicarbonat (mmol/l)	21,7 ± 5,6 (50)	18,4 ± 6,9 (28)	-2,166	0,035	0,542
<u>Scores und Modifikationen</u>					
Child	9,4 ± 2,4 (45)	11,3 ± 2 (28)	3,583	0,001	0,862
AP-Child	9,9 ± 3 (44)	12,8 ± 2,7 (21)	3,855	<0,0001	1,023
CRP-Child	10,5 ± 3,2 (42)	13,1 ± 2,3 (25)	3,840	<0,0001	0,890
Hämatokrit-Child	12,1 ± 2,7 (45)	13,7 ± 2,6 (28)	2,488	0,015	0,599
Kreatinin-Child I	10,7 ± 3,2 (45)	13,4 ± 2,6 (27)	3,708	<0,0001	0,903
Kreatinin-Child II	11,2 ± 3,5 (45)	14,0 ± 2,9 (27)	3,595	0,001	0,875
Kreatinin-Child III	10,9 ± 3,4 (45)	13,7 ± 2,9 (27)	3,557	0,001	0,866
Leukozyten-Child	10,7 ± 3,3 (45)	13,3 ± 2,3 (28)	3,951	<0,0001	0,886
MAD-Child	9,9 ± 2,8 (43)	11,9 ± 2,3 (27)	3,123	0,003	0,767
Natrium-Child I	10,4 ± 2,9 (44)	12,8 ± 2,7 (28)	3,571	0,001	0,863
Natrium-Child II	10,3 ± 2,9 (44)	12,7 ± 2,7 (28)	3,419	0,001	0,827
pH-Child	11,9 ± 2,8 (39)	13 ± 2,6 (25)	1,571	0,121	-
Thrombozyten-Child	11,2 ± 2,7 (45)	13,2 ± 2,7 (27)	3,102	0,003	0,755
MELD	19,9 ± 7,9 (59)	25,2 ± 9,0 (32)	2,937	0,004	0,645
iMELD	42,7 ± 9,9 (58)	50,9 ± 10,9 (32)	3,643	<0,0001	0,802
MELD_Na	18,7 ± 15,8 (58)	27 ± 16 (32)	2,376	0,020	0,523
MELDNa	21,6 ± 8,5 (58)	27,4 ± 8,3 (32)	3,095	0,003	0,682
MESO	6,9 ± 1,9 (44)	8,6 ± 1,6 (28)	3,804	<0,0001	1,005
UK-MELD	40,3 ± 6,8 (58)	45,0 ± 7 (32)	3,117	0,002	0,686
uMELD	4,0 ± 1,1 (59)	4,9 ± 1,2 (32)	3,539	0,001	0,600
SAPS II ³	36,7 ± 12,3 (60)	55,7 ± 19,2 (34)	5,839	<0,0001	1,253
APACHE II ⁴	16,8 ± 6,5 (60)	22,4 ± 7,9 (34)	3,742	<0,0001	0,803
SOFA ⁵	7,4 ± 3,9 (59)	11,0 ± 4,9 (34)	3,708	<0,0001	0,852

APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, BMI: Body Mass Index, g: Effektstärke Cohen's g, iMELD: integrated MELD, MAD: mittlerer arterieller Druck, MAD-Child: mittlerer arterieller Druck-Child, MELD: Model of End Stage Liver Disease, MELDNa: MELDNatrium, MELD_Na: MELD_Natrium, MESO: MELD score to serum sodium index, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SD = Standardabweichung, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, uMELD: updated MELD, UK-MELD: United Kingdom MELD

Tabelle 17: Ergebnisse des T-Unterschiedstests

Vergleicht man die Gruppe der verstorbenen mit den überlebenden Studienteilnehmern im Bezug auf die erhobenen **Laborwerte**, finden sich bei einigen der gemessenen Parameter sig-

nifikante Unterschiede. Zwar konnten das Hämoglobin, der Hämatokrit und die Thrombozyten in der vorliegenden Studie nicht zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten differenzieren, da lediglich unbedeutende, nicht signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Überlebende, Verstorbene) bestanden, so fallen jedoch bei den Gerinnungsparametern signifikante Ergebnisse auf. Bei den im Nachbeobachtungszeitraum verstorbenen Personen konnte ein signifikant höherer INR (Median 1,8 gegenüber 1,5, $p=0,005$, $\phi=0,289$, also geringer bis moderater Effekt), eine signifikant höhere pTT (Median 49,0s gegenüber 42,0s, $p=0,008$, $\phi=0,277$, also geringer bis moderater Effekt) und ein deutlich niedrigerer Quick (Mittelwert 43,7% gegenüber 56,5%, $p=0,002$, $g=0,686$, also mittlerer bis großer Unterschied) gemessen werden. Des Weiteren wurden in der Gruppe der verstorbenen Patienten im Vergleich zu den nach 28 Tagen noch lebenden Patienten höhere Entzündungswerte festgestellt, so zeigten Erstgenannte im Mittel 13,3G/l Leukozyten und einen CRP-Wert von 54,8mg/l, Überlebende jedoch nur 10,7G/l Leukozyten (statistisch nicht signifikant, $p=0,113$) und 18,4mg/l CRP (statistisch signifikant, $p=0,004$, $\phi=0,299$, also moderater Effekt). 67,2% der Überlebenden, aber lediglich 38,7% der Verstorbenen wiesen einen CRP-Wert ≤ 29 mg/l auf (signifikanter Unterschied, $p=0,013$, $\omega=0,2745$, geringer bis moderater Effekt). Mit Kreatininspiegeln von durchschnittlich 1,6mg/dl und Harnstoffwerten von 113,4mg/dl unterschieden sich die Nierenretentionsparameter der nicht überlebenden Studienteilnehmern erkennbar von denen der Überlebenden (Kreatinin 1,3mg/dl, kein statistisch signifikanter Unterschied, Harnstoff 82,9mg/dl, statistisch signifikant, $p=0,046$, $g=0,471$, also geringe bis moderate Effektstärke). Bei nur geringen, nicht signifikanten Unterschieden in den Messwerten GOT, GPT und γ GT fielen in der Gegenüberstellung der beiden Gruppen das Bilirubin und die Alkalische Phosphatase unter den Leber- und Cholestaseparametern als mögliche Mortalitätsprädiktoren auf. Wurden im Mittel 2,1mg/dl Bilirubin und 115,0U/l Alkalische Phosphatase bei den überlebenden Patienten gemessen, so fanden sich bei den im Studienzeitraum verstorbenen Personen mit einem Bilirubin von 4,2mg/dl (statistisch signifikanter Unterschied, $p=0,001$, moderater bis großer Effekt ($\phi=0,343$)) und einer alkalischen Phosphatase von 183,0U/l (statistisch signifikanter Unterschied, $p=0,005$, moderater Effekt ($\phi=0,309$)) offensichtlich höhere Werte. 15,8% der Überlebenden, aber 56,0% der Verstorbenen zeigten einen über den Referenzbereich von 180U/l erhöhten Messwert der alkalischen Phosphatase (statistisch signifikanter Unterschied, $p<0,0001$, $\omega=0,4121$, also moderater bis großer Unterschied). Bei beiden Gruppen (Überlebende, Verstorbene) war eine Hypoalbuminämie erkennbar, die sich in ihrer Ausprägung nicht signifikant zwischen diesen unterschied (Überlebende durchschnittlich 2,8g/dl, Verstorbene durchschnittlich 2,5mg/dl, kein signifikanter Unterschied,

$p=0,171$). Im Bezug auf den Elektrolyt- und Säure-Basen Haushalt unterschieden sich verstorbene und überlebende Patienten in folgenden Parametern signifikant: Kalium, Bicarbonat und pH. Mit 4,6mmol/l im Vergleich zu 4,1mmol/l Kalium (signifikanter Unterschied, $p=0,002$, mittlerer bis großer Effekt ($g=0,687$)), 18,4mmol/l im Vergleich zu 21,7mmol/l Bicarbonat (signifikanter Unterschied, $p=0,035$, $g=0,542$, also moderater bis großer Effekt) und einem pH von 7,39 im Vergleich zu 7,44 (signifikanter Unterschied, $p=0,045$, $\phi=0,221$ (geringer bis moderater Effekt)) wiesen die im Studienzeitraum verstorbenen Personen deutlich größere Abweichungen von den Referenzwerten auf. So war eine Azidose in dieser Patientengruppe gegenüber den überlebenden Studienteilnehmern anteilig häufiger diagnostizierbar (38,2% gegenüber 26,2%), eine Alkalose jedoch seltener (17,6% gegenüber 36,1%) (statistisch signifikanter Unterschied, $p=0,039$, $\omega=0,1992$). Das Natrium konnte in den vorliegenden Berechnungen nicht signifikant zwischen den überlebenden und im Studienzeitraum verstorbenen Patienten unterscheiden ($p=0,179$, kein signifikanter Unterschied). Zwar wiesen mit 47,1% im Vergleich zu 36,7% der Überlebenden und mit 17,6% im Vergleich zu 13,3% prozentual mehr Verstorbene Natriumwerte von weniger als 134mmol/l bzw. 126mmol/l auf, jedoch waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant ($p=0,394$).

Ergebnisse Mann-Whitney/ U-Test					
Variable	Überlebende Median (n)	Verstorbene Median (n)	z-Wert	p-Wert	ϕ
<u>Patientencharakteristika</u>					
HE-Grad (I-IV)	Grad III (16)	Grad II (11)	-0,077	0,909	-
Syst. Blutdruck (mmHg)	100 (60)	95 (34)	-1,493	0,136	-
<u>Laborwerte</u>					
MCH (pg)	32,0 (61)	32,7 (34)	-0,548	0,587	-
Thrombozyten (G/l)	112,0 (61)	120,0 (33)	-0,289	0,775	-
CRP (mg/l)	18,4 (58)	54,8 (31)	-2,829	0,004	0,299
INR	1,5 (60)	1,8 (34)	-2,804	0,005	0,289
pTT (sec.)	42,0 (58)	49,0 (33)	-2,638	0,008	0,277
Kreatinin (mg/dl)	1,3 (61)	1,6 (33)	-1,890	0,059	-
Glukose (mg/dl)	118,0 (57)	137,5 (32)	-1,189	0,237	-
Alkalische Phosphatase (U/l)	115,0 (57)	183,0 (25)	-2,801	0,005	0,309
γ -GT (U/l)	134,0 (58)	155,5 (30)	-0,172	0,866	-
Bilirubin (mg/dl)	2,1 (60)	4,2 (33)	-3,309	0,001	0,343
GOT (U/l)	60,0 (57)	81,0 (33)	-1,013	0,314	-

Variable	Überlebende Median (n)	Verstorbene Median (n)	z-Wert	p-Wert	ϕ
GPT (U/l)	32,0 (59)	37,0 (30)	-0,764	0,448	-
pH	7,44 (51)	7,39 (31)	-2,004	0,045	0,221
<u>Scores und Modifikationen</u>					
Child-Kategorie (A,B,C)	Child B (54)	Child C (30)	-2,997	0,003	0,327

ϕ : Effektstärke Phi, HE: hepatische Enzephalopathie, syst. Blutdruck: systolischer Blutdruck

Tabelle 18: Ergebnisse des U-Tests

In der „SENSATION“-Studie unterschieden sich die untersuchten Gruppen (Überlebende, Verstorbene) mit z.T. hohen Effektstärken in den leberspezifischen **Scores**, deren Modifikationen und den intensivmedizinischen Scores. Es zeigten sich zwischen den nach 28 Tagen noch lebenden Patienten und den im Studienzeitraum verstorbenen Studienteilnehmern signifikante Unterschiede im Child-Pugh Score (sowohl in Punkten, als auch den Kategorien A, B und C) und allen errechneten Childmodifikationen außer dem pH-Child. Mit durchschnittlich 11,3 Punkten und einer Child-Kategorie C wiesen die verstorbenen Personen höhere Punktwerte (statistisch signifikant, $p=0,001$, $g=0,862$, großer Effekt) und Childkategorien (statistisch signifikant, $p=0,003$, $\phi=0,327$, also moderater bis großer Effekt) als überlebende Patienten (9,4 Punkte, Child-Kategorie B) auf. Den Effektstärkemaßen nach zu beurteilen, fielen beim Vergleich der beiden Patientengruppen (Überlebende, Verstorbene) große Unterschiede im alkalischen Phosphatase-Child (signifikanter Unterschied, $p<0,0001$, $g=1,023$), im Kreatinin-Child I (signifikanter Unterschied, $p<0,001$, $g=0,903$), im CRP-Child (signifikanter Unterschied, $p<0,0001$, $g=0,890$), im Leukozyten-Child (signifikanter Unterschied, $p<0,0001$, $g=0,886$), im Kreatinin-Child II (signifikanter Unterschied, $p=0,001$, $g=0,875$), im Kreatinin-Child III (signifikanter Unterschied, $p=0,001$, $g=0,866$), im Natrium-Child I (signifikanter Unterschied, $p=0,001$, $g=0,863$) und im Natrium-Child II (signifikanter Unterschied, $p=0,001$, $g=0,827$) auf. Moderate bis große Unterschiede waren im MAD (mittlerer arterieller Druck)-Child (signifikanter Unterschied, $p=0,003$, $g=0,767$), im Thrombozyten-Child (signifikanter Unterschied, $p=0,003$, $g=0,755$) und im Hämatokrit-Child (signifikanter Unterschied, $p=0,015$, $g=0,599$) zu erkennen. Bei den verstorbenen Studienteilnehmern und den nach 28 Tagen noch lebenden Patienten errechneten sich signifikant unterschiedliche Punktwerte des MELD-Scores und dessen Modifikationen (iMELD, MELD_Na, MELDNa, MESO, UK-MELD, uMELD). Erreichten die Verstorbenen einen durchschnittlichen MELD-Score von 25,2 Punkten und 59,4% einen MELD-Punktwert von mehr als 21 Punkten, waren es bei den Überlebenden im Durchschnitt nur 19,9 Punkte (signifikanter Unterschied, $p=0,004$, $g=0,645$

(moderater bis großer Effekt)) und 37,3% mit mehr als 21 Punkten (signifikanter Unterschied, $p=0,050$, $\omega=0,2120$). Bei den MELD-Modifikationen iMELD (signifikanter Unterschied, $p<0,0001$, $g=0,802$) und MESO (signifikanter Unterschied, $p<0,0001$, $g=1,005$) ergab sich im Vergleich der beiden Gruppen ein an der Effektstärke gemessener großer Unterschied, bei den übrigen modifizierten MELD-Scores (MELD_Na, MELDNa, UK-MELD, uMELD) ein moderater bis großer Unterschied. Auch im Bereich der Intensivscores wiesen die verstorbenen Studienteilnehmer signifikant unterschiedliche Punktwerte im Vergleich zu den Überlebenden auf, so ergaben sich in der erstgenannten Gruppe durchschnittlich 55,7 Punkte im SAPS II-Score, 22,4 Punkte im APACHE II-Score und 11,0 Punkte im SOFA und bei den überlebenden Patienten durchschnittlich 36,7 Punkte im SAPS II-Score (signifikanter Unterschied, $p<0,0001$, großer Unterschied ($g=1,253$)), 16,8 Punkte im APACHE II-Score (signifikanter Unterschied, $p<0,0001$, $g=0,803$) und 7,4 Punkte im SOFA (signifikanter Unterschied, $p<0,0001$, $g=0,852$).

Ergebnisse Chi ² -Test						
Variable	Definition	Überlebende Häufigkeit (n)	Verstorbene Häufigkeit (n)	χ^2 - Wert	p-Wert	ω
<u>Patientencharakteristika</u>						
BMI-Kategorien	<25kg/m ²	39,0% (16)	36,8% (7)	0,429	0,595	-
	25-30kg/m ²	29,3% (12)	31,6% (6)			
	>30kg/m ²	31,7% (13)	31,6% (6)			
Geschlecht	weiblich	39,3% (24)	18,0% (11)	0,459	0,517	-
	männlich	60,7% (37)	37,7% (23)			
Häufigkeit GI- Blutung	als HD oder ND	54,1% (33)	26,5% (9)	6,756	0,011	0,2667
	keine GI-Blutung	45,9% (28)	73,5% (25)			
Häufigkeit HE	als HD oder ND	18,0% (11)	26,5% (9)	0,935	0,432	-
	keine HE	82,0% (50)	73,5% (25)			
Klinikaufenthalt	Umland	50,8% (31)	47,1% (16)	0,124	0,831	-
	Stadt/ Umland	Stadt	49,2% (30)			
Kreislaufversagen	nein	80,0% (48)	29,4% (10)	23,503	<0,0001	0,5000
	ja	20,0% (12)	70,6% (24)			
MAD-Kategorien	≥60mmHg	84,5% (49)	78,8% (26)	0,471	0,571	-
	<60mmHg	15,5% (9)	21,2% (7)			

Variable	Definition	Überlebende Häufigkeit (n)	Verstorbene Häufigkeit (n)	χ^2 - Wert	p-Wert	ω
Invasive Beatmung	nein	65,6% (40)	44,1% (15)	4,123	0,053	-
	ja	34,4% (21)	55,9% (19)			
Katecholamingabe	nein	56,7% (34)	36,4% (12)	3,511	0,083	-
	ja	43,3% (26)	63,6% (21)			
Laborwerte						
Hämatokrit- Kategorien	≤37%	90,2% (55)	79,4% (27)	3,038	0,109	-
	>37%	9,8% (6)	20,6% (7)			
Thrombozyten- Kategorien	>150G/l	26,2% (16)	33,3% (11)	1,784	0,228	-
	50-150G/l	62,3% (38)	48,5% (16)			
	<50G/l	11,1% (7)	18,2% (6)			
Leukozyten- Kategorien	≤9G/l	52,5% (32)	35,3% (12)	2,587	0,135	-
	>9G/l	47,5% (29)	64,7% (22)			
CRP-Kategorien	≤29mg/l	67,2% (39)	38,7% (12)	6,722	0,013	0,2745
	>29mg/l	32,8% (19)	61,3% (19)			
Kreatinin- Kategorien	≤1,3mg/dl	50,8% (31)	30,3% (10)	3,720	0,053	-
	>1,3, <1,8mg/dl	16,4% (10)	21,2% (7)			
	≥1,8 mg/dl	32,8% (20)	48,5% (16)			
AP-Kategorien	≤180U/l	84,2% (48)	44% (11)	13,923	<0,0001	0,4121
	>180U/l	15,8% (9)	56% (14)			
Na-Kategorien I	≥134mmol/l	63,3% (38)	52,9% (18)	0,937	0,384	-
	<134 mmol/l	36,7% (22)	47,1% (16)			
Na-Kategorien II	≥134 mmol/l	63,3% (38)	52,9% (18)	0,979	0,394	-
	126-133 mmol/l	23,3% (14)	29,3% (10)			
	< 126 mmol/l	13,3% (8)	17,6% (6)			
pH-Kategorien	7,35-7,45	37,7% (23)	44,1% (15)	3,768	0,039	0,1992
	<7,35	26,2% (16)	38,2% (13)			
	>7,45	36,1% (22)	17,6% (6)			
Scores						
MELD-Kategorien	≤21 Punkte	62,7% (37)	40,6% (13)	4,088	0,050	0,2120
	>21 Punkte	37,3% (22)	59,4% (19)			

AP-Kategorien: alkalische Phosphatase-Kategorien, BMI-Kategorien: Body Mass Index-Kategorien, GI-Blutung: gastrointestinale Blutung, HD: Hauptdiagnose, HE hepatische Enzephalopathie, MAD-Kategorien: mittlerer arterieller Druck-Kategorien, MELD: Model of End Stage Liver Disease, Na: Natrium, ND: Nebendiagnose, ω : Effekstärke Omega

Tabelle 19: Ergebnisse des χ^2 -Test

Da als mögliche Mortalitätsprädiktoren nur die Variablen in Frage kommen, in denen sich die im Studienzeitraum verstorbenen Patienten von der Gruppe der überlebenden Studienteilnehmer signifikant unterschieden haben, gibt folgende Tabelle nochmals einen Überblick über die Ergebnisse der Unterschiedstests.

Überblick über die Ergebnisse der Unterschiedstests		
Patientencharakteristika	Laborwerte	Scores
Alter (Jahre)	Hämoglobin (g/dl)	Child
BMI (kg/m ²)	Hämatokrit (%)	AP-Child
BMI-Kategorien	Hkt-Kategorien	CRP-Child
Geschlecht	MCV (fl)	Hämatokrit-Child
Häufigkeit GI-Blutung	MCH (pg)	Kreatinin-Child I
Häufigkeit HE	Thrombozyten (G/l)	Kreatinin-Child II
HE- Grad (I-IV)	Thrombozyten-Kategorien	Kreatinin-Child III
Klinikaufenthalt Stadt/ Umland	Leukozyten (G/l)	Leukozyten-Child
Herzfrequenz (/min)	Leukozyten-Kategorien	MAD-Child
Kreislaufversagen	CRP (mg/l)	Natrium-Child I
MAD (mmHg)	CRP-Kategorien	Natrium-Child II
MAD-Kategorien	Quick (%)	pH-Child
systolischer Blutdruck	INR	Th-Child
Katecholamingabe	pTT (sec.)	MELD
Invasive Beatmung	Kreatinin (mg/dl)	MELD-Kategorien
	Kreatinin-Kategorien	iMELD
	Harnstoff (mg/dl)	MELD_Na
	Harnstoff-N (mg/dl)	MELDNa
	Glukose (mg/dl)	MESO
	Alkalische Phosphatase (U/l)	UK-MELD
	AP-Kategorien	uMELD
	γ -GT (U/l)	SAPS II
	Bilirubin (mg/dl)	APACHE II
	GOT (U/l)	SOFA
	GPT (U/l)	
	Ammoniak (μ g/dl)	
	Albumin (g/dl)	
	Kalium (mmol/l)	
	Natrium (mmol/l)	
	Natrium-Kategorien I	
	Natrium-Kategorien II	
	Bicarbonat (mmol/l)	
	pH	
	pH-Kategorien	

APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AP-Kategorien: Alkalische Phosphatase-Kategorien, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, BMI: Body Mass Index, BMI-Kategorien: Body Mass Index-Kategorien, GI-Blutung: gastrointestinale Blutung, HE-Grad: hepatische Enzephalopathie-Grad, iMELD: integrated MELD, MAD: mittlerer arterieller Druck, MAD-Kategorien: mittlerer arterieller Druck-Kategorien, MAD-Child: mittlerer arterieller Druck-Child, MELD: Model of End Stage Liver Disease, MELDNa: MELDNatrium, MELD_Na: MELD_Natrium, MESO: MELD score to serum sodium index, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, uMELD: updated MELD, UK-MELD: United Kingdom MELD; alle signifikanten Ergebnisse der Unterschiedstests sind **fett** und groß gedruckt.

Tabelle 20: Überblick über die Ergebnisse der Unterschiedstests

3.2.2.2. ROC (Receiver Operating Characteristic)-Analysen

Als möglicher Mortalitätsprädiktor sollte eine Variable bzw. ein Merkmal in der vorliegenden Studie zudem möglichst gut zwischen der Gruppe der überlebenden Patienten und der im Studienzeitraum verstorbenen Personen trennen können und somit eine hohe Vorhersagegüte im Bezug auf die 28-Tage-Mortalität besitzen. Eine Aussage, welche Variablen aus den Bereichen Patientencharakteristika, Laborwerte und Scores diese Eigenschaften besitzen, liefern die Ergebnisse der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analysen, die im Folgenden dargestellt sind. Wichtig in diesem Zusammenhang ist allerdings der Hinweis, dass diese Art der statistischen Auswertung nur intervallskalierte Variablen beachtet, so dass alle ordinalen und nominalen Variablen auf eine andere Weise in ihrer Eignung als mögliche Mortalitätsprädiktoren überprüft wurden (siehe logistische Regression).

ROC- Analysen		
Variable	AUC	95% KI
<u>Patientencharakteristika</u>		
Alter (Jahre)	0,604	[0,488; 0,720]
BMI (kg/m ²)	0,509	[0,353; 0,666]
Herzfrequenz (/min)	0,482	[0,360; 0,604]
MAD (mmHg) ^x	0,567	[0,447; 0,697]
Systolischer Blutdruck (mmHg) ^x	0,593	[0,474; 0,711]
<u>Laborwerte</u>		
Hämoglobin (g/dl) ^x	0,460	[0,331; 0,589]
Hämatokrit (%) ^x	0,480	[0,353; 0,607]
Thrombozyten (G/l) ^x	0,482	[0,356; 0,607]
Leukozyten (G/l)	0,625	[0,509; 0,742]
CRP (mg/l)	0,683	[0,570; 0,795]
Quick (%) ^x	0,681	[0,568; 0,794]
INR	0,675	[0,563; 0,786]
pTT (sec.)	0,667	[0,550; 0,784]
Kreatinin (mg/dl)	0,618	[0,502; 0,735]
Harnstoff (mg/dl)	0,618	[0,498; 0,739]
Harnstoff-N (mg/dl)	0,598	[0,475; 0,720]
Glukose (mg/dl)	0,576	[0,449; 0,703]
Alkalische Phosphatase (U/l)	0,695	[0,561; 0,829]
γ-GT (U/l)	0,489	[0,356; 0,621]
Bilirubin (mg/dl)	0,708	[0,598; 0,818]

Variable	AUC	95% KI
GOT (U/l)	0,564	[0,442; 0,687]
GPT (U/l)	0,550	[0,420; 0,679]
Ammoniak (µg/dl)	0,505	[0,342; 0,668]
Albumin (g/dl) ^x	0,627	[0,464; 0,789]
Kalium (mmol/l)	0,678	[0,558; 0,798]
Natrium (mmol/l) ^x	0,587	[0,466; 0,708]
Bicarbonat (mmol/l) ^x	0,672	[0,545; 0,800]
pH	0,367	[0,246; 0,489]
<u>Scores und Modifikationen</u>		
Child	0,725	[0,611; 0,839]
AP-Child	0,771	[0,655; 0,886]
CRP-Child	0,729	[0,610; 0,847]
Hämatokrit-Child	0,667	[0,539; 0,796]
Kreatinin-Child I	0,729	[0,613; 0,844]
Kreatinin-Child II	0,728	[0,613; 0,844]
Kreatinin-Child III	0,721	[0,604; 0,837]
Leukozyten-Child	0,733	[0,619; 0,847]
MAD-Child	0,717	[0,599; 0,835]
Natrium-Child I	0,728	[0,612; 0,844]
Natrium-Child II	0,718	[0,600; 0,836]
pH-Child	0,611	[0,467; 0,756]
Thrombozyten-Child	0,692	[0,569; 0,814]
MELD	0,662	[0,544; 0,799]
iMELD	0,714	[0,602; 0,826]
MELD_Na	0,651	[0,531; 0,770]
MELDNa	0,681	[0,566; 0,796]
MESO	0,740	[0,627; 0,852]
UK-MELD	0,692	[0,579; 0,805]
uMELD	0,718	[0,610; 0,827]
SAPS II	0,805	[0,708; 0,902]
APACHE II	0,701	[0,591; 0,812]
SOFA	0,718	[0,609; 0,826]

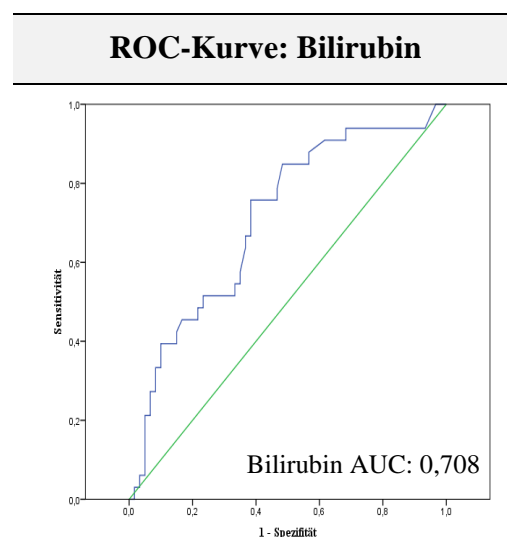
APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, AUC: area under the curve, BMI: Body Mass Index, iMELD: integrated MELD, KI: Konfidenzintervall, MAD: mittlerer arterieller Druck, MAD-Child: mittlerer arterieller Druck-Child, MELD: Model of End Stage Liver Disease, MELDNa: MELDNatrium, MELD_Na: MELD_Natrium, MESO: MELD score to serum sodium index, ROC: Receiver Operating Characteristic, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, uMELD: updated MELD, UK-MELD: United Kingdom MELD

^x höherer Variablenwert stellt kein erhöhtes Mortalitätsrisiko dar, sondern begünstigt das Überleben (Überlebensprädiktor)

Tabelle 21: Überblick über die Ergebnisse der ROC-Analysen

Im Bereich der **Patientencharakteristika** gelang es weder den Variablen Alter (AUC 0,604) und BMI (AUC 0,509) noch den klinischen Merkmalen Herzfrequenz (AUC 0,482), mittlerer arterieller Druck (AUC 0,423) und systolischer Blutdruck (AUC 0,407) eine gute Vorhersagegüte der 28-Tage-Mortalität zu erreichen.

Eine relativ gute prognostische Aussage lieferten hingegen einige der erhobenen **Laborwerte**, so beispielsweise der Entzündungsparameter CRP (AUC 0,683) und die Anzahl der Leukozyten (AUC 0,625). Auch die Gerinnungsparameter INR (AUC 0,675) und pTT (AUC 0,667), die Nierenretentionsmesswerte Kreatinin (AUC 0,618) und Harnstoff (AUC 0,618), die Parameter des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes Kalium (AUC 0,678) und Bicarbonat (AUC 0,672) und das Albumin (AUC 0,627) konnten gut zwischen den überlebten und verstorbenen Studienteilnehmern trennen. Eine sehr gute Vorhersagekraft im Hinblick auf die 28-Tage-Mortalität zeigte das Bilirubin mit einer AUC von 0,708, dessen Wert anhand der dargestellten ROC-Kurve veranschaulicht werden kann.



AUC: Area under curve, ROC: Receiver Operating Characteristic

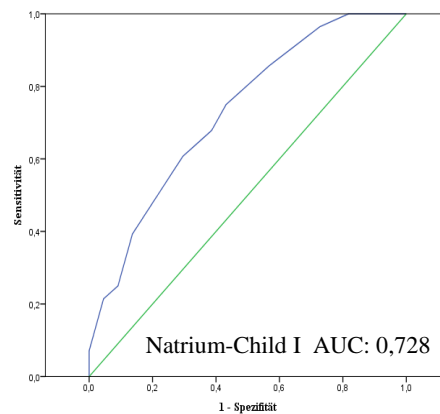
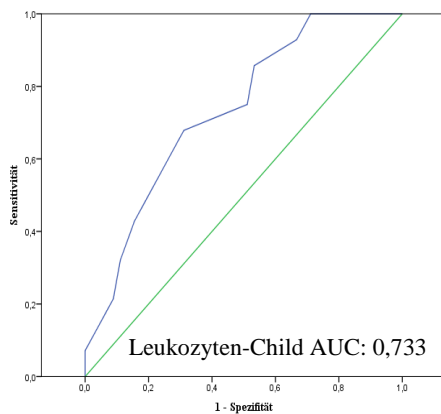
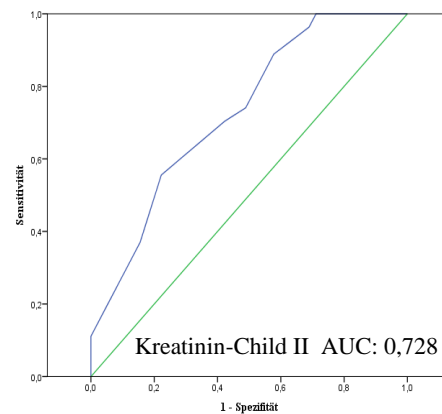
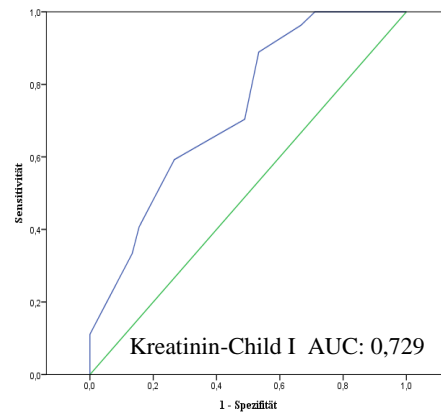
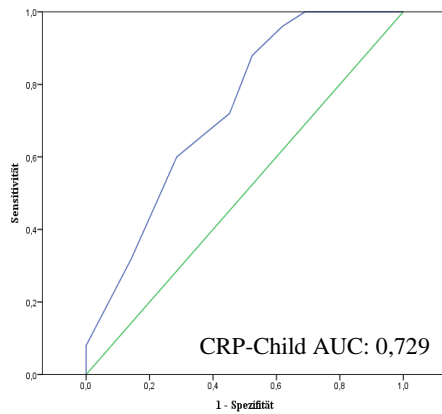
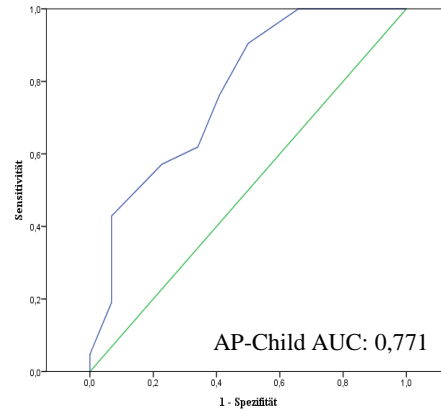
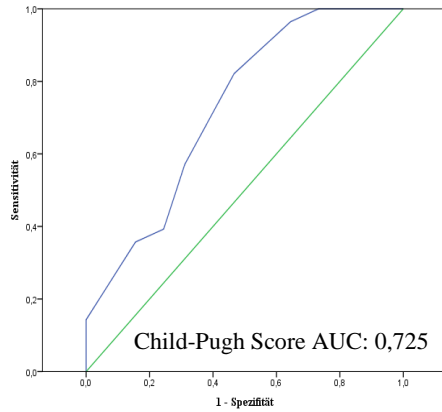
Abbildung 20: ROC-Kurve Bilirubin

Bei einem Youden-Index von 0,38 lag der optimale Schwellenwert bei einem Bilirubin von 2,97mg/dl (Sensitivität 0,76, Spezifität 0,62).

Eine besonders hohe Vorhersagegüte der 28-Tage-Mortalität besaßen nahezu alle **Scores** und Scoremodifikationen. Während schon der leberspezifische Child-Pugh-Score sehr gut zwischen den verstorbenen und überlebten Patienten trennen konnte (AUC 0,725), verbesserte die Hinzunahme der alkalischen Phosphatase (Alkalische Phosphatase-Child AUC 0,771), des CRP (CRP-Child, AUC 0,729), des Kreatinin (Kreatinin-Child I AUC 0,729, Kreatinin-Child

II AUC 0,728), der Leukozyten (Leukozyten-Child AUC 0,733) und des Natriums (Natrium-Child I 0,728) dessen prognostische Aussagekraft.

ROC-Kurven des Child-Scores und einiger wichtiger Child-Modifikationen

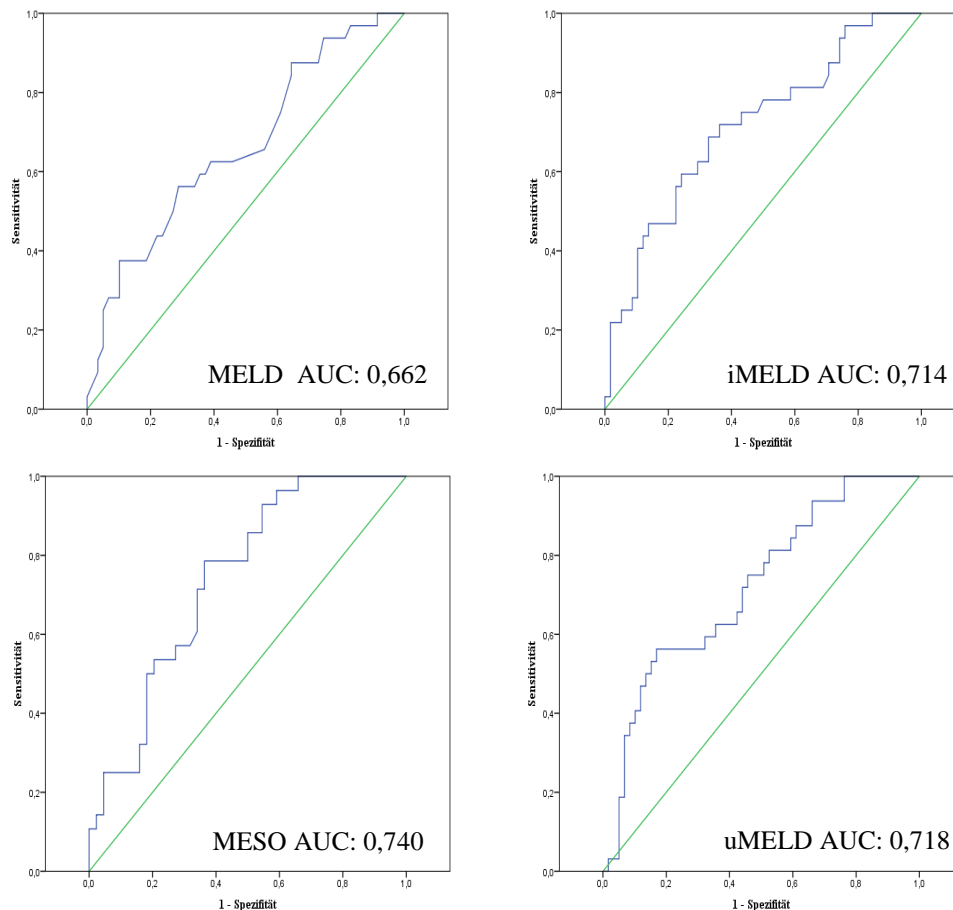


AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, AUC: Area under curve, ROC: Receiver Operating Characteristic

Abbildung 21: ROC-Kurven des Child-Pugh Scores und der Modifikationen AP-Child, CRP-Child, Kreatinin Child I und II, Leukozyten-Child und Na-Child I

Dem Child-Pugh Score gelang es dabei bei einem optimalen Schwellenwert von 9,50 Punkten am besten, das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit einer hohen und Patienten mit einer geringen Mortalitätswahrscheinlichkeit zu teilen (Youden-Index 0,35, Sensitivität 0,82, Spezifität 0,53). Der MELD-Score erreichte in den durchgeführten Auswertungen eine gute Vorhersagegüte (AUC 0,662), ebenso wie seine Modifikationen MELD_Na (AUC 0,651), MELDNa (AUC 0,681) und UK-MELD (AUC 0,692). Noch besser in ihren Eigenschaften als mögliche Mortalitätsprädiktoren stellten sich die Modifikationen iMELD (AUC 0,714), MESO (AUC 0,740) und uMELD (AUC 0,718) dar.

ROC-Kurven des MELD-Scores und einiger wichtiger MELD-Modifikationen



AUC: Area under curve, iMELD: integrated MELD, MESO: MELD score to serum sodium index, uMELD: updated MELD, ROC: Receiver Operating Characteristic

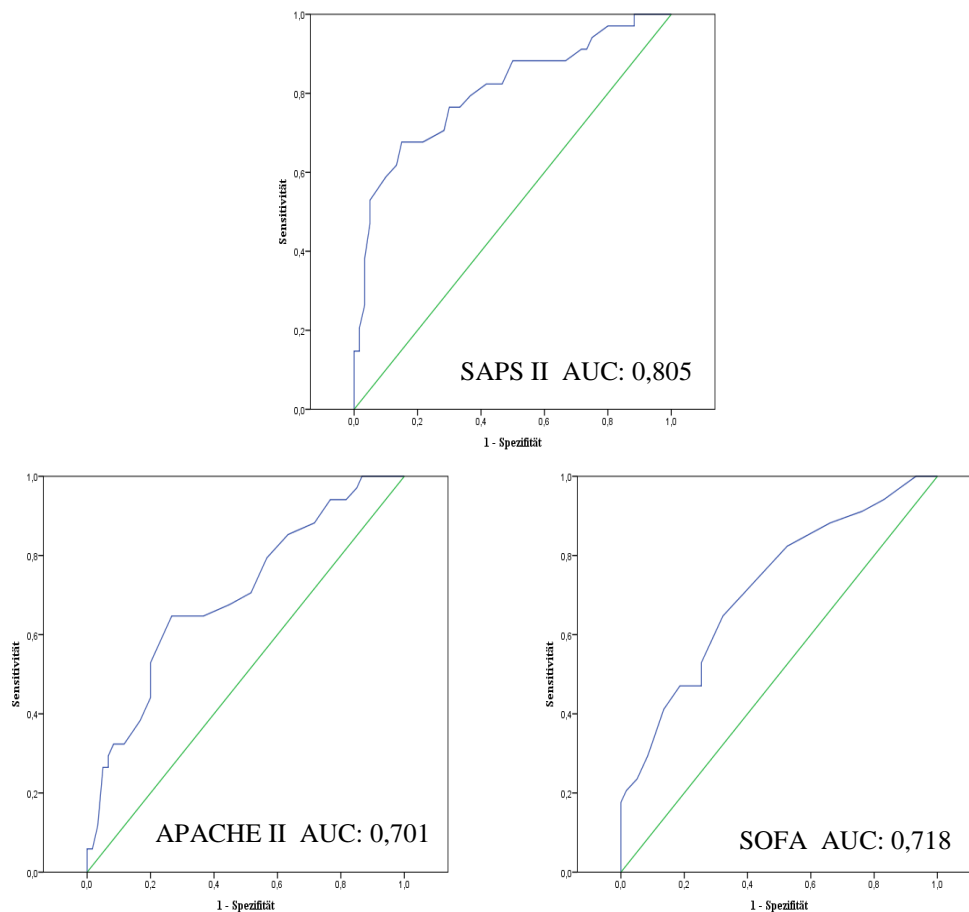
Abbildung 22: ROC-Kurven des MELD-Scores und seiner Modifikationen iMELD, MESO und uMELD

Der errechnete Intensivscore SAPS II wies unter allen berechneten Variablen die besten Ergebnisse innerhalb der ROC-Analysen auf. Eine AUC von 0,805 bekräftigte, dass dieser

Score auf der weiteren Suche nach möglichen Mortalitätsprädiktoren unbedingt beachtet werden sollte.

Die Berechnungen zur näheren Beschreibung der Vorhersagegüte des SAPS II-Scores beschrieben bei einem Youden-Index von 0,53 einen optimalen Schwellenwert von 50 Punkten (Sensitivität 0,71, Spezifität 0,61). Auch die weiteren Intensivscores, APACHE II (AUC 0,701) und SOFA (AUC 0,718) zeigten einen sehr guten Vorhersagewert im Bezug auf die 28-Tage-Mortalität.

ROC-Kurven der Intensivscores



APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AUC: Area under curve, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, ROC: Receiver Operating Characteristic

Abbildung 23: ROC-Kurven des SAPS II-Scores, APACHE II-Scores und SOFA-Scores

Im Folgenden ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus den ROC-Analysen dargestellt, wobei nur entsprechende Variablen mit einer sehr guten Vorhersagegüte ($AUC > 0,7$ und bei Scoremodifikationen höhere AUC als sein jeweiliger Ursprungsscore) aufgeführt wurden.

Schließlich kann nur eine derartige Variable einen möglichen Mortalitätsprädiktoren abbilden und deshalb in der weiteren Auswertung berücksichtigt werden.

Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der ROC-Analysen						
Variable	Optimaler Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Youden Index
<u>Laborwerte</u>						
Bilirubin	2.97	0.76	0.62	0.52	0.82	0.38
<u>Child Score und Modifikationen</u>						
Child Punkte	9.50	0.82	0.53	0.52	0.83	0.35
AP-Child	9.50	0.91	0.50	0.46	0.92	0.41
CRP-Child	10.50	0.88	0.48	0.50	0.87	0.36
Kreatinin-Child I	10.50	0.89	0.47	0.50	0.88	0.36
Kreatinin-Child II	13.50	0.56	0.78	0.60	0.74	0.33
Leukozyten-Child	12.50	0.68	0.69	0.58	0.78	0.37
Natrium-Child I	10.50	0.75	0.57	0.52	0.78	0.32
<u>MELD Score und Modifikationen</u>						
iMELD	44.35	0.72	0.64	0.52	0.80	0.36
MESO	7.33	0.79	0.64	0.58	0.82	0.42
uMELD	4.76	0.56	0.83	0.64	0.78	0.39
<u>Intensivscores</u>						
APACHE II	20.50	0.65	0.73	0.58	0.79	0.38
SAPS II	50	0.68	0.85	0.72	0.82	0.53
SOFA	7.50	0.71	0.61	0.51	0.78	0.32

APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, iMELD: integrated MELD, MESO: MELD score to serum sodium index, NPV: negative predictive value, Optimaler Schwellenwert: Mittelwert zweier aufeinanderfolgender, beobachteter Testwerte mit dem höchsten Youden-Index, PPV: positive predictive value, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, uMELD: updated MELD, Youden-Index = Sensitivität + Spezifität - 1

Tabelle 22: Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der ROC-Analysen

3.2.2.3. Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Test

Zur weiteren Veranschaulichung der in den ROC-Analysen errechneten optimalen Schwellenwerte (siehe Zusammenfassung Tabelle 22) und allen weiteren dichotomen Variablen konnten im Kaplan-Meier-Verfahren Überlebenszeiten geschätzt und miteinander verglichen werden. Ziel dieser weiteren Darstellungsart war es, die errechneten Schwellenwerte als mögliche Grenzwerte zu überprüfen, anhand deren ein Arzt/eine Ärztin in der täglichen klinischen Routine abschätzen kann, ob sich sein/ihr Patient bei Unterschreitung dieses Wertes in seiner geschätzten Überlebenszeit signifikant von einem Patienten mit Überschreitung dieses Grenzwertes unterscheidet und in diesem Fall eine wahrscheinlich bessere Prognose besitzt.

So wiesen Patienten ohne Kreislaufversagen eine signifikant höhere geschätzte mittlere Überlebenszeit (24,2 Tage) als Personen mit Kreislaufversagen (14,2 Tagen) auf (statistisch signifikant, $p < 0,0001$).

Kaplan-Meier-Kurve: Kreislaufversagen

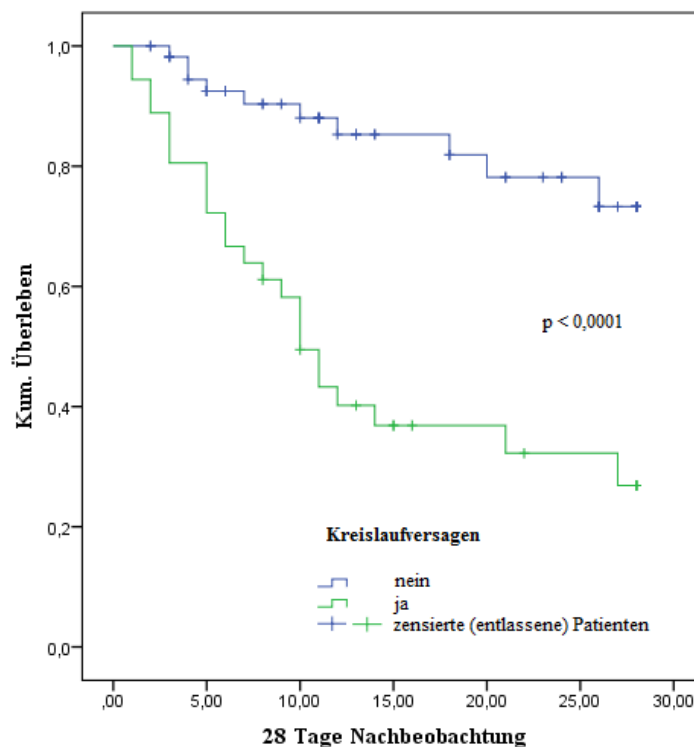
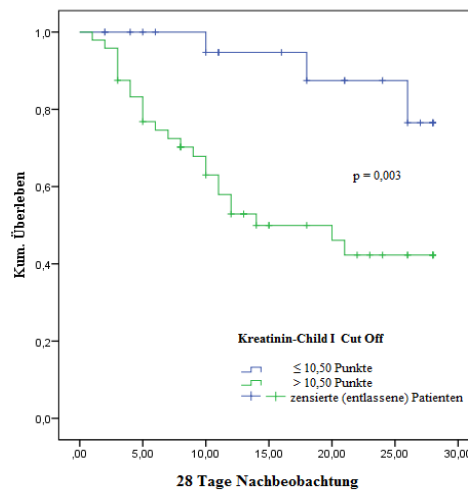
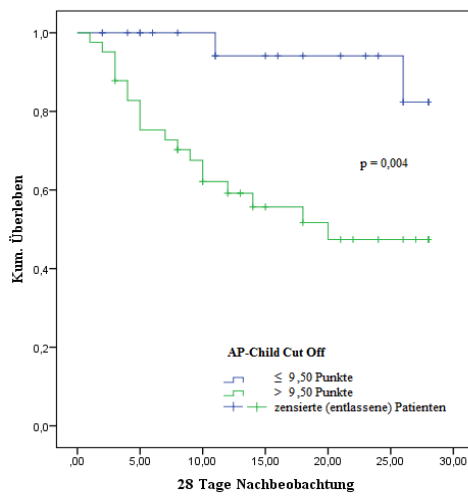
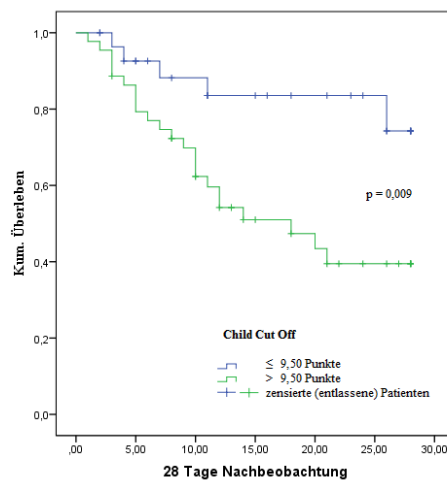


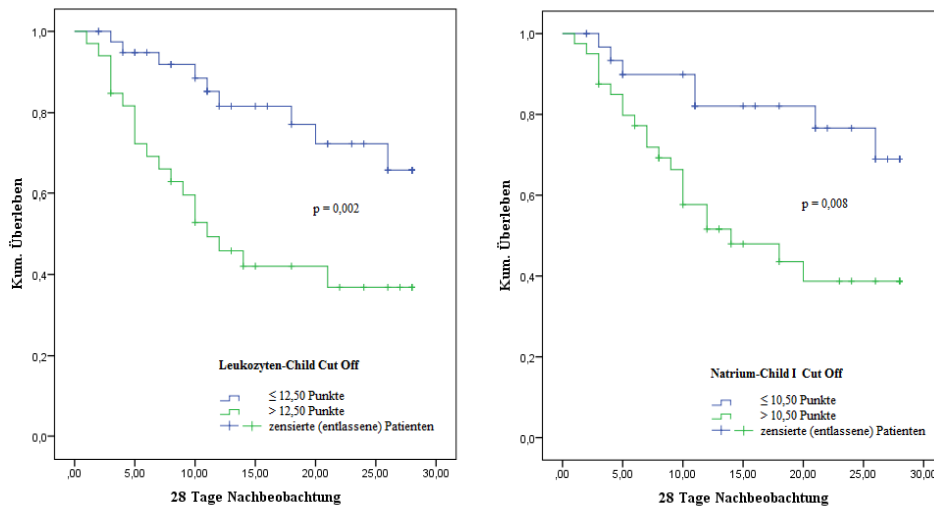
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven von Patienten mit bzw. ohne Kreislaufversagen

Patienten mit einem Child-Score von über 9,50 Punkten zeigten eine geschätzte mittlere Überlebenszeit von 16,9 Tagen, bei 9,50 Punkten oder weniger von durchschnittlich 24,3 Tagen (statistisch signifikanter Unterschied, $p=0,009$). Auch bei allen Modifikationen des Child-Scores konnten signifikante Unterschiede in den geschätzten Überlebenszeiten festgestellt werden, so wurden bei Patienten mit einer Überschreitung des jeweiligen Grenzwertes (Alkalische Phosphatase-Child 9,50 Punkte, Kreatinin-Child I 10,50 Punkte, Leukozyten-Child 12,50 Punkte und Natrium-Child I 10,50 Punkte) signifikant kürzere mittlere Überlebenszeiten geschätzt (Alkalische Phosphatase-Child 17,7 Tage, Kreatinin-Child I 16,9 Tage, Leukozyten-Child 15,3 Tage und Natrium-Child I 16,4 Tage), als bei Unterschreitung (Alkalische

Phosphatase-Child 26,8 Tage, $p=0,004$; Kreatinin-Child I 26,1 Tage, $p=0,003$; Leukozyten-Child 23,4 Tage, $p=0,002$ und Natrium-Child I 23,7 Tage, $p=0,008$).

Kaplan-Meier-Kurven des Child-Pugh Score und seiner Modifikationen



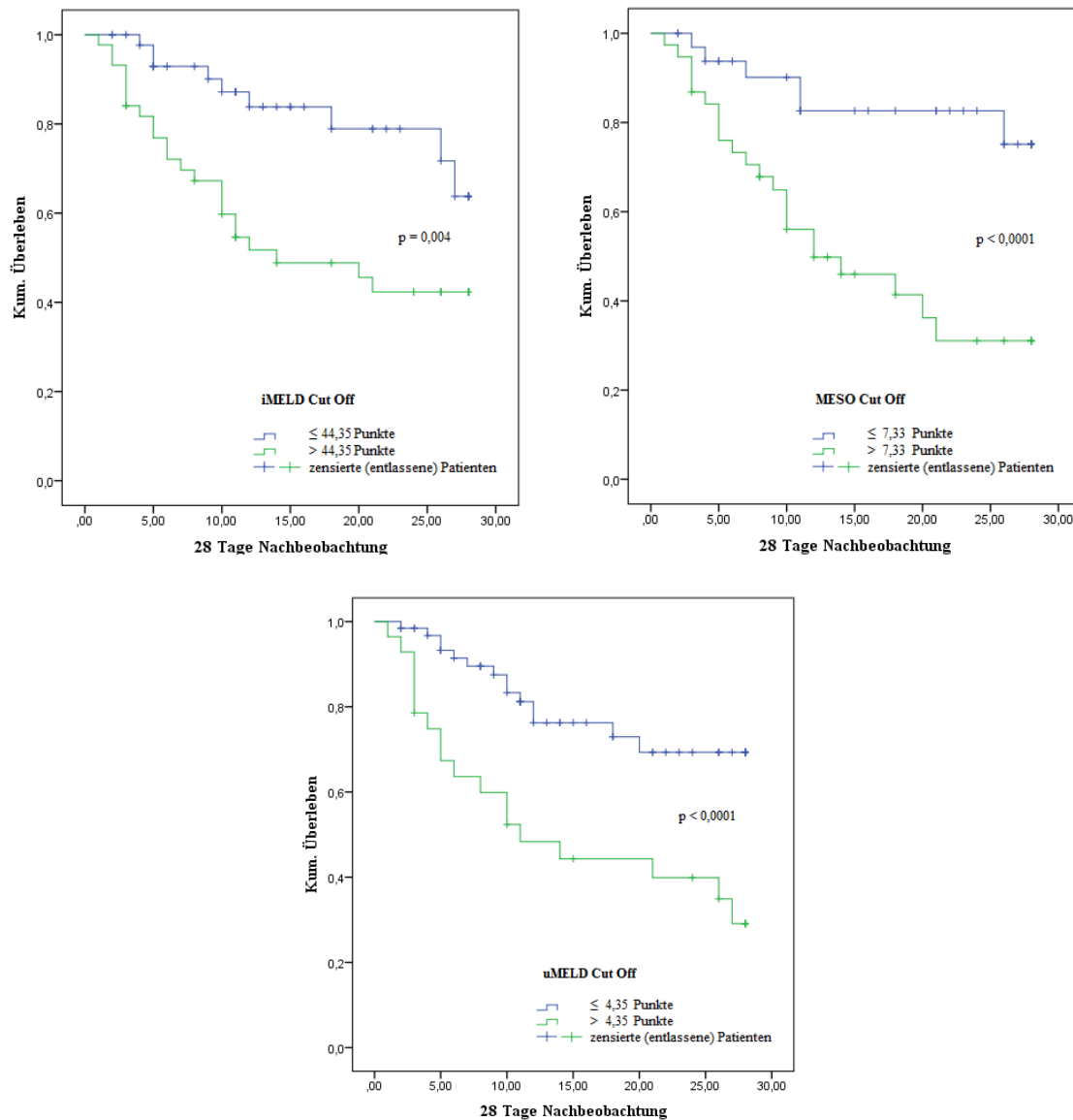


AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven des Child-Pugh Scores und seiner Modifikationen Alkalische-Phosphatase-Child, Kreatinin-Child I, Leukozyten-Child, Natrium-Child I

Eine geschätzte mittlere Überlebenszeit von 18,2 Tagen wiesen Studienteilnehmer mit einem MELD-Score von mehr als 21 Punkten auf, Patienten mit einem Punktwert von 21 Punkten oder weniger durchschnittlich 21,9 Tage (statistisch nicht signifikant, $p=0,074$). Im Gegensatz zum ursprünglichen MELD-Score mit einem Grenzwert von 21 Punkten konnten die MELD-Modifikationen iMELD, MESO und uMELD bei Beachtung der jeweiligen Schwellenwerte (iMELD 44,35 Punkte, MESO 7,33 Punkte und uMELD 4,76 Punkte) signifikant unterschiedliche mittlere Überlebenszeiten aufweisen (iMELD $\leq 44,35$ Punkte 24,0 Tage, $> 44,25$ Punkte 16,6 Tage, $p=0,004$; MESO $\leq 7,33$ Punkte 24,3 Tage, $> 7,33$ Punkte 15,5 Tage, $p=0,001$ und uMELD $\leq 4,76$ Punkte 22,7 Tage, $< 4,76$ Punkte 15,3 Punkte, $p<0,0001$).

Kaplan-Meier-Kurven der MELD-Modifikationen iMELD, MESO und uMELD

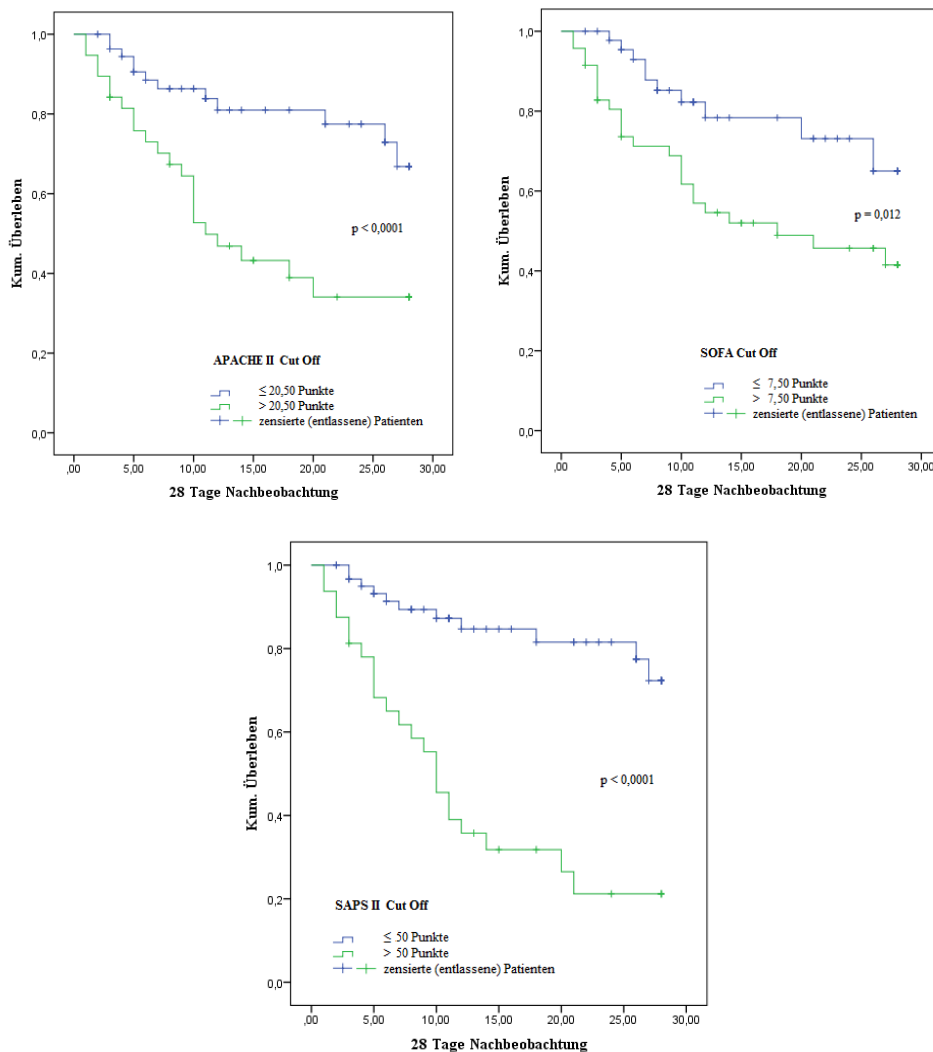


iMELD: integrated MELD, MESO: MELD score to serum sodium index, uMELD: updated MELD

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven der MELD-Modifikation iMELD, MESO und uMELD

Im Bereich der Intensivscores lieferten sowohl der APACHE II- und SAPS II-Score als auch der SOFA-Score anschauliche Ergebnisse. Betrug die geschätzte durchschnittliche Überlebenszeit bei Patienten mit einer Unterschreitung des entsprechenden Schwellenwertes (APACHE II 20,50 Punkte, SAPS II 50 Punkte und SOFA 7,50 Punkte) beim APACHE II-Score 23,5 Tage, beim SAPS II-Score 24,3 Tage und beim SOFA-Score 23,0 Tage, so verminderte sich diese bei einer Überschreitung deutlich (APACHE II 15,2 Tage, $p < 0,0001$; SAPS II 12,7 Tage, $p < 0,0001$ und SOFA 17,0 Tage, $p = 0,012$). So sind es beim SAPS II-Score immerhin ca. 12 Tage (größte errechnete Differenz aller geschätzten Überlebenszeiten), die die geschätzten Überlebenszeiten differieren, was kompromisslos verdeutlicht, dass sich die Prognose eines Patienten mit einem Scorewert von mehr als 50 Punkten merklich verschlechtert.

Kaplan-Meier-Kurven des APACHE II-, SAPS II und SOFA-Scores



APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven der Intensivscores APACHE II, SAPS II und SOFA

Folgende Tabelle gibt nochmals einen Überblick über die geschätzten Überlebenszeiten und stellt die Ergebnisse deren Unterschiedstestungen (Log-Rank-Test) dar.

Ergebnisse Kaplan-Meier-Verfahren und Log-Rank-Test

Variable	Variablen- definition	Überlebenszeit Mittelwert (Tage) (n)	Überlebenszeit 95% KI (Tage)	Log-Rank Chi ²	p-Wert
<u>Patientencharakteristika</u>					
Kreislaufversagen	nein	24,158 (58)	[21,933; 26,383]	20,693	<math>< 0,0001</math>
	ja	14,179 (36)	[10,724; 22,146]		
<u>Child Score und Modifikationen</u>					
Child Cut-Off	≤9,50 Punkte	24,285 (29)	[21,113; 27,456]	6,921	0,009

	>9,50 Punkte	16,901 (44)	[13,757; 20,045]		
AP-Child Cut-Off	≤9,50 Punkte	26,765 (24)	[24,842; 28,687]	8,447	0,004
	>9,50 Punkte	17,725 (41)	[14,327; 21,123]		
Kreatinin-Child I Cut-Off	≤10,50 Punkte	26,105 (24)	[23,900; 28,311]	8,694	0,003
	>10,50 Punkte	16,950 (48)	[13,837; 20,063]		
Leukozyten-Child Cut-Off	≤12,50 Punkte	23,397 (40)	[20,670; 26,125]	9,406	0,002
	>12,50 Punkte	15,332 (33)	[11,599; 19,065]		
Natrium-Child I Cut-Off	≤10,50 Punkte	23,707 (32)	[20,688; 26,725]	7,062	0,008
	>10,50 Punkte	16,366 (40)	[12,988; 19,733]		
<u>MELD Score und Modifikationen</u>					
iMELD Cut Off	≤44,35 Punkte	24,035 (46)	[21,548; 26,522]	8,417	0,004
	>44,35 Punkte	16,628 (44)	[13,359; 19,897]		
MELD-Kategorien	≤21 Punkte	21,893 (50)	[19,135; 24,651]	3,196	0,074
	>21 Punkte	18,247 (41)	[14,750; 21,743]		
MESO Cut-Off	≤7,33 Punkte	24,284 (34)	[21,428; 27,141]	11,518	0,001
	>7,33 Punkte	15,476 (38)	[12,135; 18,817]		
uMELD Cut Off	≤4,76 Punkte	22,673 (63)	[20,270; 25,076]	12,261	<0,0001
	>4,76 Punkte	15,281 (28)	[11,170; 19,392]		
<u>Intensivscores</u>					
APACHE II	≤20,50 Punkte	23,548 (56)	[21,145; 25,951]	12,379	<0,0001
	>20,50 Punkte	15,203 (38)	[11,766; 18,640]		
SAPS II	≤50 Punkte	24,290 (62)	[22,153; 26,426]	27,424	<0,0001
	>50 Punkte	12,707 (32)	[9,298; 16,116]		
SOFA	≤7,50 Punkte	23,044 (46)	[20,299; 25,789]	6,273	0,012
	>7,50 Punkte	17,047 (47)	[13,831; 20,263]		

APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, iMELD: integrated MELD, KI: Konfidenzintervall, MELD: Model of End Stage Liver Disease, MESO: MELD score to serum sodium index, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, uMELD: updated MELD

Tabelle 23: Überblick über die Ergebnisse des Kaplan-Meier-Verfahrens und des Log-Rank-Tests

3.2.2.4. Logistische Regressionen

Die Variablen, die aufgrund wertvoller Ergebnisse in den Unterschiedstests und den ROC-Analysen als mögliche Mortalitätsprädiktoren in der „SENSATION“-Studie aufgefallen waren, wurden zuletzt mittels uni- und multivariater Analyse in ihrer Eignung überprüft.

In der univariaten Analyse zeigten alle untersuchten Variablen außer das Bilirubin ein signifikantes Ergebnis und es konnte der Einfluss jeder einzelnen Variable auf die Mortalität errechnet werden.

Aus den Bereichen **Patientencharakteristika und Laborwerte** erwiesen sich die Alkalische Phosphatase-Kategorien ($p < 0,0001$), die CRP-Kategorien ($p = 0,011$), die GI-Blutung als Haupt- oder Nebendiagnose ($p = 0,011$) und das Kreislaufversagen ($p < 0,0001$) als Mortalitäts-

prädiktoren. So stieg das Mortalitätsrisiko mit einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase über 180U/l um 578,8%, bei einer CRP-Erhöhung über 29mg/l um 225,0% und beim Vorhandensein eines Kreislaufversagens um 860%. Hingegen sank das Risiko innerhalb des 28tägigen Nachbeobachtungszeitraumes zu sterben um 69,5%, wenn ein Patient aufgrund einer gastrointestinalen Blutung als Haupt- oder Nebendiagnose auf eine der teilnehmenden Intensivstationen aufgenommen wurde.

Aus dem Bereich der **Scores** konnten alle der untersuchten Scores in der univariaten Analyse als mögliche Mortalitätsprädiktoren überzeugen. Innerhalb von 28 Tagen nach Intensivaufnahme zu sterben war bei einem Anstieg des Child-Scores um einen Punkt 1,472mal wahrscheinlicher ($p=0,002$), nahm also um 47,2% zu, beim alkalischen Phosphatase-Child 1,429mal ($p=0,001$), beim CRP-Child 1,373mal ($p=0,002$), beim Kreatinin-Child I und II 1,370 ($p=0,001$) bzw. 1,311mal ($p=0,002$), beim Leukozyten-Child 1,385mal ($p=0,002$) und beim Natrium-Child I 1,357mal ($p=0,002$) wahrscheinlicher. Bei einer Erhöhung des MELD-Scores über 21 Punkte (MELD-Kategorien) stieg das Mortalitätsrisiko um 145,8% ($p=0,045$), bei der Zunahme des uMELD bzw. MESO um einen Punkt um 90,3% ($p=0,002$) bzw. 66,8% ($p=0,001$). Beim iMELD kam es bei der Zunahme des Scores um einen Punkt nur zu einer geringen Mortalitätszunahme von 7,9% ($p=0,001$). Die Intensivscores APACHE II, SAPS II und SOFA waren ebenfalls signifikant mit der 28-Tage-Mortalität verbunden. So war es bei einem Anstieg des APACHE II-Score ($p=0,001$) um einen Punkt 1,123mal wahrscheinlicher im Studienzeitraum zu versterben, beim SAPS II-Score 1,092mal ($p<0,0001$) und beim SOFA-Score 1,208mal ($p=0,001$).

Folgende Tabelle gibt nochmals einen Überblick über die Ergebnisse der univariaten logistischen Regression.

Mortalitätsprädiktoren – univariate Analyse						
Variable	β	SE	Wald	p-Wert	OR	95% KI
<u>Patientencharakteristika und Laborwerte</u>						
AP-Kategorien	1,915	0,542	12,463	<0,0001	6,788	[2,344; 19,656]
Bilirubin	0,031	0,023	1,826	0,177	1,032	[0,986; 1,080]
CRP-Kategorien	1,179	0,463	6,485	0,011	3,250	[1,312; 8,051]
GI-Blutung	-1,186	0,466	6,478	0,011	0,305	[0,123; 0,761]
Kreislaufversagen	2,262	0,496	20,809	<0,0001	9,600	[3,633; 25,369]
<u>Child und Modifikationen</u>						
AP-Child	0,357	0,111	10,277	0,001	1,429	[1,149; 1,777]
Child Punkte	0,386	0,124	9,784	0,002	1,472	[1,155; 1,875]

CRP-Child	0,317	0,105	9,157	0,002	1,373	[1,118; 1,686]
Kreatinin-Child I	0,314	0,099	10,091	0,001	1,370	[1,128; 1,663]
Kreatinin-Child II	0,271	0,087	9,725	0,002	1,311	[1,106; 1,554]
Leukozyten-Child	0,326	0,103	9,984	0,002	1,385	[1,132; 1,696]
Natrium-Child I	0,035	0,098	9,748	0,002	1,357	[1,120; 1,643]
<u>MELD und Modifikationen</u>						
iMELD	0,076	0,023	10,475	0,001	1,079	[1,030; 1,129]
MELD-Kategorien	0,899	0,449	4,004	0,045	2,458	[1,019; 5,932]
MESO	0,511	0,157	10,611	0,001	1,668	[1,226; 2,689]
uMELD	0,644	0,207	9,676	0,002	1,903	[1,269; 2,855]
<u>Intensivscores</u>						
APACHE II	0,116	0,036	10,468	0,001	1,123	[1,047; 1,205]
SAPS II	0,088	0,021	17,623	<0,0001	1,092	[1,048; 1,138]
SOFA	0,189	0,055	11,898	0,001	1,208	[1,085; 1,344]

β: Regressionskoeffizient B, APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, AP-Kategorien: Alkalische Phosphatase-Kategorien, GI-Blutung: gastrointestinale Blutung, iMELD: integrated MELD, KI: Konfidenzintervall, MELD: Model of End Stage Liver Disease, MESO: MELD score to serum sodium index, OR: Odds ratio, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SE: Standardfehler, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, uMELD: updated MELD

Tabelle 24: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression

Um nun abschließend beurteilen zu können, welche erhobenen Variablen in der „SENSATION“-Studie unabhängige Mortalitätsprädiktoren darstellen, also nicht nur als einzelner Faktor, sondern unter Beachtung mehrerer Variablen einen Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität besitzen, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt.

In einem ersten Modell wurden die jeweils wertvollsten Vertreter (unter Beachtung der Voraussetzungen (u.a. Korrelationen) und in Orientierung an die bisherigen Auswertungen und Ergebnisse) der Gruppen Child-Score und Modifikationen, MELD-Score und Modifikationen und Intensivscores gemeinsam überprüft. So wurden der Alkalischen Phosphatase-Child, der iMELD und der SAPS II-Score in diesem Modell beachtet. Es stellte sich nur der SAPS II-Score als unabhängiger Mortalitätsprädiktor ($p=0,034$) dar, während sich weder ein signifikanter Einfluss des Alkalischen Phosphatase-Childs noch des iMELDs nachweisen ließ. Dabei zeigte das adjustierte Odds Ratio des SAPS II-Scores mit 1,071 einen ähnlichen Wert wie das Odds Ratio in der univariaten Analyse (1,092). Insgesamt konnten 42,4% der Varianz durch dieses Modell aufgeklärt werden.

In einem zweiten Modell wurden wichtige klinische Merkmale, nämlich der Einfluss der Alkalischen Phosphatase-Kategorien, der CRP Kategorien, der gastrointestinalen Blutung und des Kreislaufversagens, in einer gemeinsamen Analyse berechnet. Die Alkalische Phosphatase-Kategorien ($p=0,012$) und das Kreislaufversagen ($p=0,001$) wiesen dabei einen unabhängigen

gen Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität auf. So war es bei einem Anstieg der Alkalischen Phosphatase über 180U/l 5,344mal und bei dem Vorliegen eines Kreislaufversagens 8,184mal wahrscheinlicher innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes von 28 Tagen zu versterben. Insgesamt konnten 43,6% der Varianz durch dieses Modell aufgeklärt werden.

In einem dritten Modell wurden alle Variablen beachtet, für die in der bisherigen multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität eruiert werden konnte. So wurden der SAPS II-Score, die Alkalische Phosphatase-Kategorien und das Kreislaufversagen in einem gemeinsamen Modell überprüft. Sowohl der SAPS II-Score ($p=0,009$), als auch die Alkalische Phosphatase-Kategorien ($p=0,012$) fielen durch signifikante Ergebnisse auf. So stieg das Mortalitätsrisiko bei einem Anstieg des alkalischen Phosphatase über 180U/l um 402,9% und bei einer Erhöhung des SAPS II-Scores um einen Punkt um 7,3%. Insgesamt konnten 46,6% der Varianz durch dieses dritte Modell aufgeklärt werden.

Folgende Tabelle stellt nochmals eine Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse dar:

Mortalitätsprädiktoren – multivariate Analyse							
Variable	β	SE	Wald	p-Wert	OR	95% KI	Nagelkerkes R^2
<u>Modell 1: wichtige Scores</u>							0,424
AP-Child	0,181	0,149	1,473	0,225	1,199	[0,895; 1,607]	
iMELD	0,022	0,35	0,391	0,532	1,022	[0,954; 1,096]	
SAPS II	0,069	0,033	4,488	0,034	1,071	[1,005; 1,142]	
<u>Modell 2: klinische Merkmale</u>							0,436
AP-Kategorien	1,676	0,667	6,313	0,012	5,344	[1,446; 19,751]	
CRP-Kategorien	0,183	0,670	0,075	0,784	1,201	[0,323; 4,461]	
GI-Blutung	-0,609	0,713	0,728	0,394	0,544	[0,134; 2,202]	
Kreislaufversagen	2,102	0,649	10,481	0,001	8,184	[2,292; 29,223]	
Variable	β	SE	Wald	p-Wert	OR	95% KI	Nagelkerkes R^2
<u>Modell 3: Mortalitätsprädiktoren</u>							0,466
AP-Kategorien	1,615	0,644	6,298	0,012	5,029	[1,424; 17,757]	
Kreislaufversagen	1,091	0,631	2,991	0,084	2,977	[0,865; 10,249]	
SAPS II	0,070	0,027	6,924	0,009	1,073	[1,018; 1,130]	

β : Regressionskoeffizient B, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, AP-Kategorien: Alkalische Phosphatase-Kategorien, GI-Blutung: gastrointestinale Blutung, iMELD: integrated MELD, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds ratio, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SE: Standardfehler

Tabelle 25: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

So stellen in der „SENSATION-Studie“ die Alkalische Phosphatase-Kategorien und der SAPS II-Score die besten Prädiktoren dar, um die 28-Tage-Mortalität von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD hervorsagen zu können.

Mortalitätsprädiktoren in der SENSATION-Studie		
Patientencharakteristika	Laborwerte	Scores
<u>Patientenmerkmale</u>	Hb (g/dl)	Child
Alter (Jahre)	Hämatokrit (%), Hkt-Kategorien	AP-Child
BMI (kg/m ²)	MCV (fl)	CRP-Child
BMI-Kategorien	MCH (pg)	Hkt-Child
Geschlecht	Thrombozyten (G/l)	Kreatinin-Child I
	Thrombozyten-Kategorien	Kreatinin-Child II
<u>Komplikationen</u>	Leukozyten (G/l)	Kreatinin-Child III
GI-Blutung	Leukozyten-Kategorien	Leukozyten-Child
HE	CRP (mg/l)	MAD-Child
HE- Grad (I-IV)	CRP-Kategorien	Natrium-Child I
Klinikaufenthalt Stadt/ Umland	Quick (%)	Natrium-Child II
	INR	pH-Child
<u>Weitere klinische Merkmale</u>	pTT (sec.)	Th-Child
Herzfrequenz (/min)	Kreatinin (mg/dl)	MELD
Kreislaufversagen	Kreatinin-Kategorien	MELD-Kategorien
MAD (mmHg)	Harnstoff (mg/dl), Harnstoff-N (mg/dl)	iMELD
MAD-Kategorien	Glukose (mg/dl)	MELD_Na
systol. Blutdruck	Alk. Phosphatase (U/l)	MELDNa
	AP-Kategorien	MESO
<u>Therapie</u>	γ-GT (U/l)	UK-MELD
Katecholamingabe	Bilirubin (mg/dl)	uMELD
Invasive Beatmung	GOT (U/l)	SAPS II
	GPT (U/l)	APACHE II
	Ammoniak (µg/dl)	SOFA
	Albumin (g/dl)	
	Kalium (mmol/l)	
	Natrium (mmol/l)	
	Natrium-Kategorien I	
	Natrium-Kategorien II	
	Bicarbonat (mmol/l)	
	pH, pH-Kategorien	

APACHE II: Akute Physiology And Chronic Health, AP-Kategorien: Alkalische Phosphatase-Kategorien, AP-Child: Alkalische Phosphatase-Child, BMI: Body Mass Index, BMI-Kategorien: Body Mass Index-Kategorien, GI-Blutung: gastrointestinale Blutung, Hb: Hämoglobin, HE hepatische Enzephalopathie, HE-Grad: hepatische Enzephalopathie-Grad, Hkt-Kategorien: Hämatokrit-Kategorien, Hkt-Child: Hämatokrit-Child, MAD: mittlerer arterieller Druck, MAD-Kategorien: mittlerer arterieller Druck-Kategorien, MAD-Child: mittlerer arterieller Druck-Child, MELD: Model of End Stage Liver Disease, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; die signifikanten Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse sind lila, der multivariaten rot (unabhängige Mortalitätsprädiktoren) dargestellt

Tabelle 26: Mortalitätsprädiktoren in der „SENSATION“-Studie

4. DISKUSSION

4.1. *Epidemiologische Daten*

In der vorliegenden Studie „SENSATION“ konnten umfassende deskriptive Daten (siehe Kapitel 3.1.) zur Leberzirrhose und deren intensivpflichtigen Komplikationen erhoben werden. Einige interessante Aspekte werden im Folgenden diskutiert.

4.1.1. Studienkollektiv

An der „SENSATION“-Studie nahmen 95 Personen (63,2% Männer und 36,8% Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von $61,5 \pm 13,1$ Jahren teil. Alle Studienteilnehmer wurden aufgrund mindestens einer Komplikation ihrer Leberzirrhose mindestens einen Tag auf einer Intensivstation behandelt.

Die relativ aufwendige Patientenrekrutierung an 30 unterschiedlich großen Kliniken des Großraum München ermöglichte es, in die „SENSATION“-Studie eine für diese Erkrankung (dekompensierte Leberzirrhose) repräsentative Patientenpopulation aufzunehmen, was auch die mit anderen Studien vergleichbare Alters- und Geschlechtsverteilung verdeutlicht (z.B. [82; 84]). Dabei wies das Patientenkollektiv eine hohe Anzahl an schwer erkrankten Patienten auf, so lag ein Child C Stadium in 52,6% und ein MELD-Score von mehr als 21 Punkten in 43,2% der Fälle vor. 70,2% erreichten einen SAPS-Score von mehr als 34 Punkten, 40,4% einen APACHE II-Score von mehr als 20 Punkten und 29% einen SOFA-Score von mehr als 10 Punkten.

4.1.2. Patientencharakteristika und Laborwerte

Die Studienteilnehmer zeigten einen durchschnittlichen BMI von $26,8 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$, 31% waren übergewichtig (BMI 25-30 kg/m^2) und 29,3% fettleibig (BMI > 30 kg/m^2). Interessanterweise konnten mehrere Studien belegen, dass mit steigendem BMI sowohl die Gefahr einer Dekompensation [19] als auch die Mortalität [3] steigt. Fraglich bleibt jedoch, ob die hier erhobenen BMI-Werten tatsächlich das Gewicht und den Fettanteil der Patienten repräsentieren oder durch den bei 25,3% der Patienten vorliegenden Aszites verzerrt werden. Zudem konnte der BMI in der vorliegenden Studie weder als kontinuierliche noch als kategoriale Variable (Normal-, Übergewicht, Fettleibigkeit) als möglicher Mortalitätsprädiktor überzeugen (siehe Kapitel 4.2.2.).

Im Bereich der Laborwerte fielen einige Veränderungen auf, die pathogenetisch auf die zugrundeliegende chronische Lebererkrankung und deren systemischen Folgen zurückgeführt werden können. So zeigten 77,7% der Studienteilnehmer erniedrigte Hämoglobinwerte. Ursa-

chen hierfür könnten die bei 44,2% der Patienten als Haupt- oder Nebendiagnose vorliegende gastrointestinale Blutung, der bei Vorliegen eines portalen Hypertonus häufige Hypersplenismus und bei äthyltoxischer Leberzirrhose der toxische Alkoholeffekt sein [73].

Eine Thrombozytopenie, die aufgrund erhöhter Sequestrationsraten bei Splenomegalie, einer verminderten Thrombopoetinsynthese und einer immun- und nicht immunbedingten Thrombozytendestruktion [27; 68] bei Leberzirrhosepatienten häufig auftritt [68], lag in der „SENSATION“-Studie bei 70,2% der Studienteilnehmer vor. Kujovich et al. [68] erklärten, dass stark erniedrigte Thrombozytenzahlen und eine deshalb erhöhte Blutungsgefahr bei Leberzirrhosepatienten jedoch selten sind, was die Ergebnisse des vorliegenden Studienkollektivs bestätigen konnten, so wiesen nur 13,8% weniger als 50G/L Thrombozyten auf.

Die innerhalb der „SENSATION“-Studie erhobenen Veränderungen der Gerinnungsparameter (78,8% zeigten einen erniedrigten Quick-Wert und 91,5% erhöhte INR-Messwerte) verdeutlichen die bei einer Leberzirrhose abnehmende Syntheseleistung von Gerinnungsfaktoren und den zudem häufig bestehenden Vitamin K Mangel [27; 68]. Auch die erhobenen Leberwerte, die im untersuchten Patientenkollektiv sehr häufig erhöht waren (bei 89,0% γ GT, bei 98,9% GOT, bei 76,4% GPT, bei 87,1% Bilirubin und bei 28% Alkalische Phosphatase), sind dabei typische Anzeichen der zugrundeliegenden Lebererkrankung [73].

40,4% der Studienteilnehmer zeigten eine Hyponatriämie, davon 14,7% mit Serumnatriumwerten von weniger als 126mmol/l. Bei einer Leberzirrhose kommt es durch den entstehenden portalen Hypertonus zu einer Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und dem dadurch abnehmenden vaskulären Widerstand zu einer Aktivierung mehrerer gegensteuernder Mechanismen, so auch zu einer Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (ADH) (siehe Kapitel 1.3.3.4.) [41; 44; 76]. Diese vermehrte ADH-Ausschüttung verursacht bei mindestens einem Drittel der Leberzirrhosepatienten eine messbare Dilutionshyponatriämie [44] und kann auch im vorliegenden Patientenkollektiv diese Laborauffälligkeit erklären.

4.1.3. Diagnostik und Ursachen der Leberzirrhose

Eine nähere Untersuchung der Ursachen der Leberzirrhose konnte in 72,6% der Fälle eine alkoholtoxische Leberzirrhose (der Alkohol stellte in weiteren 3,2% einen Kofaktor dar), in 11,6% eine Hepatitis (6,3% Hepatitis B, 5,3% Hepatitis C), in 9,5% eine kryptogene Ursache und in je 1,1% der Fälle eine autoimmune bzw. medikamentöse Ursache und eine nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) zeigen. In den westlichen Industriestaaten stellt der Alkoholmissbrauch die häufigste Ursache der Leberzirrhose und ihrer Folgen dar und ist – wie auch in der vorliegenden Studie - in mindestens 46-75% der Fälle für eine ESLD verantwortlich [29; 34; 107]. Dabei wiesen in der „SENSATION“-Studie 63,3% der Patienten einen über

der täglichen Risikomenge von Frauen (20g) und 53,3% einen über der täglichen Risikomenge von Männern (40g) liegenden täglichen Alkoholkonsum auf. Bemerkenswert ist der in der vorliegenden Studie höhere Anteil an Hepatitis B im Vergleich zu Hepatitis C verursachten Leberzirrhosen und der mit 9,5% relativ - wenn auch nicht ungewöhnlich [2; 10; 32; 84; 110] - hohe Anteil an kryptogenen Ursachen. D'Amico et al. [34] fanden in ihrer Übersichtsarbeit über 118 Studien, dass durchschnittlich bis zu 35% der Leberzirrhosepatienten als Ursache eine Hepatitis C und 11% eine Hepatitis B aufweisen, so dass die in der „SENSATION“-Studie erhobenen Daten wohl am ehesten aufgrund der geringeren Anzahl an Studienteilnehmern verzerrt werden. Der mit 9,5% erhobene Anteil an kryptogenen Ursachen könnte teilweise auf eine falsche Zuordnung von NASH-Patienten in diese Genesekategorie zurückzuführen sein, da deren Diagnosestellung bei fortschreitender Zirrhoseentwicklung und der deshalb zunehmenden katabolen Stoffwechsellage durch das Verschwinden histologischer Zeichen der Steatohepatitis häufig nicht mehr gelingt [73].

Die Diagnosestellung der Leberzirrhose lag in 38,2% weniger als ein Jahr, in 11,8% 1-2 Jahre, in 20,6% 2-5 Jahre, in 11,8% 5-10 Jahre und in 17,6% mehr als 10 Jahre zurück, wobei bei 16% der Patienten eine Biopsie, bei 20,4% ein CT, bei 80% die Sonographie und bei 38% klinische Anzeichen eine Diagnosestellung ermöglichten. Diese Angaben zum Erstdiagnosezeitpunkt verdeutlichen den sehr unterschiedlichen Verlauf der Leberzirrhose, der bei kompensierter Erkrankung über Jahre relativ stabil verlaufen kann (eine erste Komplikation der Erkrankung tritt erst nach mehr als 5 Jahren auf), besonders bei der alkoholbedingten Leberzirrhose und/oder mangelnder Therapie der Ursachen (z.B. fortgesetzter Alkoholkonsum) jedoch relativ schnell zur Dekompensation der Erkrankung führen kann [45; 96]. Der diagnostische Goldstandard der Leberbiopsie wurde in der vorliegenden Studie nur in 16% der Fälle angewendet, deutlich häufiger konnte eine Sonographie (80%) oder klinische Anzeichen (38%) die entscheidenden Hinweise auf die Leberzirrhose liefern. So unterstreichen diese Ergebnisse die diagnostische Aussagekraft der körperlichen Untersuchung und der kostengünstigen Sonographie, so dass es zur Diagnosestellung einer Leberzirrhose nicht immer einer invasiveren und aufwendigeren Diagnostik mittels Biopsie oder Computertomographie bedarf.

4.1.4. Intensivpflichtige Komplikationen der Leberzirrhose

In der „SENSATION“-Studie lagen als Haupt-oder Nebendiagnose der Patienten in 44,2% der Fälle eine gastrointestinale Blutung (GI-Blutung), in 25,3% ein Aszites, in 21,1% eine hepatische Enzephalopathie, in 20% eine Sepsis, in 16,8% ein hepatorenales Syndrom, in 9,5% eine spontan bakterielle Peritonitis, in 6,3% ein akut bzw. akut auf chronischem Leber-

versagen und in keinem der Fälle ein hepatopulmonales Syndrom vor. Studien, die ebenfalls nur Intensivpatienten in ihre Betrachtungen miteinbezogen haben, kamen hierbei auf ähnliche Häufigkeitsangaben der einzelnen Komplikationen einer ESLD [2; 70; 82; 99]. Lediglich bei den Angaben zur Häufigkeit der hepatischen Enzephalopathie bestehen relativ große Unterschiede, so lagen diese bei Aggarwal et al. [2] und Levesque et al. [70] bei um die 12%, bei Shawcross et al. [99] bei 18%, bei „SENSATION“ bei 21,1% und bei Ölmez et al. [82] sogar bei 60,2%. Dies kann an der z.T. gerade in frühen Stadien der hepatischen Enzephalopathie relativ subjektiven und nicht immer einfachen Diagnosestellung dieser Komplikation liegen und deshalb gerade im intensivmedizinischen Bereich und unter dem Einfluss weiterer Faktoren (z.B. Sedativa, Alkohol) dazu führen, dass deren Häufigkeit über- oder unterschätzt wird. Als symptomatische und/oder therapeutische Maßnahmen kamen neben der komplikations-spezifischen Versorgung (siehe Kapitel 3.1.3.) folgende Maßnahmen zur Anwendung: 42,1% der Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD wurden durchschnittlich $11,5 \pm 14,7$ Tage invasiv beatmet und 51,6% mussten im Mittel 9 ± 13 Tage mit Katecholaminen behandelt werden. 6,3% der Studienteilnehmer wurden während des stationären Aufenthalts für eine Lebertransplantation gelistet, bei 2 Patienten (2,1%) konnte diese noch während des Klinikaufenthalts durchgeführt werden. Diese Angaben zeigen, dass es sich bei den Komplikationen einer Leberzirrhose um potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen handelt, die ohne unterstützende, intensivmedizinische Therapie mit einer noch höheren Mortalität verbunden wären. Die Transplantation, die die einzig kurative Therapie dieser Komplikationen darstellt [10], kann aufgrund verschiedener Gründe (u.a. Organmangel, Komorbidität der Patienten, keine sechsmonatige Alkoholkarenz bei äthyltoxischer Leberzirrhose) nur selten durchgeführt werden, so bei vergleichbaren Studien in 1,3 [58] -7% [107] (SENSATION 2,1%) und in Studien mit Wartelistenpatienten in um die 30% [20; 21; 110] der Fälle.

4.2. *Das Outcome von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD*

4.2.1. 28-Tage-Mortalität

In der „SENSATION“-Studie wurde eine 28-Tage-Mortalität von 35,8% erhoben. Eine vergleichbare Gesamtmortalitätsrate von 36% konnte die von D`Amico et al. [34] erstellte Übersichtsarbeit über 118 Studien ermitteln, die jedoch Patienten mit kompensierten und dekom-pensierten Erkrankungsstadium in ihre Betrachtungen miteinbezog. Durch unterschiedlich zusammengesetzte Patientenkollektive und unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiträume sind die Mortalitätsraten der einzelnen Studien nur schwer vergleichbar. So konnten Ölmez et al. [82] eine Mortalität von 41,8% erheben, beachteten dabei jedoch auch Intensivpatienten

mit kompensierter Leberzirrhose, Arabi et al. [10] von 73,6%, jedoch wiesen nur 2% der eingeschlossenen Patienten eine äthyltoxische Leberzirrhose auf und Garg et al. [43] von 50% (30-Tage-Mortalität), untersuchten jedoch nur Patienten mit akut auf chronischem Leberversagen. Am ehesten mit der vorliegenden Studie vergleichbare Studienbedingungen wiesen dabei die Arbeiten von Aggarwal et al. [2] und Levesque et al. [70] auf, die eine Mortalitätsrate auf Intensiv von 36,6% bzw. 34,7% erheben konnten und somit zu einer ähnlichen Prognose für Patienten von intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD kamen.

4.2.2. Mortalitätsprädiktoren

In der vorliegenden Studie wurden einige Variablen aus den Kategorien Patientencharakteristika, Laborwerte und Scores in ihrer Eignung als Mortalitätsprädiktoren untersucht (vgl. Kapitel 3.2.2.). Die wichtigsten Ergebnisse dieser statistischen Auswertung sollen im Folgenden diskutiert werden. Grundsätzlich problematisch hierbei ist die Tatsache, dass viele Studien der letzten Jahre den Begriff Mortalitätsprädiktor sehr unterschiedlich verwenden. Einige definieren eine Variable als Mortalitätsprädiktor, wenn diese signifikant zwischen den in der Studie verstorbenen und überlebenden Patienten unterscheiden kann (signifikantes Ergebnis im Unterschiedstest, z.B. [7]), andere, wenn diese Variable zusätzlich gute Ergebnisse in den ROC-Analysen liefert und somit eine hohe prognostische Vorhersagegüte der Mortalität besitzt (z.B. [82; 110]). Am häufigsten werden nur die signifikanten Ergebnisse der uni- und multivariaten Regressionsanalyse als Mortalitätsprädiktoren (z.B. [10; 43; 45; 70; 75; 117]) bezeichnet, so auch in der vorliegenden Arbeit, wobei die univariate Analyse den Einfluss einer einzelnen Variable, die multivariate logistische Regression den Einfluss mehrerer Variablen auf die 28-Tage-Mortalität untersucht. Ein weiteres Problem beim Vergleich mit der aktuellen Literatur stellen die schon angesprochenen unterschiedlich zusammengesetzten Patientenkollektive der Studien dar, auf die im Folgenden - soweit nötig - hingewiesen wird.

Zunächst sollen in den Kapiteln 4.2.2.1.- 4.2.2.3. die interessanten Ergebnisse der Unterschiedstest, ROC-Analysen und der univariaten logistischen Regression diskutiert werden, da diese statistischen Verfahren es ermöglichen, die Eignung der unterschiedlichen Variablen als Mortalitätsprädiktoren zu überprüfen. Im Folgenden (Kapitel 4.2.2.4.) sollen die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression und somit die in der „SENSATION“-Studie erhaltenen unabhängigen Mortalitätsprädiktoren genauer betrachtet werden.

4.2.2.1. Patientencharakteristika

Aus dem Bereich der Patientencharakteristika unterschieden sich die nach 28 Tagen verstorbenen von den überlebenden Patienten in der Häufigkeit einer gastrointestinalen Blutung, so

war diese - wie auch in der Studie von Shawcross et al. [99] - bei den überlebenden Studienteilnehmern signifikant häufiger ($p=0,011$, moderater Effekt). In der „SENSATION“-Studie reduzierte das Vorliegen einer GI-Blutung das Mortalitätsrisiko um 69,5%. Obwohl die Varizenblutung eine immer noch gefährliche Komplikation der Leberzirrhose darstellt, ist deren Mortalität durch verbesserte Therapie- und Präventionsmöglichkeiten in den letzten Jahren gesunken [29; 79] und konnte auch in der vorliegenden Studie nicht als häufige Mortalitätsursache identifiziert werden.

Anders das Kreislaufversagen, das mit 70,6% signifikant häufiger in der Gruppe der Verstorbenen als bei den Überlebenden (20,%) diagnostiziert werden konnte ($p<0,00001$, großer Effekt) und in der univariaten Analyse signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert war ($p<0,00001$). Das Vorliegen eines Kreislaufversagens beeinflusst die Prognose von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer Leberzirrhose, so zeigte sich bei Patienten mit einem vorliegenden Kreislaufversagen eine signifikant kürzere, geschätzte mittlere Überlebenszeit von 14,2 Tagen, im Gegensatz zu 24,2 Tagen ohne Kreislaufversagen (wobei entlassene Patienten in dieser Betrachtung nicht beachtet wurden) und ein um 9,6fach erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Hingegen der Ergebnisse von Jalan et al. [56], Ölmez et al. [82], Arabi et al. [10], Garg et al. [43] und Levesque et al. [70] konnten in der vorliegenden Studie weder die bei 51,6% vorliegende Katecholaminpflicht noch die bei 42,1% durchgeführte invasive Beatmung einen statistisch messbaren Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität bewirken und es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse in den durchgeführten Unterschiedstests und Regressionsanalysen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in der vorliegenden Studie das Kreislaufversagen und die GI-Blutung einen signifikanten Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen ihrer ESLD aufweisen (Ergebnisse der multivariaten Analyse siehe Kapitel 4.2.2.4.).

4.2.2.2. Laborwerte

Aus dem Bereich der Laborwerte gelang es dem CRP, sowohl als kontinuierliche als auch als kategoriale Variable ($\leq 29 / > 29\text{mg/l}$), zwischen den nach 28 Tagen verstorbenen und überlebenden Patienten zu differenzieren (CRP $p=0,004$ bzw. CRP-Kategorien $p=0,013$) und es konnte in der ROC-Analyse mit einer guten prognostischen Vorhersagekraft überzeugen (AUC 0,682). Das CRP als Hinweis auf eine Infektion oder auch auf die bei einer Leberzirrhose bestehende, systemische inflammatorische Reaktion [86] wurde bereits in früheren Studien als möglicher Mortalitätsprädiktor untersucht. Cervoni et al. [28] errechneten dabei in der von ihnen durchgeführten ROC-Analyse einen optimalen Schwellenwert von 29mg/l

(AUC 0,63) und konnten zeigen, dass ein über 29mg/l erhöhtes CRP einen unabhängigen Mortalitätsprädiktor darstellt. Orientierend an diesen Ergebnissen wurde auch in der vorliegenden Arbeit der Wert der CRP-Kategorien ($\leq 29 / > 29$ mg/l) in der logistischen Regression überprüft und konnte hier zumindest in der univariaten Analyse die Ergebnisse von Cervoni et al. bestätigen (signifikantes Ergebnis, $p=0,011$). So führte das Vorliegen eines CRP-Spiegels von mehr als 29mg/l bei Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD in der vorliegenden Studie zu einem 3,3fach erhöhten Mortalitätsrisiko.

Obwohl die Gerinnungsparameter Quick, INR und pTT sehr gut zwischen den Überlebenden und Verstorbenen differenzieren konnten (Quick: $p=0,002$, großer Unterschied; INR: $p=0,005$, moderater Effekt und pTT: $p=0,008$, moderater Effekt), besaßen sie in der „SENSATION“-Studie „nur“ eine gute prognostische Vorhersagegüte (AUCs 0,681, 0,675 und 0,667) und wurden deshalb in der weiteren statistischen Auswertung nicht beachtet (um Redundanz zu vermeiden, wurden nur Variablen mit AUCs $> 0,7$ in der weiteren Auswertung beachtet). Im Gegensatz zu einigen Studien, die den Quick [34; 45; 62] und den INR [43; 56; 75; 76; 117] in der multivariaten Regressionsanalyse als unabhängige Mortalitätsprädiktoren bei Leberzirrhosepatienten identifizieren konnten, können zu diesen in der vorliegenden Arbeit keine weiteren Aussagen gemacht werden.

Die nach 28 Tagen verstorbenen Patienten wiesen einen signifikant höheren durchschnittlichen Alkalische Phosphatase-Wert (183U/l) als überlebenden Studienteilnehmer (115U/l) auf ($p=0,005$, moderater Effekt) und ein über den Normalbereich von 180U/l erhöhter Alkalische Phosphatase-Wert (AP-Kategorien) war mit einem 6,8fach erhöhten Mortalitätsrisiko signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert ($p<0,00001$). Die Alkalische Phosphatase konnte auch in den Arbeiten von Gines et al. [45] und Albers et al. [4] in der univariaten Analyse als Mortalitätsprädiktor überzeugen, wobei jedoch Gines et al. nur und Albers et al. auch kompensierte Leberzirrhosepatienten in ihre Betrachtungen miteinbezogen.

Das Bilirubin konnte entgegen einiger Studien [4; 6; 34; 38; 45; 56; 70; 75; 76; 84; 91; 99; 107; 110; 117] nicht als idealer Mortalitätsprädiktor identifiziert werden. Zwar wies es signifikante Ergebnisse im Unterschiedstest auf, konnte also gut zwischen den nach 28 Tagen verstorbenen und überlebenden Patienten differenzieren ($p=0,001$, moderater bis großer Effekt) und zeigte mit einer AUC von 0,708 eine sehr gute prognostische Vorhersagegüte, konnte jedoch in der logistischen Regression keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität vorweisen. So auch das Natrium, das im Gegensatz zu einigen Studien [32; 34; 38; 43; 54; 57; 63; 70; 74; 76; 91; 99] weder als kontinuierliche noch als kategoriale Variable als Mortalitätsprädiktor überzeugen konnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in der vorliegenden Studie sowohl ein CRP über 29mg/l als auch eine Alkalische Phosphatase über 180U/l als Einzelfaktoren signifikant mit der 28-Tage-Mortalität von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD assoziiert sind (Ergebnisse der multivariaten Analyse siehe Kapitel 4.2.2.4.).

4.2.2.3. Scores und Scoremodifikationen

Neben den bereits aufgeführten Patientencharakteristika und Laborwerten wurden in der „SENSATION“-Studie zudem wichtige bekannte Scores (Child-Pugh, MELD, SAPS II, APACHE II und SOFA) und Score-Modifikationen als mögliche Mortalitätsprädiktoren untersucht.

Der Child-Pugh Score [31; 88] ist eine weltweit genutzte, kostengünstige und einfache Möglichkeit, die Prognose von Leberzirrhosepatienten abzuschätzen [55]. In vielen Studien konnte er bereits als wertvoller Mortalitätsprädiktor überzeugen [4; 6; 29; 34; 38; 43; 53; 56; 70; 75; 76; 82; 84; 99; 107; 110]. So auch in der vorliegenden Arbeit, in der es dem Child-Pugh Score sehr gut gelang, zwischen der Gruppe der nach 28 Tagen verstorbenen Patienten (mittlerer Child-Pugh Punktwert $11,3 \pm 2$) und den überlebenden Studienteilnehmern (mittlerer Child-Pugh Punktwert $9,4 \pm 2,4$) zu differenzieren ($p=0,001$, großer Effekt). Seine prognostische Vorhersagegüte lag mit einer AUC von 0,725 in einem mit den Studien von Ölmez et al. (AUC 0,72, allerdings wurden in dieser Studie kompensierte und dekompenzierte Leberzirrhosepatienten beachtet) [82], Wiesner et al. (AUC 0,76, allerdings wurden in dieser Studie nur Wartelistenpatienten beachtet) [110], Papatheodoridis (AUC 0,73, allerdings keine Intensivpatienten) [84] und Levesque et al. (AUC 0,79) [70] vergleichbaren Bereich. In der univariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich eine Risikozunahme von 47,2% bei Zunahme des Child-Pugh Scores von einem Punkt und eine signifikante Assoziation mit der 28-Tage-Mortalität ($p=0,002$).

Um diese Ergebnisse und damit die prognostische Aussagekraft des Child-Pugh Score eventuell noch verbessern zu können, wurden einige Child-Modifikationen vorgenommen. Zum einen sollten hier die beiden in der Literatur bereits bekannten Child-Modifikationen Kreatinin-Child nach Angermayr et al [8] (Informationen aus [84]), im Weiteren als Kreatinin-Child II bezeichnet, und nach Papatheodoridis et al. [84], im Weiteren als Kreatinin-Child III bezeichnet, beachtet werden und zum anderen eigene Modifikationen vorgenommen werden. Basierend auf der aktuellen Literatur zu möglichen Mortalitätsprädiktoren und den pathophysiologischen Zusammenhängen der Leberzirrhose wurden so folgende Child-Modifikationen errechnet und untersucht:

Child-Modifikationen		
Bezeichnung und Berechnung	Hypothese, warum diese Modifikation den CPS verbessern könnte	Ergebnisse in „SENSATION“
AP-Child AP \leq 180U/l + 0 Punkte, > 180U/l + 3 Punkte	Wie auch die Studien von Gines et al, Albers et al und Keiding et al. [4; 45; 62], die die AP als Mortalitätsprädiktor identifizieren konnten, erbrachten die Ergebnisse der „SENSATION“-Studie, dass ein über den Normalbereich von 180U/l erhöhter AP-Wert einen prognostischen Einfluss auf die Mortalität hat (uni- und multivariate Analyse)	signifikant im Unterschiedstest (p<0,0001) bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,771) in der univariaten logistischen Regression (p=0,001, OR=1,429) signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert
CRP-Child CRP \leq 29mg/l + 0 Punkte, > 29mg/l + 3 Punkte	Orientierend an der Studie von Cervoni et al. [28] konnte in der „SENSATION“-Studie festgestellt werden, dass das Vorliegen eines CRP-Spiegels von mehr als 29mg/l bei Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD zu einem 3,3fach erhöhten Mortalitätsrisiko führt und damit einen signifikanten Einfluss auf die Prognose einer ESLD besitzt	signifikant im Unterschiedstest (p<0,0001) bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,729) in der univariaten logistischen Regression (p=0,002, OR=1,373) signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert
Hämatokrit-Child Hkt > 37% + 0 Punkte, \leq 37% + 3 Punkte	Bei einer Leberzirrhose kommt es durch den entstehenden portalen Hypertonus zu einer Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und dem dadurch abnehmenden vaskulären Widerstand zu einer Aktivierung mehrerer gegensteuernder Mechanismen (u.a. RAAS, ADH). Eine Wasserretention und ein damit verminderter Hämatokrit stellen die Folgen dieser Veränderungen dar.	signifikant im Unterschiedstest (p=0,015) keine bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,667)
Kreatinin-Child I Kreatinin \leq 1,3mg/dl + 0 Punkte, > 1,3mg/dl + 3 Punkte	Das Kreatinin wurde bereits in mehreren Studien als Mortalitätsprädiktor bestätigt [6; 29; 32; 43; 56; 62; 67; 70; 75; 76; 84; 91; 99; 107; 110], zudem Bestandteil des MELD-Scores	signifikant im Unterschiedstest (p<0,0001) bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,729) in der univariaten logistischen Regression (p=0,001, OR=1,370) signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert
Kreatinin-Child II Kreatinin \leq 1,3mg/dl + 0 Punkte, > 1,3mg/dl + 4 Punkte	nach Angermayr [8] (Informationen aus [84])	signifikant im Unterschiedstest (p=0,001) bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,728) in der univariaten logistischen Regression (p=0,002, OR=1,311) signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert
Kreatinin-Child III Kreatinin < 1,3mg/dl + 0 Punkte, 1,3-1,8mg/dl + 2 Punkte, > 1,8mg/dl + 4 Punkte	nach Papatheodoridis [84]	signifikant im Unterschiedstest (p=0,001) keine bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,721)

Bezeichnung und Berechnung	Hypothese, warum diese Modifikation den CPS verbessern könnte	Ergebnisse in „SENSATION“
Leukozyten-Child Leukozyten $\leq 9G/l + 0$ Punkte, $> 9G/l + 3$ Punkte	Die Leukozyten als Hinweis auf eine Infektion oder auch auf die bei einer Leberzirrhose bestehende, systemische inflammatorische Reaktion wurden bereits in früheren Studien als möglicher Mortalitätsprädiktor identifiziert (nur univariate Analyse) [6; 32; 43]	signifikant im Unterschiedstest ($p < 0,0001$) bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,733) in der univariaten logistischen Regression ($p = 0,002$, OR=1,385) signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert
MAD-Child MAD $\geq 60\text{mmHg} + 0$ Punkte, $< 60\text{mmHg} + 3$ Punkte	In den Studien von Arabi et al. und Cooper et al. fiel die Hypotension ([10]: uni- und multivariate Analyse, [32]: univariate Analyse) und in der Studie von Amitrano et al. der MAD ([6]: univariate Analyse) als Mortalitätsprädiktoren auf. So könnte der mittlere arterielle Druck als Vertreter der Vitalparameter zumindest im intensivmedizinischen Bereich Einfluss auf die Prognose von Patienten mit ESLD haben	signifikant im Unterschiedstest ($p = 0,003$) keine bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,717)
Natrium-Child I Natrium $\geq 134 + 0$ Punkte, $< 134\text{mmol/l} + 3$ Punkte	Die Hyponatriämie stellt bei Leberzirrhosepatienten einen negativen Prognosefaktor dar, so konnten einige Studien der letzten Jahre die hohe Vorhersagegüte [54; 91] und den prognostischen Aussagewert des Serumnatriums (z.B. [34; 43; 57; 63; 74; 76; 91]) belegen.	signifikant im Unterschiedstest ($p = 0,001$) bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,728) in der univariaten logistischen Regression ($p = 0,002$, OR=1,357) signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert
Natrium-Child II Natrium $> 134 + 0$ Punkte, $126- 134\text{mmol/l} + 2$ Punkte, $< 126\text{mmol/l} + 4$ Punkte	Die Hyponatriämie stellt bei Leberzirrhosepatienten einen negativen Prognosefaktor dar, so konnten einige Studien der letzten Jahre die hohe Vorhersagegüte [54; 91] und den prognostischen Aussagewert des Serumnatriums (z.B. [34; 43; 57; 63; 74; 76; 91]) belegen.	signifikant im Unterschiedstest ($p = 0,001$) keine bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,718)
pH-Child pH $7,35-7,45 + 0$ Punkte, $< 7,35$ oder $> 7,45 + 3$ Punkte	pH-Abweichungen stellen im intensivmedizinischen Bereich negative Prognosefaktoren dar, so kann eine Azidose Zeichen eines beachtlichen Gewebeuntergangs oder einer schweren Hypoxämie sein und eine Alkalose bei Leberzirrhosepatienten mit schwerer hepatischer Enzephalopathie auftreten.	nicht signifikant im Unterschiedstest ($p = 0,121$) keine bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,611)
Thrombozyten-Child Thrombozyten $> 150G/l + 0$ Punkte, $150-50G/l + 2$ Punkte, $< 50 + 4$ Punkte	Eine Thrombozytopenie, die bei Leberzirrhosepatienten häufig auftritt (siehe Kapitel 1.2.3.) [68], konnte in der Studie von Garg et al. [43] zumindest in der univariaten Analyse als Mortalitätsprädiktor identifiziert werden.	signifikant im Unterschiedstest ($p = 0,003$) keine bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher Child Score (AUC 0,692)

AP: Alkalische Phosphatase, CPS: Child-Pugh Score, Hkt: Hämatokrit, MAD: mittlerer arterieller Druck

Tabelle 27: Ergebnisse der Child-Modifikationen in der SENSATION-Studie

In der vorliegenden Studie konnten die Child-Modifikationen Alkalische Phosphatase-Child, CRP-Child, Kreatinin-Child I und II, Leukozyten-Child und Natrium-Child I die prognostische Vorhersagegüte des Child-Pugh Scores verbessern und waren in der univariaten Analyse signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert. Hierbei erreichte der Alkalische Phosphatase-Child (AP-Child) die besten Ergebnisse: mit einer Effektstärke von $g=1,023$ (großer Effekt) gelang es dem AP-Child sehr gut zwischen den Überlebenden und innerhalb des 28tägigen Studienzeitraumes verstorbenen Patienten zu differenzieren ($p<0,0001$) und mit einer AUC von 0,771 eine ausgezeichnete Vorhersagegüte zu erreichen (in der vorliegenden Studie wies nur der SAPS II-Score eine noch bessere Vorhersagegüte auf). So könnte eine Hinzunahme der Alkalischen Phosphatase zum Child-Score diesen in seinem Wert als Prognosescore optimieren, ohne ihn durch diese Modifikation komplizierter und für den klinischen Alltag unbrauchbarer zu machen.

Der MELD-Score, der als Prognosescore für Leberzirrhosepatienten dient und seit 2002 zur Vergabe von Spendeorganen bei der Lebertransplantation verwendet wird, konnte im Gegensatz zu sehr vielen klinischen Studien (z.B. [5; 28; 38; 63; 74; 76; 91; 117]) in der „SENSATION“-Studie nicht als Mortalitätsprädiktor überzeugen. Zwar zeigte er in der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,662 eine gute und mit Berzigotti et al. [19] vergleichbare Vorhersagegüte, diese fiel jedoch im Vergleich zum Child-Pugh Score (0,725), dem SAPS II (0,805), dem APACHE II (0,701), dem SOFA (0,718) und den Ergebnissen des MELD-Scores vieler anderen Studien (folgende Studien errechneten eine MELD AUC von 0,77-0,86: [43; 54; 70; 75; 82; 84; 107; 110]) deutlich schlechter aus. Eine Ursache dafür könnte sein, dass der leberspezifische MELD-Score bei Intensivpatienten nicht den gleichen prognostischen Aussagewert wie bei nicht intensivpflichtigen Patienten, an denen er ursprünglich entwickelt und bestätigt werden konnte, erreichen kann. Ähnlich Ergebnisse konnten auch Levesque et al. [70] verdeutlichen, die die Intensivscores (z.B. SAPS II, APACHE II und SOFA) im Vergleich zu den leberspezifischen Prognosescores bei Patienten mit intensivpflichtiger Erkrankung für besser geeignet halten.

Um die prognostische Aussagekraft des MELD-Scores zu verbessern, existieren in der Literatur einige MELD-Modifikationen, die auch in der vorliegenden Studie als mögliche Mortalitätsprädiktoren untersucht wurden:

MELD-Modifikationen		
Bezeichnung	nach	Ergebnisse in „SENSATION“
iMELD	Luca, 2007 [74]	signifikant im Unterschiedstest ($p < 0,0001$) bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher MELD-Score (AUC 0,714) in der univariaten logistischen Regression ($p = 0,001$, OR=1,079) signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert
MELD_Na	Biggins, 2006 [20]	signifikant im Unterschiedstest ($p = 0,020$) keine bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher MELD-Score (AUC 0,651)
MELDNa	Kim, 2008 [63]	signifikant im Unterschiedstest ($p = 0,003$) bessere, aber „nur“ gute prognostische Vorhersagegüte (AUC 0,681)
MESO	Huo, 2007 [54]	signifikant im Unterschiedstest ($p < 0,0001$) bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher MELD-Score (AUC 0,740) in der univariaten logistischen Regression ($p = 0,001$, OR=1,668) signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert
UK-MELD	Barber, 2007 und 2011 [14; 15]	signifikant im Unterschiedstest ($p = 0,0002$) bessere, aber „nur“ gute prognostische Vorhersagegüte (AUC 0,692)
uMELD	Sharma, 2008 [98]	signifikant im Unterschiedstest ($p = 0,001$) bessere prognostische Vorhersagegüte als ursprünglicher MELD-Score (AUC 0,718) in der univariaten logistischen Regression ($p = 0,002$, OR=1,903) signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert

iMELD: integrated MELD, MELD: model for End Stage Liver Disease, MELDNa: MELDNatrium, MELD_Na: MELD_Natrium, MESO: MELD score to serum sodium index, uMELD: updated MELD, UK-MELD: United Kingdom MELD

Tabelle 28: Ergebnisse der MELD-Modifikationen in der „SENSATION“-Studie

So gelang es den MELD-Modifikationen iMELD, MESO und uMELD, in der „SENSATION“-Studie eine bessere prognostische Vorhersagegüte als der ursprüngliche MELD-Score zu erreichen und in der univariaten Regressionsanalyse signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert zu sein. Der iMELD, der mit dem Alter und dem Serumnatriumspiegel zusätzlich zwei in der Literatur gut beschriebene Prognosefaktoren enthält (Alter z.B. [4; 5; 32; 34; 45; 117], Natrium z.B. [34; 43; 57; 63; 74; 76; 91]), wies auch in der „SENSATION“-Studie interessante Ergebnisse auf. Dieser, der in der Arbeit von Biselli et al [21], die die MELD-Modifikationen MELD_Na, iMELD, UK-MELD und uMELD mit dem ursprünglichen MELD-Score verglichen, als am meisten geeignete MELD-Modifikation auf-

gefallen war, stellt eine Optimierung des MELD-Scores dar ([21; 52; 59] und SENSATION), die es in weiteren Studien zu überprüfen gilt.

Aus dem Bereich der Intensivscores wurden in der vorliegenden Arbeit der SAPS II-Score, der APACHE II-Score und der SOFA-Score in ihrer Eignung als Mortalitätsprädiktoren überprüft. In den Unterschiedstests konnten alle drei mit hohen Effektstärkemaßen zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten differenzieren. Mit einer AUC von 0,805 wies der SAPS II-Score die höchste Vorhersagegüte aller in der vorliegenden Studie untersuchten Variablen auf und auch der APACHE II- und SOFA-Score konnten ähnlich wie in den Studien von Ölmez et al. [82] und Garg et al [43] mit sehr guten Ergebnissen überzeugen (AUC 0,701 bzw. 0,718). In der „SENSATION“-Studie zeigten Patienten mit einem SAPS II-Score von mehr als 50 Punkten eine signifikant kürzere geschätzte Überlebenszeit (12,7 Tage) als Studienteilnehmer mit einem SAPS II-Score von bis zu 50 Punkten (24,3 Tage), wobei in dieser Betrachtung keine während des Studienzeitraums entlassenen Patienten beachtet werden. Alle drei Intensivscores waren in der univariaten Analyse signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert, wobei der SAPS II-Score als der aus dieser Gruppe beste Mortalitätsprädiktor auffiel.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass viele der untersuchten Scores und Score-Modifikationen die Prognose von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESKD einschätzen können, sich in der vorliegenden Studie jedoch besonders der AP-Child, der iMELD und der SAPS II als geeignete Mortalitätsprädiktoren erwiesen haben.

4.2.2.4. Unabhängige Mortalitätsprädiktoren

Mit der abschließend durchgeführten multivariaten logistischen Regressionsanalyse gelang es, den SAPS II-Score und die Alkalische Phosphatase-Kategorien als unabhängige Mortalitätsprädiktoren zu identifizieren. Diese besitzen nicht nur als Einzelfaktoren (wie die in Kapitel 4.2.2.1. bis 4.2.2.3. diskutierten Variablen GI-Blutung, Kreislaufversagen, CRP-Kategorien, Alkalische Phosphatase-Kategorien, Alkalische Phosphatase-Child, iMELD und SAPS II), sondern unter Beachtung mehrerer Variablen einen signifikanten Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität. Vorteil der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ist dabei zudem, dass die Ergebnisse nicht - wie bei der univariaten Analyse - durch Teilung der Varianz mit anderen Variablen über- und unterschätzt werden können. So stellen in der vorliegenden Studie ein über 180U/l erhöhter Alkalische Phosphatase-Wert (AP-Kategorien) und ein zunehmender SAPS II-Score Prognosefaktoren dar, die das Mortalitätsrisiko erhöhen und sowohl der SAPS II-Score als auch die Alkalische Phosphatase ($\leq 180\text{U/l}$ und $> 180\text{U/l}$) sind im klinischen Alltag geeignet, die Prognose eines Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer Le-

berzirrhose schnell, sicher und kostengünstig abschätzen zu können. Diese Ergebnisse bestätigen, dass im Intensivbereich die intensivspezifischen Scores einen höheren prognostischen Aussagewert als die leberspezifischen Scores MELD und Child-Pugh besitzen [70] und die Alkalische Phosphatase ($\leq 180\text{U/l}$ und $> 180\text{U/l}$) einen wichtigen und unabhängigen Einfluss auf die Mortalität von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD aufweist [4; 34; 45; 62].

4.3. *Limitationen der Studie*

In der „SENSATION“-Studie konnten wichtige deskriptive Daten zur Leberzirrhose bzw. ihrer intensivpflichtigen Komplikationen gesammelt und das Outcome von Patienten mit einer derartigen Erkrankung untersucht werden. Die vorliegende Studie wies jedoch auch Limitationen auf, die im Folgenden besprochen werden sollen.

Bei der „SENSATION“-Studie lag im Vergleich zu einigen anderen Studien, die das Outcome und die Mortalität von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose untersucht haben (z.B. [2; 10; 70; 82; 99]), eine nur geringere Anzahl von 95 Studienteilnehmern vor. Durch die relativ aufwendige Patientenrekrutierung an 30 unterschiedlich großen Kliniken des Großraum München konnte zwar eine für die dekompenzierte Leberzirrhose repräsentative Studienpopulation aufgenommen werden, was auch die mit anderen Studien vergleichbare Geschlechts- und Altersverteilung (z.B. [82; 84]) verdeutlicht, es ergaben sich durch die geringere Patientenzahl aber auch einige Nachteile. So war beispielsweise die Zellbesetzung der selteneren primären Aufnahmediagnosen (Hauptkomplikation) häufig zu klein, um weitere statistische Auswertungen durchzuführen und nicht nur Aussagen über die häufigen Komplikationen wie die gastrointestinale Blutung oder die hepatische Enzephalopathie machen zu können. Auch bei den unter intensivmedizinischen Bedingungen von sich aus schon schwer erhebaren anamnestischen Angaben ergaben sich durch die relativ geringe Teilnehmeranzahl Interpretationsschwierigkeiten, so dass diese im Zweifel nicht verwendet werden konnten und wurden.

Warum im 100tägigen Studienzeitraum zwischen dem 01.03. und 09.06.2010 „nur“ 95 Patienten in die SENSATION-Studie eingeschlossen werden konnten, was einer Inzidenz von intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD von 8,1/100.000/Jahr statt den erwarteten 14-50/100.000/Jahr (bei einer jährlichen Dekompensationsrate von 7-25% [34; 58]) entspricht, könnte an verschiedenen Gründen liegen. So war mit den 30 teilnehmenden Kliniken sicherlich ein dichtes Netzwerk von Akutkrankenhäusern des Großraum München vertreten, jedoch nahmen nicht alle Kliniken, die im Großraum München die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Therapie anbieten können, an der „SENSATION“-Studie teil. Zudem ist die Anzahl

der Patienten, die zwar eine intensivpflichtige Komplikation einer ESLD aufwiesen, aber aufgrund von z.B. Bettenmangel, einem fehlenden Überlebensvorteil für den Patienten oder gesundheitspolitischen Gründen nicht auf einer Intensiv-, sondern auf einer Normalstation behandelt worden waren, unbekannt.

In der „SENSATION“-Studie konnte die 28-Tage-Mortalität von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen ihrer ESLD und deren Prädiktoren genauer untersucht werden. Um jedoch endgültige Aussagen treffen zu können, sollten die gefundenen Ergebnisse im Rahmen einer Folgestudie an einer weiteren Stichprobe validiert werden.

4.4. Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse über die deskriptiven Daten der Leberzirrhose und ihrer intensivpflichtigen Komplikationen können sicherlich einen wichtigen Beitrag leisten, um genauere Erkenntnisse zum Ablauf und der Prognose der dekompenzierten Leberzirrhose zu erlangen. Diese sind nicht nur für einen vernünftigen und sinnvollen Ressourcenverbrauch wichtig, sondern können auch einer/(m) Arzt(in) im klinischen Alltag helfen, die Prognose seiner Patienten abschätzen zu können.

Die in der „SENSATION“-Studie erlangten Mortalitätsprädiktoren von Patienten mit intensivpflichtiger Komplikation einer ESLD sollten in weiteren Studien überprüft und validiert werden. Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt schon viele pathophysiologische Zusammenhänge der Komplikationen einer Leberzirrhose bekannt sind, muss bei einigen der aus der Literatur bekannten und auch in der vorliegenden Studie bestätigten Mortalitätsprädiktoren geklärt werden, ob diese nun die Ursache der hohen Mortalitätsraten, einen prognostischen Einflussfaktor oder eine Folge der pathophysiologischen Veränderungen bei dekompenzierter Leberzirrhose darstellen und so nur Anzeichen der fortgeschrittenen Erkrankung sind. Führt zum Beispiel die bei Leberzirrhosepatienten häufig auftretende Hyponatriämie direkt zu einer erhöhten Mortalität oder ist sie nur Anzeichen der fortgeschrittenen Erkrankung, die die tatsächliche Ursache der schlechten Prognose darstellt? [50] Nur so kann die Frage geklärt werden, was zur Reduktion der hohen Mortalität von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen getan werden kann, ob also die Therapie der Mortalitätsprädiktoren selbst oder die Behandlung deren Ursachen wichtiger erscheint. Sicherlich können jedoch Studien wie die vorliegende, die das Outcome und die Prognose von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer ESLD untersuchen, hier einen wichtigen Grundstein für weitere Untersuchungen legen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit „*Intensivpflichtige Komplikationen einer „End Stage Liver Disease“ und die Suche nach Mortalitätsprädiktoren anhand der klinischen Studie SENSATION (Studies on End Stage Liver Disease And Transplantation)*“ sollten deskriptive Daten zur Leberzirrhose bzw. ihrer intensivpflichtigen Komplikationen gesammelt und die 28-Tage-Mortalität von Patienten mit einer derartigen Erkrankung untersucht werden.

Material und Methoden

Mit Hilfe der prospektiven Längsschnittstudie „SENSATION“ wurden im Studienzeitraum vom 01.03.- 09.06.2010 (100 Tage) alle Patienten über 18 Jahren erfasst, die aufgrund einer Komplikation ihrer Leberzirrhose auf eine der 30 teilnehmenden Intensivstationen des Großraums München aufgenommen wurden. Eine Nachbeobachtung jedes(r) Studienteilnehmers(in) 28 Tage nach Intensivaufnahme ermöglichte es, zusätzlich Informationen über den Krankheitsverlauf und die Mortalität intensivpflichtiger Komplikationen einer End Stage Liver Disease (ESLD) zu erhalten. Hierbei sollte insbesondere der Frage nachgegangen werden, welche Variablen der Bereiche Patientencharakteristika, Laborwerte und Scores die 28-Tage Mortalität von betroffenen Patienten sicher, kostengünstig und schnell vorhersagen können und somit unabhängige Mortalitätsprädiktoren darstellen.

Berechnungen zum Outcome bzw. zu möglichen Mortalitätsprädiktoren wurden mit Hilfe von Unterschiedstestungen (T-Test, U-Test und χ^2 Test), Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen und uni- bzw. multivariater logistischer Regression durchgeführt. Zur Schätzung von Überlebenszeiten wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet und deren Ergebnisse mittels Log-Rank-Test verglichen.

Ergebnisse

Deskriptive Daten

An der „SENSATION“-Studie nahmen 95 Patienten (63,2% Männer, 36,8% Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von $61,5 \pm 13,1$ Jahren teil. Das Patientenkollektiv wies einen hohen Anteil an schwer erkrankten Patienten auf, so zeigte sich ein Child C Stadium in 52,6% der Fälle und ein MELD-Score von mehr als 21 Punkten in 43,2% der Fälle.

Für 72,6% der Patienten stellte der Alkohol die Hauptursache der zugrundeliegenden Leberzirrhose dar, der in weiteren 3,2% als Kofaktor identifiziert werden konnte. In 11,6% war eine Hepatitis (6,3% Hepatitis B, 5,3% Hepatitis C), in 9,5% eine kryptogene und in je 1,1% eine autoimmune bzw. toxische Ursache und eine nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) ver-

antwortlich. Insgesamt wiesen 63,3% der Patienten einen über der täglichen Risikomenge von Frauen (20g) und 53,3% einen über der täglichen Risikomenge von Männern (40g) liegenden täglichen Alkoholkonsum auf.

Der diagnostische Goldstandard der Leberbiopsie diente in der vorliegenden Studie nur in 16% der Fälle der primären Diagnosestellung, deutlich häufiger konnten die Sonographie (80%) oder klinische Anzeichen (38%) die entscheidenden Hinweise auf die Leberzirrhose liefern.

Die gastrointestinale Blutung (v.a. Ösophagusvarizenblutung) wurde in der „SENSATION“-Studie als häufigste Haupt- oder Nebendiagnose diagnostiziert (44,2%), gefolgt vom Aszites (24,3%), der hepatischen Enzephalopathie (21,1%), der Sepsis (20%), dem hepatorenenalen Syndrom (16,8%), der spontan bakteriellen Peritonitis (9,5%) und dem akuten bzw. akut auf chronischem Leberversagen (6,3%). Keiner der Patienten litt an einem hepatopulmonalen Syndrom. Neben komplikationsspezifischen Therapien mussten 42,1% der Studienteilnehmer durchschnittlich $11,5 \pm 14,7$ Tage invasiv beatmet werden und 51,6% im Mittel 9 ± 13 Tage mit Katecholaminen behandelt werden. 6,3% wurden während des 28tägigen Studienzeitraums für eine Lebertransplantation gelistet, bei 2 Patienten (2,1%) konnte diese noch während des stationären Aufenthalts durchgeführt werden.

28-Tage-Mortalität und Mortalitätsprädiktoren

In der „SENSATION“-Studie ergab sich eine 28-Tage-Mortalität von 35,8%.

Aus dem Bereich der Patientencharakteristika erwies sich das Vorliegen eines Kreislaufversagens als guter Prädiktor der 28-Tage-Mortalität. Die nach 28 Tagen verstorbenen Patienten unterschieden sich von den überlebenden Studienteilnehmern in der Häufigkeit eines Kreislaufversagens, das mit 70,6% signifikant häufiger bei Verstorbenen diagnostiziert werden konnte ($p < 0,00001$) und in der univariaten logistischen Regressionsanalyse signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert war ($p < 0,00001$).

Unter den Laborwerten konnte ein CRP über 29mg/l und eine Alkalische Phosphatase über 180U/l als negative Prognosefaktoren identifiziert werden. So führte das Vorliegen eines CRP von mehr als 29mg/l in der vorliegenden Studie zu einem 3,3fach erhöhten Mortalitätsrisiko und ein über den Normalbereich von 180U/l erhöhter Alkalische Phosphatase-Wert war mit einem 6,6fach erhöhtem Mortalitätsrisiko signifikant mit der 28-Tage-Mortalität von Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen ihrer ESLD assoziiert ($p < 0,00001$). Hingegen einiger Studien der letzten Jahre konnten in der „SENSATION“-Studie weder das Bilirubin noch die Gerinnungsparameter INR und Quick als gute Mortalitätsprädiktoren überzeugen.

Im Weiteren wurden zum einen die bekannten Scores Child-Pugh, MELD, SAPS II, APACHE II und SOFA und die aus der Literatur bekannten Scoremodifikationen (Kreatinin-Child, MELD_Na, MELDNa, UK-MELD, iMELD, uMELD und MESO) in ihrer Eignung als Mortalitätsprädiktoren überprüft. Zum anderen wurden basierend auf den aktuellen Literaturangaben zu möglichen Mortalitätsprädiktoren und den pathophysiologischen Zusammenhängen der Leberzirrhose verschiedene eigene Modifikationen des Child-Pugh Scores vorgenommen und überprüft, ob diese die prognostische Aussagekraft des ursprünglichen Child-Pugh Scores eventuell noch verbessern können. Der Child-Pugh Score zeigte bei sehr guter prognostischer Vorhersagegüte (AUC 0,725) eine signifikante Assoziation mit der 28-Tage-Mortalität ($p=0,002$). So stieg in der vorliegenden Studie das Mortalitätsrisiko bei Zunahme des Child-Pugh Score von einem Punkt um 47,2%. Durch Hinzunahme der alkalischen Phosphatase ($> 180\text{U/l} + 3$ Punkte), des CRP ($> 29\text{mg/l} + 3$ Punkte), des Kreatinins ($> 1,3\text{mg/dl} + 3$ bzw. 4 Punkte), der Leukozyten ($> 9\text{G/l} + 3$ Punkte) oder des Natriums ($< 134\text{mmol/l} + 3$ Punkte) in die Berechnung des Child-Pugh Score konnte dessen prognostische Vorhersagegüte verbessert werden. Hierbei erreichte der Alkalische Phosphatase-Child die besten Ergebnisse, der mit einer Effektstärke von $g=1,023$ (großer Effekt) sehr gut zwischen den Überlebenden und innerhalb des 28tägigen Studienzeitraumes verstorbenen Patienten differenzieren ($p<0,0001$) und mit einer AUC von 0,771 eine ausgezeichnete Vorhersagegüte erlangen konnte. Der MELD-Score, der seit 2002 zur Vergabe von Spendeorganen zur Lebertransplantation verwendet wird, konnte im Gegensatz zu sehr vielen klinischen Studien in der vorliegenden Arbeit nicht als Mortalitätsprädiktor überzeugen. Jedoch gelang es den MELD-Modifikationen iMELD (AUC 0,714), MESO (AUC 0,740) und uMELD (AUC 0,718), wie auch den Intensivscores SAPS II (AUC 0,805), APACHE II (AUC 0,701) und SOFA (AUC 0,718) eine bessere prognostische Vorhersagegüte als der ursprüngliche MELD-Score zu erreichen und signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert zu sein.

In der abschließend durchgeführten multivariaten logistischen Regressionsanalyse erwiesen sich der SAPS II-Score ($p=0,009$) und die Alkalische Phosphatase-Kategorien ($\leq 180\text{U/l}$ und $> 180\text{U/l}$) ($p=0,012$) als unabhängige Mortalitätsprädiktoren. So sind beide im klinischen Alltag geeignet, die Prognose eines Patienten mit intensivpflichtigen Komplikationen einer Leberzirrhose schnell, sicher und kostengünstig abschätzen zu können. Diese unabhängigen Mortalitätsprädiktoren sollten in weiteren Studien validiert und danach untersucht werden, ob diese nun die Ursache der hohen Mortalitätsraten, einen prognostischen Einflussfaktor oder nur Anzeichen der fortgeschrittenen Lebererkrankung darstellen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abrams GA, Concato J, Fallon MB (1996) Muscle cramps in patients with cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*, 91(7):1363-1366
2. Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, Nelson DR, Hoffman-Hogg L, Arroliga AC (2001) Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest*, 119(5):1489-1497
3. Al Sibae MR, Cappell MS (2011) Accuracy of MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis, or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Digestive diseases and sciences*, 56(4):977-987
4. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W (1989) Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 24(3):269-276
5. Alvarez MA, Cirera I, Sola R, Bargallo A, Morillas RM, Planas R (2011) Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. *Journal of clinical gastroenterology*, 45(10):906-911
6. Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, Bennato R, Bove A, Denucci C, Lombardi G, Martino R, Menchise A, Orsini L, Picascia S, Riccio E (2012) The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. *The American journal of gastroenterology*, 107(12):1872-1878
7. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P (2006) Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 44(6):1535-1542
8. Angermayr B, Koenig F, Cejna M, Karmel F, Gschwantler M, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M (2002) Creatinine-modified Child-Pugh-Score (CPSC) compared with MELD-Score to predict survival in patients undergoing TIPS (abstract). *Hepatology* 2002;36 Suppl+A 378A
9. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH (1977) The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. *Bulletin of the World Health Organization*, 55(4):521-540
10. Arabi Y, Ahmed QA, Haddad S, Aljumah A, Al-Shimemeri A (2004) Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 16(3):333-339
11. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Scholmerich J (1996) Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology (Baltimore, Md.)*, 23(1):164-176
12. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (2011) *Multivariate Analysemethoden - Eine anwendungsorientierte Einführung*, Springer Verlag, Heidelberg, 13. Auflage
13. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, Saliba F, Sauerbruch T, Klammt S, Ockenga J, Pares A, Wendon J, Brunnler T, Kramer L, Mathurin P, de la Mata M, Gasbarrini A, Mullhaupt B, Wilmer A, Laleman W, Eefsen M, Sen S, Zipprich A, Tenorio T, Pavesi M, Schmidt HH, Mitzner S, Williams R, Arroyo V (2012) Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57: 1153-1162
14. Barber K, Madden S, Allen J, Collett D, Neuberger J, Gimson A (2011) Elective liver transplant list mortality: development of a United Kingdom end-stage liver disease score. *Transplantation*, 92(4):469-476
15. Barber K, Pioli S, Blackwell J, Collett D, Neuberger J, Gimson A (2007) Development of a UK score for patients with end-stage liver disease (abstract) *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 46(Suppl. 1):510A
16. Bataller R, North KE, Brenner DA (2003) Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 37(3):493-503
17. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, Saveria Croce L, Sasso F, Pozzato G, Cristianini G, Brandi G (1997) Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*, 41(6):845-850

18. Bender R, Ziegler A, Lange S (2007) [Logistic regression]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 132 Suppl 1:e33-35
19. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Groszmann RJ (2011) Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 54(2):555-561
20. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G (2006) Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*, 130(6):1652-1660
21. Biselli M, Gitto S, Gramenzi A, Di Donato R, Brodosi L, Ravaioli M, Grazi GL, Pinna AD, Andreone P, Bernardi M (2010) Six score systems to evaluate candidates with advanced cirrhosis for orthotopic liver transplant: Which is the winner? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 16(8):964-973
22. Böcker W, Denk H, Heitz P, Moch H (Hrsg.) *Pathologie*, Denk H, Dienes HP, Jochum W, Schirmacher P, Trauner M (2008) *Leber und intrahepatische Gallenwege*, Urban und Fischer Verlag, München, 4. Auflage, 775-821
23. Borowsky SA, Strome S, Lott E (1981) Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. *Gastroenterology*, 80(6):1405-1409
24. Bortz J, Schuster C (2010) *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, Springer Verlag, Heidelberg, 7. Auflage
25. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2001) Liver biopsy. *The New England journal of medicine*, 344(7):495-500
26. Bühner M, Ziegler M (2009) *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*, Pearson Verlag, München, 1. Auflage
27. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, Tripodi A, Sanyal AJ (2006) Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 44(4):1039-1046
28. Cervoni JP, Thevenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, Monnet E, Di Martino V (2012) C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 56(6):1299-1304
29. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J (2003) Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *The American journal of gastroenterology*, 98(3):653-659
30. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L (1991) Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *The American journal of gastroenterology*, 86(2):210-216
31. Child CG, Turcotte JG (1964) Surgery and portal hypertension. *Major problems in clinical surgery*, 1:1-85
32. Cooper GS, Bellamy P, Dawson NV, Desbiens N, Fulkerson WJ, Jr., Goldman L, Quinn LM, Speroff T, Landefeld CS (1997) A prognostic model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology*, 113(4):1278-1288
33. Crawford DH, Shepherd RW, Halliday JW, Cooksley GW, Golding SD, Cheng WS, Powell LW (1994) Body composition in nonalcoholic cirrhosis: the effect of disease etiology and severity on nutritional compartments. *Gastroenterology*, 106(6):1611-1617
34. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L (2006) Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, 44(1):217-231
35. Desmet VJ (2005) Comments on cirrhosis reversal. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 37(12):909-916
36. Durand F, Valla D (2005) Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*, 42 Suppl(1):S100-107

37. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F (2004) Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 127(5 Suppl 1):S35-50
38. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A, Burroughs AK (2012) Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *Journal Of Hepatology*, 56(4):810-818
39. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT (2002) Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 35(3):716-721
40. Fraquelli M, Pozzi R (2012) The accuracy of noninvasive methods in the prediction of clinically relevant outcomes in patients with chronic liver disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 6(6):679-682
41. Gaglio P, Marfo K, Chiodo J, 3rd (2012) Hyponatremia in cirrhosis and end-stage liver disease: treatment with the vasopressin V(2)-receptor antagonist tolvaptan. *Digestive diseases and sciences*, 57(11):2774-2785
42. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M (2010) Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(4):1445-1449
43. Garg H, Kumar A, Garg V, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK (2012) Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 44(2):166-171
44. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, Liard JF, Martin PY, Schrier RW (1998) Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 28(3):851-864
45. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, Rodes J, Rozman C (1987) Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 7(1):122-128
46. Goldhammer F, Hartig J (2007) Interpretation von Testresultaten und Testeichung, In "Testtheorie", Moosbrugger H, Kelava A (Hrsg), Springer Verlag Heidelberg, 1.Auflage, 166-192
47. Graham DY, Smith JL (1981) The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 80(4):800-809
48. Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P (2011) Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World journal of gastroenterology : WJG*, 17(18):2273-2282
49. Green MS, Symons MJ (1983) A comparison of the logistic risk function and the proportional hazards model in prospective epidemiologic studies. *Journal of chronic diseases*, 36(10):715-723
50. Hoorn EJ, Zietse R (2013) Hyponatremia and Mortality: Moving Beyond Associations. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, pii: S0272-6386 (12) 01473-4
51. Hsu CY, Lin HC, Huang YH, Su CW, Lee FY, Huo TI, Lee PC, Lee JY, Lee SD (2010) Comparison of the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-Na and MELDNa for outcome prediction in patients with acute decompensated hepatitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 42(2):137-142
52. Huo TI, Lin HC, Huo SC, Lee PC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee SD (2008) Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 14(6):837-844
53. Huo TI, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Chang FY, Lee SD (2006) Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 12(1):65-71
54. Huo TI, Wang YW, Yang YY, Lin HC, Lee PC, Hou MC, Lee FY, Lee SD (2007) Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in

- patients with liver cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 27(4):498-506
55. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP (1987) Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 7(4):660-664
 56. Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, Cheshire L, Chang YM, Mookerjee RP (2012) Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)*, 16(6):R227
 57. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Chang MY, Lin CY, Lien JM, Chen YC, Fang JT, Chen PC, Yang CW (2010) Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Journal of clinical gastroenterology*, 44(3):220-226
 58. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H (2010) Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(5):1675-1682
 59. Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Zhong L, Chen XM (2008) Comparison of four models for end-stage liver disease in evaluating the prognosis of cirrhosis. *World journal of gastroenterology : WJG*, 14(42):6546-6550
 60. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 33(2):464-470
 61. Kaplan E, Meier P (1985) Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA*, 53:457-481
 62. Keiding S, Badsberg JH, Becker U, Bentsen KD, Bonnevie O, Caballeria J, Eriksen J, Hardt F, Keiding N, Morgan M, et al. (1994) The prognosis of patients with alcoholic liver disease. An international randomized, placebo-controlled trial on the effect of malotilate on survival. *J Hepatol*, 20(4):454-460
 63. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM (2008) Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *The New England journal of medicine*, 359(10):1018-1026
 64. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*, 13(10):818-829
 65. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA (2009) Spontaneous bacterial peritonitis. *World journal of gastroenterology : WJG*, 15(9):1042-1049
 66. Krogsgaard K, Gluud C, Henriksen JH, Christoffersen P (1984) Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 4(4):699-703
 67. Kronenberger B, Rudloff I, Bachmann M, Brunner F, Kapper L, Filmann N, Waidmann O, Herrmann E, Pfeilschifter J, Zeuzem S, Piper A, Muhl H (2012) Interleukin-22 predicts severity and death in advanced liver cirrhosis: a prospective cohort study. *BMC medicine*, 10:102
 68. Kujovich JL (2005) Hemostatic defects in end stage liver disease. *Critical care clinics*, 21(3):563-587
 69. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 270(24):2957-2963
 70. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichai P, Habouchi H, Castaing D, Samuel D, Saliba F (2012) Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol*, 56(1):95-102
 71. Liao WC, Hou MC, Chang CJ, Lee FY, Lin HC, Lee SD (2011) Potential precipitating factors of esophageal variceal bleeding: a case-control study. *The American journal of gastroenterology*, 106(1):96-103
 72. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, Tripodi A, Trotter JF, Valla DC, Porte RJ (2010) Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol*, 53(2):362-371

73. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J (2012) Hepatobiliäre Erkrankungen in "Harrisons Innere Medizin" Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg. der deutschen Ausgabe), ABW Wissenschaftsverlag GmbH Berlin, 18. Auflage, 2724-2845
74. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, Peck-Radosavljevic M, Gridelli B, Bosch J (2007) An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 13(8):1174-1180
75. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC (2000) A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology (Baltimore, Md.), 31(4):864-871
76. Moini M, Hoseini-Asl MK, Taghavi SA, Sagheb MM, Nikeghbalian S, Salahi H, Bahador A, Motazedian M, Jafari P, Malek-Hosseini SA (2011) Hyponatremia a valuable predictor of early mortality in patients with cirrhosis listed for liver transplantation. Clinical transplantation, 25(4):638-645
77. Moller S, Henriksen JH (2008) Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut, 57(2):268-278
78. Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y (2010) Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. Journal of gastroenterology and hepatology, 25(5):858-863
79. Mukerji AN, Patel V, Jain A (2012) Improving survival in decompensated cirrhosis. International journal of hepatology, 2012:318627
80. Mumtaz K, Ahmed US, Abid S, Baig N, Hamid S, Jafri W (2010) Precipitating factors and the outcome of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP, 20(8):514-518
81. Niederau K (2011) Epidemiologie der Leberzirrhose Hepatitis&more, 1
82. Olmez S, Gumurdulu Y, Tas A, Karakoc E, Kara B, Kidik A (2012) Prognostic markers in cirrhotic patients requiring intensive care: a comparative prospective study. Annals of hepatology, 11(4):513-518
83. Onyekwere CA, Ogbera AO, Hameed L (2011) Chronic liver disease and hepatic encephalopathy: clinical profile and outcomes. Nigerian journal of clinical practice, 14(2):181-185
84. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ (2005) MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. World journal of gastroenterology : WJG, 11(20):3099-3104
85. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR (1995) Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. Journal of clinical epidemiology, 48(12):1503-1510
86. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M (2011) Liver cirrhosis. Best practice & research. Clinical gastroenterology, 25(2):281-290
87. Powell WJ, Jr., Klatskin G (1968) Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. The American journal of medicine, 44(3):406-420
88. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. The British journal of surgery, 60(8):646-649
89. Rahimi RS, Rockey DC (2012) Complications of cirrhosis. Current opinion in gastroenterology, 28(3):223-229
90. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L (2004) Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 10(7):886-897
91. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG (2005) Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. Liver transplantation : official

- publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 11(3):336-343
92. Saliba F, Ichai P, Levesque E, Samuel D (2013) Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Current opinion in critical care*, 19(2):154-160
 93. Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U (2013) The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: part 2 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt international*, 110(8):126-132
 94. Schendera C (2008) *Regressionsanalyse mit SPSS*, Oldenbourg Wissenschaftsverlag München, 1. Auflage
 95. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L, Denk H, Dienes HP (2004) [Bioptic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet)]. *Der Pathologe*, 25(5):337-348
 96. Schuppan D, Afdhal NH (2008) Liver cirrhosis. *Lancet*, 371(9615):838-851
 97. Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, Canioni D, Guechot J, Lebray P, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Bedossa P, Pol S (2006) Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Human pathology*, 37(12):1519-1526
 98. Sharma P, Schaubel DE, Sima CS, Merion RM, Lok AS (2008) Re-weighting the model for end-stage liver disease score components. *Gastroenterology*, 135(5):1575-1581
 99. Shawcross DL, Austin MJ, Abeles RD, McPhail MJ, Yeoman AD, Taylor NJ, Portal AJ, Jamil K, Auzinger G, Sizer E, Bernal W, Wendon JA (2012) The impact of organ dysfunction in cirrhosis: survival at a cost? *J Hepatol*, 56(5):1054-1062
 100. Sheth M, Riggs M, Patel T (2002) Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC gastroenterology*, 2:2
 101. Smith JL, Graham DY (1982) Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology*, 82(5 Pt 1):968-973
 102. Song KH, Jeon JH, Park WB, Park SW, Kim HB, Oh MD, Lee HS, Kim NJ, Choe KW (2009) Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study. *BMC infectious diseases*, 9:41
 103. Statistisches Bundesamt: Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de), Stand 06.05.2013
 104. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS (2007) Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 13(10):1366-1371
 105. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK (2012) New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 56(5):1983-1992
 106. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 22(7):707-710
 107. Wallerstedt S, Simren M, Wahlin S, Loof L, Hultcrantz R, Sjoberg K, Gertzen HS, Prytz H, Almer S, Oden A (2013) Moderate hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhotic ascites indicates a poor prognosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 48: 358-65
 108. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G (1995) Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 21(5):1238-1247
 109. Wiegand J, Berg T (2013) The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt international*, 110(6):85-91

110. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1):91-96
111. Wiesner RH (2005) Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 11(3):261-263
112. Wiest R, Garcia-Tsao G (2005) Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 41(3):422-433
113. Yeshua H, Blendis LM, Oren R (2009) Pulmonary manifestations of liver diseases. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*, 13(1):60-69
114. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, Afeltra A, Sanyal AJ (2010) Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(7):539-549
115. Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) [Survival analysis: Cox regression]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 132 Suppl 1:e42-44
116. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M (2005) Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 41(1):48-54
117. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM (2012) Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 32(9):1407-1414
118. Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011) Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*, 108(10):163-169

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Makro- und mikroskopische Ansicht einer Leberzirrhose;	7
Abbildung 2: Pathogenese der Leberzirrhose.....	13
Abbildung 3: Vaskuläre und morphologische Veränderungen der Leberzirrhose	14
Abbildung 4: Makroskopische Ansicht eines hepatozellulären Karzinoms (HCC)	17
Abbildung 5: Fundusvarizen im endoskopischen Befund	22
Abbildung 6: West Haven Kriterien zur Graduierung der hepatischen Enzephalopathie	26
Abbildung 7: Die Child Turcotte Klassifikation und der sich von dieser ableitende Child-Pugh Score	32
Abbildung 8: Modifizierter Child Turcotte Pugh Score (mCTP).....	33
Abbildung 9: Kreatinin-Child nach Angermayr et al. und Papatheodoridis et al.....	34
Abbildung 10: 3-Monats-Mortalität orientierend am MELD-Punktwert	35
Abbildung 11: SAPS II-Score	39
Abbildung 12: Die Bestimmung des APACHE II-Scores.....	40
Abbildung 13: Die Bestimmung des SOFA-Scores	41
Abbildung 14: Die Häufigkeit von Leberzeichen	57
Abbildung 15: Ursachen der Leberzirrhose bei 95 Patienten mit ESLD.....	58
Abbildung 16: Überblick über die primären Aufnahmegründe auf Intensiv.....	59
Abbildung 17: Als Haupt- oder Nebendiagnose aufgetretene Komplikationen	59
Abbildung 18: Häufigkeiten der verschiedenen HE-Stadien als Haupt- oder Nebendiagnose	60
Abbildung 19: 28-Tage-Mortalität in der „SENSATION“-Studie.....	65
Abbildung 20: ROC-Kurve Bilirubin.....	77
Abbildung 21: ROC-Kurven des Child-Pugh Scores und einiger Modifikationen	79
Abbildung 22: ROC-Kurven des MELD-Scores und seiner Modifikationen iMELD, MESO und uMELD	79
Abbildung 23: ROC-Kurven des SAPS II-Scores, APACHE II-Scores und SOFA-Scores	80
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven Kreislaufversagen	82
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven des Child-Pugh Scores und einiger Modifikationen	84
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven der MELD-Modifikation iMELD, MESO und uMELD.....	85
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven der Intensivscores APACHE II, SAPS II und SOFA	86

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose	9
Tabelle 2: Einteilung und Stadien der Leberzirrhose	11
Tabelle 3: Einteilung der Leberzirrhose nach Garcia-Tsao.....	12
Tabelle 4: Die Diagnosestellung der Leberzirrhose	15
Tabelle 5: Überblick über mögliche klinische Folgen und Komplikationen einer ESLD.....	21
Tabelle 6: Diagnostische Kriterien des hepatorenalen Syndroms	27
Tabelle 7: Übersicht häufiger Mortalitätsprädiktoren in der Literatur	30
Tabelle 8: Modifikationen des Child-Pugh Scores.....	33
Tabelle 9: Modifikationen des MELD-Scores	36
Tabelle 10: Überblick über die Patientenrekrutierung	44
Tabelle 11: Erhobene Messwerte bei Intensivaufnahme	47
Tabelle 12: Überblick über die Schaffung neuer Variablen	50
Tabelle 13: Überblick über die Patientencharakteristika der 95 Studienteilnehmer	56
Tabelle 14: Erhobene Messwerte am Intensivaufnahmetag	62
Tabelle 15: Errechnete Scores zur Beschreibung der 95 Studienteilnehmer.....	64
Tabelle 16: Überblick über mögliche Mortalitätsprädiktoren in der „SENSATION“-Studie.....	66
Tabelle 17: Ergebnisse des T-Unterschiedstests	68
Tabelle 18: Ergebnisse des U-Tests	71
Tabelle 19: Ergebnisse des Chi ² -Test.....	73
Tabelle 20: Überblick über die Ergebnisse der Unterschiedstests.....	74
Tabelle 21: Überblick über die Ergebnisse der ROC-Analysen.....	76
Tabelle 22: Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der ROC-Analysen	81
Tabelle 23: Überblick über die Ergebnisse des Kaplan-Meier-Verfahrens und des Log-Rank-Tests.....	87
Tabelle 24: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression.....	89
Tabelle 25: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse.....	90
Tabelle 26: Mortalitätsprädiktoren in der „SENSATION“-Studie.....	91
Tabelle 27: Ergebnisse der Child-Modifikationen in der SENSATION-Studie.....	100
Tabelle 28: Ergebnisse der MELD-Modifikationen in der „SENSATION“-Studie.....	102
Tabelle 29: Beispiele des genetischen Einflusses auf die Entstehung einer Leberzirrhose.....	119

9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACLV	akut auf chronisches Leberversagen
ADH	Antidiuretisches Hormon
AP	Alkalische Phosphatase
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
AUC	area under curve
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
d	day/ Tag
d.h.	das heißt
Dipl.-Psych.	Diplompsychologin
EEG	Elektroenzephalogramm
ESBL	extended spectrum β lactamase
ESLD	End Stage Liver Disease
evtl.	eventuell
FFP	Fresh Frozen Plasma
ggf.	gegebenenfalls
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
h	hour/ Stunde
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HE	hepatische Enzephalopathie
Hkt	Hämatokrit
HPS	hepatopulmonales Syndrom
HRS	hepatorenales Syndrom
HVPG	hepatic venous pressure gradient
ICU	Intensive Care Unit
iMELD	integrated MELD
MAD	mittlerer arterieller Druck
mCTP	modifizierter Child-Turcotte-Pugh Score
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MELD_Na	MELD_Natrium
MELDNa	MELDNatrium
MESO	MELD-Score to serum sodium index
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NO	Stickstoffmonoxid
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OR	Odds Ratio
p.o.	per os
PPSB	Prothrombinkonzentrat
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
ROC-Analysen	Receiver-Operating-Characteristics-Analysen
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
u.a.	unter anderem
UK-MELD	United Kingdom MELD
uMELD	updated MELD
V.	Vena
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

10. ANHANG

Beispiele des genetischen Einflusses auf die Entstehung einer Leberzirrhose

Genetischer Einfluss					
Pathophysiologie	Mediatoren (Beispiele)	Kandidatengene (Beispiele)	Proteinfunktion	Effekt des veränderten Genotyps	Lebererkrankung
Aufnahme/Suszeptibilität des auslösenden Agens	primär biliäre Zirrhose, chronische HCV Infektion	TNF α	pro-inflammatorisch	Fibrose \uparrow	PBC, HCV, (ALD)
	Alkoholismus	ADH ALDH	Alkohol-metabolismus	?, evtl. vermehrte Acetaldehydproduktion \rightarrow Fibrose \uparrow	ALD
Leberschaden, oxidativer Stress	LPS Signalweg	CD14	Bestandteil des LPS Rezeptors	Fibrose \uparrow	ALD
	Rezeptorligand	Fas	Rezeptorbestandteil	?	
	ROS	CYP 2E1 MnSOD HFE	Alkohol-metabolismus Antioxidanz Eisenresorption	? Fibrose \uparrow ?	ALD ALD HCV, NASH
Immunantwort, Infiltration inflammatorischer Zellen	HLA-Moleküle	HLA-II Allele	Immunantwort	variabel	HCV, PBC, AIH
	Cytokine	TNF α	pro-inflammatorisch	Fibrose \uparrow	PBC, HCV, ALD
	Chemokine	IL10 IL1 β	anti-inflammatorisch pro-inflammatorisch	Fibrose \uparrow Fibrose \uparrow	ALD ALD, PBC
Aktivierung der hepatischen Sternzellen	Wachstumsfaktoren, Profibrogene Zytokine	Angiotensinogen TGF- β	Fibrose fördernd Fibrose fördernd	Fibrose \uparrow Fibrose \uparrow	HCV HCV
	Vermehrte Kollagensynthese, verminderter Kollagenabbau	Profibrogene Zytokine Kollagenasen/TIMPs	TGF- β TIMP-1	Fibrose fördernd Kollagenabbau	Fibrose \uparrow ?

ADH: Alkoholdehydrogenase, AIH: autoimmune Hepatitis, ALD: alcoholic liver disease/ alkoholische Lebererkrankung, ALDH: Aldehyddehydrogenase, HCV: Hepatitis C Virus Infektion, IL: Interleukin, LPS: Lipopolysaccharide, NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis, PBC: primär biliäre Cholangitis, SOD: Superoxiddismutase, TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinase, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 29: Beispiele des genetischen Einflusses auf die Entstehung einer Leberzirrhose; nach [16]

Fragebogen "SENSATION"**SENSATION – Studies on End Stage Liver Disease And Transplantation****Patientendaten:**

Name, Vorname: _____ Geburtsdatum: ____/____/____

Geschlecht: weiblich männlich Größe: ____ cm Gewicht: ____ Kg

Ethnische Zugehörigkeit: _____

Sozialanamnese:

 ledig verheiratet geschieden _____ KinderBildung: Quali Mittlere Reife Abitur Hochschulabschluss berufstätig arbeitslos Frührente / arbeitsunfähig Rente

Alkoholkonsum: chronisch: _____ bottle years aktuell:

_____ ml Bier/d _____ ml Wein/d _____ ml Schnaps/d = _____ g Alkohol/d

Wurden Sie von ihrem Arzt schon mal vor übermäßigem Alkoholkonsum gewarnt?

 nein ja _____Alkoholentzug: nein erfolgreich erfolglos amb. stat.

Nikotinkonsum: aktuell: _____ Zigaretten/d chronisch: _____ pack years

Vorerkrankungen: _____ Erstdiagnose ____/____

_____ Erstdiagnose ____/____

_____ Erstdiagnose ____/____

_____ Erstdiagnose ____/____

_____ Erstdiagnose ____/____

(frühere Dekompensationen / Komplikationen der Leberzirrhose)

Operationen: _____ Datum: ____/____

_____ Datum: ____/____

_____ Datum: ____/____

_____ Datum: ____/____

Medikamente:

_____ Dosis: _____ mg/d Einnahme seit: ____/____

_____ Dosis: _____ mg/d Einnahme seit: ____/____

_____ Dosis: _____ mg/d Einnahme seit: ____/____

_____ Dosis: _____ mg/d Einnahme seit: ____/____

_____ Dosis: _____ mg/d Einnahme seit: ____/____

Körperliche Untersuchung:

- | | | |
|--|--------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Palmarerythem | <input type="checkbox"/> Spider navi | <input type="checkbox"/> Caput medusae |
| <input type="checkbox"/> Lackzunge | <input type="checkbox"/> Bauchglatze | <input type="checkbox"/> Gynäkomastie |

Leberzirrhose:

Ertstadiagnose: ____ / ____

Sicherung der Diagnose:

- | | | | |
|---------------------------------------|--|--|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> histologisch | <input type="checkbox"/> computertomographisch | <input type="checkbox"/> sonographisch | <input type="checkbox"/> klinisch |
|---------------------------------------|--|--|-----------------------------------|

Genese:

- | | | |
|---|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> äthyltoxisch | <input type="checkbox"/> Hepatitis C | <input type="checkbox"/> Hepatitis B |
| <input type="checkbox"/> Hämochromatose | <input type="checkbox"/> Primär biliäre Zirrhose | <input type="checkbox"/> kryptogen |

 für LTx gelistet seit ____ / ____ Ort: _____

- | | | | |
|---|--------|--|---|
| <input type="checkbox"/> nicht gelistet | Grund: | <input type="checkbox"/> Patientenwunsch | <input type="checkbox"/> florider Alkoholabusus |
| | | <input type="checkbox"/> Non-Compliance | <input type="checkbox"/> Begleiterkrankungen |
| | | <input type="checkbox"/> unklar | <input type="checkbox"/> _____ |

Aktueller Aufenthalt:

Krankenhaus: _____

- | | | | |
|------------------|--|--------------------------------------|--|
| Intensivstation: | <input type="checkbox"/> anästhesiologisch | <input type="checkbox"/> chirurgisch | <input type="checkbox"/> internistisch |
| | <input type="checkbox"/> interdisziplinär | | |

Krankenhausaufnahme: ____/____/2010

Aufnahme auf Intensivstation: ____/____/2010

Aufnahmegrund auf Intensivstation:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> akutes Leberversagen | <input type="checkbox"/> akut auf chronisches Leberversagen |
| <input type="checkbox"/> hydropische Dekompensation | <input type="checkbox"/> spontan bakterielle Peritonitis |
| <input type="checkbox"/> gastrointestinale Blutung | <input type="checkbox"/> hepatische Enzephalopathie |
| <input type="checkbox"/> hepatorenales Syndrom | <input type="checkbox"/> hepatopulmonales Syndrom |
| <input type="checkbox"/> Sepsis | <input type="checkbox"/> _____ |

Nähere Spezifizierung und weitere Komplikationen im Verlauf

akutes Leberversagen

King's-College-Score erfüllt nicht erfüllt

Kriterien des King's College London

Paracetamolintoxikation	Andere Ätiologien
Arterieller pH <7,3	PTT >100 sec. (INR >6,7)
oder alle folgenden Kriterien:	oder 3 der 4 folgenden Kriterien:
PT T>100 sec.	Alter <10 oder >40Jahre
Kreatinin >3,4mg/dl	Ikterus >7Tage vor Auftreten der HE
HE 3-4°	Bilirubin >17,4mg/dl
	Ungünstige Ätiologie (Non-A-Non-B-Hepatitis, medikamenteninduziert)

medikamentös-toxisch

akute Hepatitis _____

kryptogen

akut auf chronisches Leberversagen

medikamentös-toxisch

akute Exazerbation einer chronischen Hepatitis _____

kryptogen

hydropische Dekompensation

spontan bakterielle Peritonitis (SBP)

Aszites: erste Punktion: _____ ml gesamt: _____ ml

Zellzahl: _____ G/l (max.) Datum: ____ / ____ / 2010

Eiweiß: _____ g/dl Neutrophile: _____ %

Keimnachweis im Aszites: _____

Gabe von Diuretika: nein ja: _____

gastrointestinale Blutung (GI-Blutung)

Ösophagusvarizenblutung

Fundusvarizenblutung

Ulcus ventriculi (Forrest _____)

Ulcus duodeni (Forrest _____)

Therapie:

Ösophagoduodenoskopie _____ Minuten nach Aufnahme

Varizenligatur mit _____ Gummibändern

- Injektion von _____ ml Fibrinkleber
- Injektion von _____ ml Suprarenin (1:100 000)
- Applikation von _____ Clips
- Intravenöse Applikation von _____ mg Terlipressin
- Transfusion von _____ Erythrozytenkonzentraten
- Transfusion von _____ Thrombozytenkonzentraten
- Transfusion von _____ Fresh Frozen Plasma

hepatische Enzephalopathie (HE)

<input type="checkbox"/> I	Gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, Asterixis, veränderte Persönlichkeit, verminderte Konzentrationsspanne
<input type="checkbox"/> II	Dysarthrie, zeitliche und räumliche Desorientiertheit, inadäquates Verhalten
<input type="checkbox"/> III	Somnolenz, Agitiertheit und Aggressivität möglich
<input type="checkbox"/> IV	Koma, verminderte oder abwesende Abwehrreflexe

hepatorenales Syndrom (HRS) **akutes Nierenversagen**

Urinausscheidung: _____ ml/24h (Tag der Aufnahme)

Nierenersatzverfahren: nein

intermittierend Gesamtdauer: _____ Stunden

chronisch Gesamtdauer: _____ Stunden

hepatopulmonales Syndrom (HPS)

BGA: pO₂: _____ mmHg pCO₂: _____ mmHg

Pulmonalarterieller Druck: _____ mmHg

Sepsis

Fokus: Lunge Urin Aszites _____

Hydrocortison Selen Xigris

Mikrobiologie:

Keimnachweis	Asservat

Sonstige nicht näher bezeichnete Komplikationen / Folgen der Leberzirrhose:

Klinische Chemie bei Aufnahme

Hämoglobinkonzentration: _____ g/dl Hämatokrit: _____ %
 MCV _____ fl MCH _____ pg
 Thrombozyten: _____ G/l Leukozyten _____ G/l
 CRP: _____ mg/l Grenzwert: < _____ mg/l
 Procalcitonin: _____ ng/ml

Quick: _____ % INR: _____ pTT: _____ sec.

Kreatinin: _____ mg/dl Harnstoff: _____ mg/dl Harnstoff-N (BUN): _____ mg/dl
 Glukose: _____ mg/dl Alk. Phos.: _____ U/l γ -GT: _____ U/l
 Bilirubin: _____ mg/dl GOT (ASAT): _____ U/l GPT (ALAT): _____ U/l
 Ammoniak: _____ μ g/dl Eiweiß: _____ g/dl Albumin: _____ g/dl
 Kalium: _____ mmol/l Natrium _____ mmol/l Bicarbonat _____ mmol/l

Zusätzliche Werte zum Berechnen der Scores (jeweils schlechtester Wert in 24h)

Herzfrequenz: _____ /min syst.Blutdruck: _____ mmHg MAD _____ mmHg
 Atemfrequenz: _____ /min Körpertemperatur: _____ °C Urinausfuhr: _____ ml/d
 PaO₂: _____ mmHg FiO₂: _____ pH arteriell: _____

Child-Pugh-Score: _____ (_____ Punkte)

Kriterium	1 P	2 P	3 P	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	<2,0	2,0-3,0	>3,0	mg/dl (x 17,104= μ mol/l)
Serum Albumin	>3,5	2,8-3,5	<2,8	g/dl
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2	
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	Mittelgradig	
Hepat.Enzephalopathie	keine	Stadium I-II	Stadium III-IV	

Bei Primär biliäre Zirrhose oder primär sklerosierende Cholangitis gelten folgende Bilirubinreferenzbereiche:

1P <4,0mg/dl, 2P 4-10mg/dl, 3P >10,0mg/dl

→ Stadium A: 5-6P. Stadium B: 7-9P. Stadium C: 10-15P.

MELD-Score: _____

$$10 \{0.957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$$

SAPS II

(Der tägliche SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) errechnet sich nach folgenden Tabellen. Erfasst werden die jeweils schlechtesten Werte innerhalb der vergangenen 24 Stunden.)

Variablen	Punkte												
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [1/min]	70 - 119		40-69		120-159			≥160			<40		
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100-199		≥200			70-99							<70
Körpertemperatur [°C]	<39			≥39									
PaO ₂ /FIO ₂ * [mmHg]							≥200		100- <200		<100		
Ausfuhr Urin [l/d]	≥1,0				0,5- <1,0						<0,5		
Harnstoff im Serum [g/l]	<0,6						0,6- <1,8			≥1,8			
Leukozyten [10 ⁹ /mm ³]	1,0- <2,0			≥2,0								<1,0	
Kalium im Serum [mmol/l]	3,0- <5,0			≥5,0 <3,0									
Natrium im Serum [mmol/l]	125- <145	≥145				<125							
Bicarbonat im Serum [mmol/l]	≥20			15- <20			<15						
Bilirubin im Serum [µmol/l]	<68,4				68,4- <102,6					≥102,6			

*Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

Variablen	Punkte					
	0	6	8	9	10	17
Chronische Leiden				Melastasierende Neoplasie	Hämatologische Neoplasie	AIDS*
Aufnahmestatus**	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht-geplant chirurgisch			

* Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen
 ** geplant chirurgisch: Operallionstermin mindestens 24 Stunden vorher geplant
 nicht-geplant chirurgisch: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant
 medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert
 Achtung! Bei den chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden.

Variablen	Punkte								
	0	5	7	12	13	15	16	18	26
Alter des Patienten	<40		40-59	60-69		70-74	75-79	≥80	

GCS	PUNKTE
< 6	26
6 - 8	13
9 - 10	7
11 - 13	5
14 - 15	0

Glasgow Coma Scale für Erwachsene

Punkte	Augen öffnen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
6 P.	-	-	befolgt Aufforderungen
5 P.	-	konversationsfähig, orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4 P.	spontan	konversationsfähig, desorientiert	ungezielte Schmerzabwehr
3 P.	auf Aufforderung	unzusammenhängende Worte	auf Schmerzreiz Beugeabwehr (abnormale Beugung)
2 P.	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz Strecksynergismen
1 P.	keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz

Schweregrad: Leicht: 14-15 Punkte ; Mittel: 9-13 Punkte ; Schwer: 3-8 Punkte

APACHE II Score Erhebungsbogen (Deutsch)

NEGATIVSTE WERTE	ERHOEBENE VARIABLEN	ABWICHLUNGEN NACH OBEN					ABWICHLUNGEN NACH UNTEN					Punkte
		+4	+3	+2	+1	+0	+1	+2	+3	+4		
	Temperatur – rektal (°C)	≥ 43°C	39-40,9°C		38,5-38,9°C	36-36,4°C	34-35,9°C	32-33,9°C	30-31,9°C	≤ 28,9°C		
	Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-89		50-69		≤ 49		
	Herzfrequenz HF /min	≥ 190	140-179	110-139		70-89		55-69	40-54	≤ 39		
	Atmefrequenz AF /min (Central and nicht beatmet)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5		
	Oxygenierung Wenn der P _{aO₂} ist, dann wird die Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ArDO ₂ betrachtet Die Einheit P _{aO₂} wird als arithmetische Differenzdruck (ArDO ₂) eingetrag berücksichtigt	≥ 500	350-499	200-249		< 200						
	pH arteriell	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,35-7,49		7,25-7,34	7,15-7,24	≤ 7,15		
	Natrium mmol/l	≥ 180	160-179	155-159	150-154	136-149		120-129	111-119	≤ 110		
	Kalium mmol/l	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-3,4	3-3,4	2,5-2,9		≤ 2,5		
	Kreatinin mg/100ml Bei akuten Nierenversagen Punkte verdoppeln	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6				
	Hämatokrit %	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20		
	Leukozyten (x1000)	≥ 40		30-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1		
	Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score										
											Punkte gesamt:	

*Sie berechnet sich aus ArDO₂ (mmHg) = p_{aO₂} oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt

Age Points:	≤ 44 Jahre = 0 Punkte	45-54 = 2 Punkte	55-64 = 3 Punkte	65-74 = 5 Punkte	≥ 75 = 6 Punkte
-------------	-----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------

Durch Blöcke gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorübergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
New York Health Association (NYHA) Class IV	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Chronische rezidivierende, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
bekannte chronische Hypoxie, Hyperkämie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertonie (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
chronische Dialyse	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppressiva, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Nicht-operierter Patient	bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Elektiv-OP	bei einem JA 3 Punkte	sonst 0 Punkte

APACHE II Score: _____

©2004 www.intensivecareunit.de/Arndt-Gandek
- China Gewähr -

SOFA: _____

Organdysfunktion	Schweregrad			
	1	2	3	4
Respiratorische Insuffizienz PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	< 400	< 300	< 200	< 100
Störungen der Gerinnung Thrombozytenzahl [Thrombo x 10 ³ /mm ³]	< 150	< 100	< 50	< 20
Leberdysfunktion Bilirubin [µmol/l]	20-32	33-101	102-204	> 204
Kreislaufinsuffizienz Blutdruck [mmHg]	MAP < 70	Dopamin ≤ 5 µg/kg/min oder Dobutamin	Dopamin > 5 µg/kg/min od. Adrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min od. Noradrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min	Dopamin > 15 µg/kg/min od. Adrenalin > 0,1 µg/kg/min od. Noradrenalin > 0,1 µg/kg/min
Störungen des ZNS Glasgow Coma Scale	13-14	10-12	6-9	< 6
Niereninsuffizienz Serumkreatinin [µmol/l] Urinproduktion [ml/Tag]	100-170	171-299	300-440 oder < 500	> 440 oder < 200

11. DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn **Prof. Dr. med. R. Schmid** als Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seinem Institut.

Meinem Doktorvater Herrn **Prof. Dr. med. W. Huber** danke ich sehr herzlich für die Überlassung dieses sehr interessanten Dissertationsthemas und die freundliche Unterstützung bei allen Fragen und Belangen.

Daneben danke ich Herrn **Dr. V. Phillip** herzlich für die unmittelbare Betreuung meiner Dissertation, die sehr zuverlässige und schnelle Korrektur dieser Arbeit und die Koordination der Studienabläufe.

Ein sehr herzlicher Dank auch an meine Mitdoktoranden **Katharina Gebhard**, **Marie Welsch** und **Christian Fricke**. Die immer sehr angenehme und kollegiale Zusammenarbeit hat sehr viel zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen.

Mein größter Dank gilt meinen **Eltern** (Dr. med. Ch. Leistner und Dr. med. E. Leistner), und meinen **Geschwistern** (Dr. D. Leistner, P. Leistner, S. Leistner und R. Leistner), die mir die Anfertigung dieser Arbeit erst möglich gemacht haben. Besonders **Sarah Leistner** ein spezieller Dank, die sicherlich durch ihre unermüdliche Unterstützung und stetige Hilfsbereitschaft maßgeblich zur Erstellung dieser Dissertation beigetragen hat. Sowohl auf ihre statistische als auch moralische Beratung und Betreuung (u.a. Korrekturlesen) konnte man sich stets verlassen.

Nicht zuletzt gilt mein allerherzlichster Dank meinem lieben Freund **Tobias Thurm** für das Korrekturlesen dieser Arbeit, die fachliche Unterstützung bei allen medizinischen Fragen und seinen allzeit liebevollen Beistand.

12. LEBENS LAUF

Angaben zur Person

Name: Vanessa Nina Leistner
Geburtstag: 18.08.1986
Geburtsort: München
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

1994-1997 Paul-Gerhard Grundschule Freising
1997-2006 Camerloher-Gymnasium Freising

2006-2008 Vorklinisches Studium an der LMU München
2008-2012 Klinisches Studium an der TU München

Abschlüsse, Auszeichnungen

06/06 Erhalt der allgemeinen Hochschulreife
09/08 Physikum/ Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/12 Erhalt des Deutschlandstipendiums der TU-München
12/12 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Erteilung der Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang

seit 06/13 Assistenzärztin Innere Medizin
Krankenhaus Barmherzige Brüder München

