

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prognostische Bedeutung von enzymatischen
Leberfunktionstests bei Patienten mit Leberzirrhose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katja Lüttgert
aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstract – Deutsch	IV
Abstract - English.....	V
1. Einleitung	1
1.1. Die Leber.....	1
1.2. Leberzirrhose.....	2
1.2.1. Definition	2
1.2.2. Ätiologie und Pathogenese	2
1.2.3. Klinische Darstellung und Prognose.....	5
1.2.4. Mögliche Therapieoptionen	6
1.3. Die Lebertransplantation.....	7
1.3.1. Geschichte der Lebertransplantation.....	7
1.3.2. Aktuelle Entwicklungen der Transplantationswarteliste	7
1.4. Etablierte laborparametrische Scores zur Schweregrad- und Prognoseeinschätzung des chronischen Leberversagens	8
1.4.1. Der Child-Turcotte-Pugh (CTP) Score	8
1.4.2. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score.....	9
1.4.3. Problematiken der laborparametrischen Scores	9
1.5. Weitere leberspezifische Tests zur möglichen Bestimmung der Leberfunktion und zur Prognoseabschätzung bei chronischem Leberversagen..	10
1.5.1. Der Indocyaningrün-Test (ICG-Test)	11
1.5.2. Atemtests.....	11
1.5.3. Der LiMAx (Maximum Liver Function Capacity)-Test	12
2. Zielstellung	14
3. Methodik	15
3.1. Studienaufbau.....	15

3.2. Studienpopulation	15
3.2.1. Patientenkollektiv	15
3.2.2. Einschlusskriterien	15
3.2.3. Ausschlusskriterien	16
3.3. Durchführung der Einschlussuntersuchungen	16
3.3.1. Laborparameter	16
3.3.2. Symptomfragebogen	18
3.3.3. Dynamische leberspezifische Tests	19
3.4. Follow-Up-Untersuchung	22
3.5. Statistische Auswertung	22
4. Ergebnisse	24
4.1. Das Patientenkollektiv	24
4.1.1. Allgemeine Patientencharakteristika	24
4.1.2. Leberspezifische Patientencharakteristika	25
4.2. Leberspezifische dynamische Tests	27
4.2.1. LiMAx-Messung	27
4.2.2. Plasmaverschwinderate der Indocyaningrün-Messung	28
4.3. Laborparametrische Scores und Leberfunktionsmessungen im Vergleich ..	28
4.3.1. LiMAx-Messung	28
4.3.2. Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests	30
4.4. Patientenstatus drei Monate nach Einschluss	32
4.4.1. Lebertransplantierte Patienten	32
4.4.2. Verstorbene Patienten	33
4.5. Prognostische Voraussagekraft der verschiedenen Lebertests und –parameter	35
4.5.1. Cox-Regressionsanalysen	35
4.5.2. Area under Receiver Operating Characteristic (AUROC)	36
4.5.3. Überlebenszeitanalysen	39
5. Diskussion	43

5.1. Die Diskussion der Methodik	43
5.1.1. Die Wahl des Patientenkollektivs	43
5.1.2. Die Methoden.....	43
5.2. Das Patientenkollektiv	45
5.2.1. Die Basisdaten	45
5.2.2. Die Ätiologie der Leberzirrhose	45
5.2.3. Komplikationen der Leberzirrhose	46
5.3. Diskussion über den Ausschluss der Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom.....	46
5.4. Die dynamischen Lebertests im Vergleich	48
5.5. Die Prognostische Güte der verschiedenen untersuchten Tests	51
6. Zusammenfassung.....	54
Literaturverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	XIV
Abbildungsverzeichnis.....	XV
Tabellenverzeichnis.....	XVII
Formelverzeichnis	XVII
Eidesstattliche Versicherung.....	XVIII
Lebenslauf	XIX
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	XXI
Danksagung.....	XXIII

Abstract – Deutsch

Hintergrund

Die moderne Transplantationsmedizin sieht sich mit dem Problem einer steigenden Zahl an Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation im Gegensatz zu einer fallenden Anzahl an Spenderlebern konfrontiert. Um eine möglichst objektive Ermittlung der Patienten mit der höchsten Dringlichkeit zu gewährleisten, wurde der Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score als Allokationssystem implementiert. Ein weiterer wichtiger Score zur Schweregradeinschätzung der Leberzirrhose stellt der Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP) dar. Allerdings ermittelt keiner der beiden die aktuelle residuale Leberfunktion, sondern sie stützen sich ausschließlich auf Laborparameter.

Ziel dieser Studie war es, alternative Leberfunktionstests (Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns (PDR-ICG) und LiMAx-Test (Maximum Liver Function Capacity)) hinsichtlich ihrer prognostischen Güte für das Drei-Monats-Überleben mit etablierten Laborscores zu vergleichen.

Methoden

357 Patienten mit einer stabilen Leberzirrhose und ohne vorangegangene leberchirurgische Eingriffe wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. Zum Einschlusszeitpunkt erhielten die Patienten ein ausgedehntes Labor, eine klinische Untersuchung, den Indocyaningrüntest und den ¹³C-basierten Test zur Determinierung der metabolischen Leberfunktionskapazität – den LiMAx. Primäre Studienziele waren Versterben sowie Transplantation innerhalb von 3 Monaten nach Studieneinschluss.

Ergebnisse

269 Patienten konnten in die finale Analyse eingeschlossen werden. Der LiMAx zeigte eine bessere Korrelation mit dem MELD ($r=-0,603$, $p<0,001$) als der PDR-ICG ($r=-0,555$ $p<0,001$). Beide dynamische Tests wiesen eine gute Korrelation mit den CTP Klassen auf ($p<0,001$). Innerhalb von drei Monaten erhielten 27 Patienten (10,2 %) eine Spenderleber, 26 (10,9 %) verstarben. Die verstorbenen Patienten zeigten signifikant niedrigere MELD ($p<0,001$), CTP ($p<0,001$), PDR-ICG ($p=0,004$) und LiMAx ($p<0,001$) Werte. Der MELD zeigte die beste prognostische Güte (AUROC 0,86), gefolgt vom CTP (AUROC 0,83), dem LiMAx (AUROC 0,75) und dem ICG (AUROC 0,68). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich der LiMAx und das Serumkreatinin als unabhängige signifikante Einzelparameter der

Überlebenswahrscheinlichkeit. Mit 0,96 hatte der LiMAx bei einem Cut-Off-Wert von 78,5 µg/kg/h zudem den besten negativ prädikativen Wert, gefolgt vom MELD (Cut-Off 20,5; NPV 0,95).

Schlussfolgerung

Der LiMAx bietet bei Patienten mit Leberzirrhose neben den etablierten Laborscores eine gute Möglichkeit zur Prognoseabschätzung hinsichtlich des Drei-Monats-Überlebens. Vor allem Patienten mit geringem Risiko zu versterben können zuverlässig identifiziert werden.

Abstract - English

Background

Modern transplant medicine faces the problem of an increasing number of cirrhotic patients awaiting a liver transplantation in contrast to a decreasing availability of donor organs. Mathematical scoring systems have been developed to determine the need and the degree of urgency of a liver transplantation, most popular among them Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP) and Model for End-Stage Liver Disease (MELD). However, none of them is considering actual quantitative liver function capacity but only surrogate laboratory parameters.

Aim of this study was to assess the prognostic value of two quantitative liver function tests (Plasma Disappearance Rate of Indocyanine Green (PDR-ICG) and LiMAx-test (Maximum Liver Function Capacity)) to estimate 3-months survival and compare their performance to established prognostic models.

Methods

357 patients with chronic liver disease in a stable condition and without previous hepatic surgery were included in this prospective study. Laboratory testing, clinical examination, the indocyaningreentest and a ¹³C-based test for the determination of metabolic liver function - the LiMAx test - were performed at inclusion. Primary endpoints of this study were death or transplantation within 3 months.

Results

269 patients were eligible for final analysis. LiMAx showed a higher correlation ($r=-0.603$, $p<0.001$) with MELD than PDR-ICG ($r=-0.555$ $p<0.001$). Both tests correlated significantly with

CTP classes ($p < 0.001$). 27 patients (10.2 %) received a transplant within 3 months, 26 (10.9 %) died. Those patients had significantly lower MELD ($p < 0.001$), CTP ($p < 0.001$), PDR-ICG ($p = 0.004$) and LiMAx ($p < 0.001$) values. Of these parameters MELD had the best prognostic value (AUROC 0.86), followed by CTP (AUROC 0.83), LiMAx (AUROC 0.75) and PDR-ICG (AUROC 0.68). Multivariate cox regression analysis revealed LiMAx and creatinine to be the only independent individual parameters of risk of death. LiMAx showed the highest negative predictive value (0.96) at a cut-off value of 78.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ followed by MELD (cut-off 20.5; NPV 0.95).

Conclusion

LiMAx provides good prognostic value in regard to three months survival for patients with chronic livercirrhosis. Especially patients who are not at risk of dying within three months can be identified reliably.

1. Einleitung

1.1. Die Leber

Die Leber besteht insgesamt aus vier Leberlappen: Den beiden großen Lobus dexter und sinister, sowie den beiden kleineren Lobus caudatus und quadratus. Sie ist mit 2-3 % des gesamten Körpergewichts das größte Stoffwechselorgan des Menschen (1). Sie übernimmt multiple Aufgaben im Bereich der Verdauung, der Entgiftung, der Gerinnung, der Speicherung und in der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushaltes.

Die Leber ist im menschlichen Körper sowohl am Glukose-, als auch am Fett-, Vitamin- und Proteinstoffwechsel rege beteiligt und trägt unter anderem durch ihre Speicherfunktion zur Aufrechterhaltung der vom Körper benötigten Serumspiegel bei. So hat sie die Möglichkeit den für alle Körperzellen wichtigen Glukosegehalt im Blut, durch Glykogenbildung und -speicherung bei Überschuss und Glykogenabbau und Glukoneogenese bei Mangel, konstant zu halten. Zudem ist die Leber dafür zuständig, die mit der Nahrung aufgenommenen Proteine zu zerlegen und in die vom Körper benötigten Aminosäuren und Proteine zu überführen. Wichtige durch die Leber synthetisierte Proteine sind zum Beispiel die Gerinnungsfaktoren, die Akute-Phase-Proteine und natürlich das Komplementsystem. Außerdem spielt sie auch im Fettstoffwechsel eine große Rolle, vor allem im Abbau, sowie in der Synthese und Speicherung von Lipoproteinen. Die Leber ist zudem sowohl für die Entgiftung von körpereigenen Substanzen durch Biotransformation, z.B. das im Proteinabbau entstehende und cerebral toxische Ammoniak zu Harnstoff, sowie das im Erythrozytenabbau entstehende Bilirubin, als auch von körperfremden, z.B. durch die Nahrung aufgenommene Noxen und Medikamente, zuständig (2). Dabei geht der renalen oder biliären Ausscheidung der Substanzen meist eine Biotransformation in der Leber voraus. Bevor die auszuscheidenden Stoffe in der Phase-II-Reaktion an meist wasserlösliche Stoffe gebunden werden können, müssen sie in der Phase-I-Reaktion, die durch die Enzyme der Cytochrom-P450-Familie katalysiert werden, mit funktionellen Gruppen versehen werden. Beim Menschen sind bisher 57 verschiedene dieser Cytochrome bekannt, wobei nur ungefähr die Hälfte an der Biotransformation mitwirkt. Die andere Hälfte ist an dem endogenen Metabolismus von Hormonen, Fettsäuren, Vitaminen, Prostaglandinen und Eikosanoiden beteiligt (3).

Zusammengefasst übernimmt die Leber im menschlichen Organismus vielfältige überlebenswichtige Aufgaben, die aufgrund ihrer Fülle hier nur kurz angerissen werden konnten.

Im Falle einer Beeinträchtigung der Organfunktion kann es daher zu schwerwiegendsten Komplikationen kommen.

1.2. Leberzirrhose

1.2.1. Definition

Die Erkrankung Leberzirrhose beschreibt das histologische Endbild jeder chronischen Lebererkrankung mannigfaltiger Ursachen, welches mit einer Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber, einer Fibrosierung und Regeneratknottenbildung einhergeht (4). Durch diesen progressiven Strukturumbau der Leber und dem progredienten Verlust funktioneller Hepatozyten kommt es zu funktionellen Einschränkungen der Leberfunktion, was zu spezifischen Komplikationen wie Leberinsuffizienz mit hepatischer Enzephalopathie bei Anstieg des Ammoniakspiegels, Blutungsereignissen bei reduzierter Gerinnung, portaler Hypertension mit Varizen- und Aszitesbildung und spontan bakterieller Peritonitis führen kann (5). Zudem kann es, besonders bei viralen Hepatitiden und hier vor allem bei der Hepatitis C, zur Ausbildung eines Hepatozellulären Karzinoms kommen.

Die Prävalenz der Leberzirrhose liegt in Europa aktuell je nach Studie und Geschlecht zwischen 70,1 und 132,6 Erkrankten pro 100.000 Einwohner (6). Seit einigen Jahren zählt die Leberzirrhose in Deutschland zwar nicht mehr zu den zehn häufigsten Todesursachen, doch ist sie mit 14098 Toten im Jahr 2011 noch immer spürbar vertreten (7). Der Trend der Mortalität zeigt sich in den letzten zehn Jahren stetig absteigend, was sicherlich den verbesserten Diagnose- und Therapieoptionen zuzuschreiben ist.

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese

Die häufigste Ursache der Leberzirrhose in den westlichen Industrieländern ist mit 60-70 % der Fälle alkoholtoxisch (8). Mit 10-30 %, je nach Studie, folgen die viral bedingten chronischen Virushepatitiden B und C, gefolgt von der Steatohepatitis mit 15 % (8). Die restlichen möglichen Ursachen bilden mit 5-10 % alle weiteren Erkrankungen wie zum Beispiel Autoimmunhepatitis, primär und sekundär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, medikamenteninduzierte Leberschäden, sowie Stoffwechselkrankheiten wie Hämochromatose, Morbus Wilson und α 1-Antitrypsinmangel (4). Zudem bleibt die Genese bei einem kleinen Teil der diagnostizierten Leberzirrhosen unklar.

Die molekularen Pathogenesen der verschiedenen Ätiologien der Leberzirrhose sind noch nicht vollständig verstanden und somit Gegenstand aktueller Forschung. So wird davon ausgegangen, dass die Hepatitisviren durch einen bisher noch nicht vollständig verstandenen Mechanismus die Hepatozyten gegenüber dem Tumornekrosefaktor (TNF-alpha) sensibilisieren, der bei diesen Patienten im Serum zudem erhöhte Werte zeigt (9) (10) (11). Dieser Faktor kann unter anderem eine Entzündungsreaktion des Körpers aufrechterhalten beziehungsweise induzieren, die Zellapoptose und -nekrose herbeiführen und sorgt zudem für die Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren.

Bei der chronischen alkoholischen Lebererkrankung kommt es durch eine vermehrte Ansammlung von Fettsäuren in den Hepatozyten und einer gleichzeitigen Hemmung ihrer Oxidation und einer allgemeinen Verminderung der Antioxidantien zu einer Leberverfettung (Steatose). Außerdem entstehen dadurch im Verlauf mitochondriale Schäden, die wiederum zu einer Entzündungsreaktion führen können. Es wird zudem vermutet, dass die intestinale Permeabilität durch den Alkoholkonsum zunimmt, was eine Erhöhung der Entzündungsparameter, darunter auch TNF-alpha, zur Folge hat. Zusammengenommen kommt es durch die beschriebenen Mechanismen auch hier letztendlich zu einer Entzündungsreaktion mit Apoptose und Nekrose der Hepatozyten (12) (13).

Bei der Steatohepatitis werden, ähnlich der alkoholtoxischen Leberzirrhose, vermehrt Fettsäuren in die Hepatozyten eingelagert, was hauptsächlich auf ein vermehrtes Angebot an Lipiden im Serum zurückzuführen ist. Dies kann im Verlauf zudem zu einer verminderten Ausscheidung der Fettsäuren aus den Hepatozyten führen (14). Diese vermehrte Fettsäureeinlagerung wiederum hat, wie bereits erwähnt, eine Schädigung der Mitochondrien zur Folge. Zudem kommt es durch die stark erhöhte Menge an Adipozyten zu einer vermehrten Ausschüttung von Entzündungsparametern und TNF-alpha (15). Als einer der Hauptrisikofaktoren der Steatohepatitis wird das metabolische Syndrom angesehen (16).

Unabhängig vom Ursprung der Zirrhose kommt es somit durch unterschiedliche Mechanismen zu einer konstanten Schädigung der Leber mit Apoptosen und Nekrosen der Hepatozyten und nachfolgender weiterer Zytokinfreisetzung. Dies führt gemeinsam mit den bereits erwähnten Mechanismen zu einer chronischen Entzündungsreaktion mit narbigem Umbau der Leber. Außerdem fibrosiert die Leber und es bilden sich histologisch nachweisbare Regeneratknoten und Bindegewebssepten. Durch diesen bindegewebigen Umbau kommt es im Verlauf zu

Zirkulationsstörungen der Leber, was weitere Zellnekrosen und letztendlich das Fortschreiten der Zirrhose zur Folge hat.

Die Leber gehört zu den wenigen Organen im menschlichen Organismus mit einer doppelten Blutversorgung. So wird sie beim lebergesunden Patienten zum einen zu 75 % über die Portalvene mit venösem Blut aus den unpaarigen Bauchorganen und zum anderen zu 25 % mit arteriellem Blut über die Arteria hepatica propria versorgt. Zusammengefasst beträgt ihr Anteil am gesamten Herzzeitvolumen 25 % (800-1200 ml/min bzw. 100ml/min/100g Lebergewicht) und sie kann bis zu 15 % des vorhandenen Blutvolumens speichern und bei Bedarf wieder an den Körperkreislauf abgeben (17). (17) Bei leberkranken Patienten kann sich das Verhältnis zwischen arterieller und portalvenöser Durchblutung jedoch zugunsten der arteriellen Versorgung umkehren, wenn der portalvenöse Durchfluss nicht mehr ausreichend ist (18). Dazu kommt es im Rahmen der Leberzirrhose aufgrund einer durch die Fibrosierung ausgelösten Resistenzzunahme, sowie einer allgemeinen Rarefizierung der Sinusoide (17). Die dadurch hervorgerufene portale Hypertension aggraviert des Weiteren durch eine zirrhosebedingte verstärkte Durchblutung des Splanchnikusgebietes und hat neben der Veränderung der hepatischen Blutversorgung noch weitere Komplikationen zur Folge (19). Beim Gesunden beträgt der portalvenöse Druck 3-6mmHg. Von portaler Hypertension wird ab einem Druck von >12mmHg gesprochen. Als Folge der veränderten Druckverhältnisse im Portalsystem und dem Flusswiderstand der Leber sucht sich das Blut alternative Wege, um ohne Durchfluss durch die Leber in den Systemkreislauf zurückzukehren. Häufig dadurch verstärkt durchblutete Kollateralkreisläufe sind die Rektalvenen, ösophageale Venen und Venen der Bauchdecke, wodurch es zu Aussackungen und bei Fragilität der Venen, vor allem bei Ösophagusvarizen, zu lebensgefährlichen Blutungen kommen kann (20). Eine weitere Komplikation, die durch die Umgehungskreisläufe noch weiter begünstigt wird, ist die hepatische Enzephalopathie. Da durch die Kollateralen weniger portales Blut die Leber passiert und somit nicht durch die ohnehin bereits funktionell eingeschränkte Leber entgiftet werden kann, sammelt sich vor allem das zerebral toxische Ammoniak im Kreislauf an, das dann zur hepatischen Enzephalopathie bis hin zum hepatischen Koma führen kann. Aufgrund der verstärkten Durchblutung des Splanchnikusgebietes bei verminderten Abflussmöglichkeiten sammelt sich ein Teil des Gesamtblutvolumens in diesem Gebiet. Dies führt zu einer abdominalen Hypervolämie und einer systemischen Hypovolämie, wodurch renal das Renin-Angiotenin-Aldosteron-System aktiviert wird und es in der Folge zur Wasser- und Natriumretention, sowie zur peripheren und renalen Vasokonstriktion kommt (21). Durch diesen reaktiven Mechanismus können auf Dauer die

Nieren geschädigt werden und es kann zu einem hepatorenenalen Syndrom mit hepatisch bedingter Niereninsuffizienz kommen, die zu Beginn bei adäquater Therapie noch reversibel ist, im Verlauf jedoch chronifizieren kann (22). Außerdem sind diese Mechanismen an der Entstehung des Aszites maßgeblich beteiligt. So kommt es durch den portal erhöhten hydrostatischen Druck in Kombination mit einem verminderten kolloidosmotischen Druck bei verminderten Albuminwerten, bedingt durch die reduzierte Syntheseleistung der Leber, zur Ansammlung freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle (21) (22). Eine Komplikation des Aszites stellt die spontan bakterielle Peritonitis dar, wobei es zu einer iatrogenen oder endogenen bakteriellen Infektion des Aszites kommt.

1.2.3. Klinische Darstellung und Prognose

Die beginnende Leberzirrhose verläuft meist über lange Zeit klinisch inapparent, bis es im Verlauf zu den ersten Komplikationen kommt, die dann zur weiteren Diagnostik und letztendlich zur Diagnosestellung führen (4) (23). Frühe unspezifische Symptome können Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung und Gewichtsabnahme, sowie Leberhautzeichen, z.B. Spider naevi, Lackzunge, Palmarerythem und Juckreiz sein. Erste Komplikationen, die zu einer Diagnosestellung führen können, sind Ikterus bei Bilirubinanstieg, Varizenblutung und Aszitesbildung bei portaler Hypertension, Gerinnungsstörungen durch eingeschränkte Proteinsynthese und Episoden von hepatischer Enzephalopathie bei erhöhten Ammoniakspiegeln. Wenn diese Symptome auftreten, sind meist schon 80-90 % des Leberparenchyms zerstört (4).

Diagnostizieren kann man die Leberzirrhose durch eine histologische Untersuchung nach Biopsieentnahme, was den Goldstandard darstellt (24). Klinisch oft schon ausreichende Hinweise auf eine bestehende Leberzirrhose können der Ultraschall, die Computertomographie und auch die Labordiagnostik liefern (4). In der Klinik häufig verwendete Surrogatparameter der Leberschädigung sind die im Zytoplasma beziehungsweise in den Mitochondrien der Leberzellen vorkommenden Enzyme Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Glutamatdehydrogenase, sowie die alkalische Phosphatase und Gamma-Glutamyltransferase, die in der Leberzellmembran sitzen. Aufgrund ihrer Lokalisation können erhöhte Werte dieser Enzyme im Blut vor allem bei Zellschädigung beziehungsweise -zerfall gemessen werden. Zudem werden zur Beurteilung der Syntheseleistung die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, Antithrombin, die Pseudocholinesterase und Albumin herangezogen. Um die Entgiftungsfunktion der Leber beurteilen zu können, sind die Parameter Bilirubin und Ammoniak von Bedeutung.

Die Prognose der Leberzirrhose ist sehr stark von der Ätiologie, dem weiteren Risikoverhalten, individuellen Komplikationen, dem jeweiligen Schweregrad und natürlich der verbleibenden Leberfunktion abhängig (23). So haben Patienten mit einer guten Leberfunktion (CTP A (siehe unten)) eine 1-Jahresüberlebensrate von 100 %, wohingegen bei Patienten mit mäßiger (CTP B) und geringer (CTP C) Leberfunktion die 1-Jahresüberlebensrate mit 85 % bzw. 35 % stark verringert ist (25)..

1.2.4. Mögliche Therapieoptionen

Ähnlich der Prognose der Leberzirrhose unterscheiden sich auch die Therapieoptionen der Patienten voneinander und sind stark abhängig von dem Stadium der Zirrhose, der Ätiologie und bereits aufgetretener Komplikationen. Aufgrund der sich daraus ergebenden Komplexität der möglichen Therapieoptionen soll dieses Themengebiet an dieser Stelle zwar der Vollständigkeit halber erwähnt und kurz umrissen werden, die Autorin beschränkt sich aber im Weiteren auf für diese Arbeit und seine Fragestellungen relevante Aspekte der Therapie.

Patienten, die sich noch in frühen Stadien befinden, beziehungsweise noch keine vollwertige Zirrhose entwickelt haben, können bereits von einfachen Maßnahmen, wie zum Beispiel dem Beenden des Risikoverhaltens, profitieren und somit die Progredienz der Zirrhose in frühen Stadien aufhalten. In Vorstadien der Zirrhose ist sogar eine vollständige Wiederherstellung der Organfunktion möglich. In fortgeschrittenen Stadien und bei Auftreten einiger Komplikationen, zum Beispiel dem hepatorenalen Syndrom, sind die Therapieoptionen allerdings begrenzt (22). Ab diesem Zeitpunkt hat ein Großteil der Therapiemaßnahmen nur noch unterstützenden Charakter mit dem Ziel Komplikationen zu vermeiden, beziehungsweise zu begrenzen und die Lebensqualität lange auf einem möglichst hohen Niveau zu erhalten. Bei einem Teil dieser Patienten bleibt letztendlich nur die Lebertransplantation als kurative Therapie.

Aufgrund der engen Verknüpfung der Lebertransplantation mit dem in dieser Studie untersuchten MELD-Score und zu seinem besseren Verständnis soll diese Therapieoption im Weiteren kurz umrissen, aber gleichzeitig bei Weitem nicht vollständig behandelt werden (siehe Kapitel 1.3.).

1.3. Die Lebertransplantation

1.3.1. Geschichte der Lebertransplantation

Seit dem ersten Versuch einer Lebertransplantation beim Menschen 1963 durch den Chirurgen Thomas E. Starzl (26), wobei der Patient noch während der Operation verstarb, hat sich in dem Gebiet der Lebertransplantation viel getan. So wurde 1967 Eurotransplant gegründet, zu Beginn vor allem mit dem Ziel eines verbesserten Matching von Spender und Empfänger. Als aufgrund der steigenden Erfolgsquote die Anzahl der Lebertransplantationen stark anstieg, bis zum Jahr 2012 wurden alleine in Deutschland 20.049 Lebern transplantiert (27), entwickelte sich Eurotransplant später vor allem zu einem Verteilungs- und Regulationsorgan und es wurde bei einer steigenden Anzahl an wartenden Patienten und einer stagnierenden Anzahl an Spenderlebern eine Warteliste implementiert.

Da die Prognose individueller Patienten in großem Maße von ihrem jeweiligen Schweregrad des chronischen Leberversagens abhängt, ist es wichtig ein geeignetes System zur Abschätzung der verbleibenden Leberfunktion und somit der Prognose zu entwickeln, das aber gleichzeitig auch eine größtmögliche Objektivität gewährleistet, um somit die bestmögliche Verteilung der Spenderorgane an Empfänger mit ansonsten niedriger Lebenserwartung zu garantieren.

1.3.2. Aktuelle Entwicklungen der Transplantationswarteliste

Aktuell befinden sich alleine in Deutschland 1491 Patienten auf der aktiven Warteliste zur Lebertransplantation, im gesamten Eurotransplantbereich sind es 2041 (28). Trotz der großen Anzahl an wartenden Patienten hat die Organspendebereitschaft im Eurotransplantbereich in den letzten Jahren abgenommen. So gab es im Jahr 2012 im Vergleich zum Vorjahr 5,3 % weniger gemeldete Spenderlebern (29), was dazu führte, dass die Anzahl an Lebertransplantationen um 4,6 % gefallen ist. Dies wiederum hatte zur Folge, dass im Jahr 2012 mit 660 Patienten 8,7 % mehr als im Jahr 2011 auf der Warteliste verstarben, was einen neuen Höchststand in den letzten Jahren bildet (29).

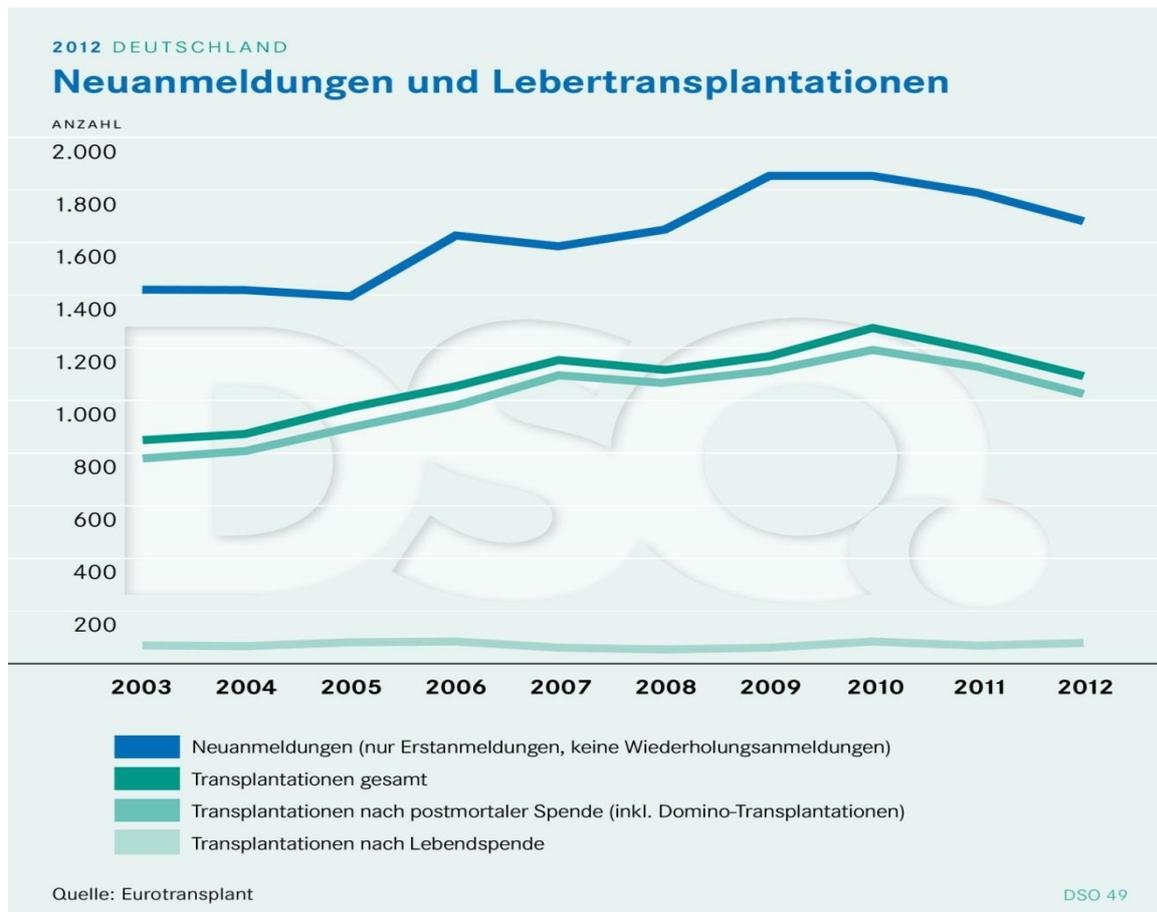


Abbildung 1: Entwicklung auf der Warteliste zur Lebertransplantation in Deutschland zwischen 2003 und 2012 (27)

1.4. Etablierte laborparametrische Scores zur Schweregrad- und Prognoseeinschätzung des chronischen Leberversagens

Zurzeit gibt es zwei wichtige laborparametrische Scores, die international Anwendung finden. Zum einen den Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score, der momentan Anwendung in der Lebertransplantation findet und zum anderen den Child-Turcotte-Pugh (CTP) Score.

1.4.1. Der Child-Turcotte-Pugh (CTP) Score

Der CTP-Score wurde 1964 von Child und Turcotte ursprünglich zur Evaluation des operativen Risikos der Anlage eines portosystemischen Shunts bei Patienten mit chronischem Leberversagen nach Ösophagusvarizenblutung entwickelt (25). Zu den ursprünglichen Variablen aus denen sich der Score zusammensetzte, gehörten Aszites, Enzephalopathie, Ernährungszustand, Bilirubinspiegel und Albuminspiegel. 1973 ersetzten Pugh et al. den Ernährungszustand durch die Prothrombinzeit (30). Der heute verwendete Score enthält somit die Variablen Aszitesgrad, Enzephalopatiegrad, sowie Serumlevel von Albumin und Bilirubin

und den Gerinnungsparameter INR. Für jede Variable werden je nach Höhe zwischen 1-3 Punkte verteilt. Anhand der Gesamtpunktzahl wird der Patient dann in eine der drei verschiedenen Schweregradgruppen eingeteilt, wobei die Patienten der Gruppe A (5-6 Punkte) die beste Prognose und die Patienten der Gruppe C (10-15 Punkte) die schlechteste Prognose sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitüberleben haben (31) (32).

1.4.2. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score

Der MELD-Score wurde ähnlich wie der CTP-Score im Jahr 2000 ursprünglich zur Einschätzung der postoperativen Mortalität bei Patienten mit elektiver Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS) zur Behandlung von rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen und Aszites entwickelt (33). Zu diesem Zeitpunkt bestand der Score noch aus vier Variablen. Zum einen die Laborparameter Bilirubin, Kreatinin und INR und zum anderen die Ätiologie des chronischen Leberversagens. Ungefähr zur gleichen Zeit wurde in der Lebertransplantationsmedizin eine neue Regelung zur Organverteilung gesucht, die vor allem nach Dringlichkeit und weniger als bisher nach Wartezeit Organe vergeben sollte. Somit evaluierten Kamath et al. 2001 den MELD-Score auf seine Voraussagekraft hinsichtlich der Kurzzeitmortalität bei Patienten mit chronischem Leberversagen (34). Auf Grund der gezeigten guten Ergebnisse hinsichtlich der Voraussagekraft für die Mortalität in dieser Studie wurde der MELD-Score seit dem 27. Februar 2002 in den USA und seit dem 16. Dezember 2006 auch im Eurotransplantbereich zur Organverteilung eingesetzt. Die zwei Neuerungen an dem Score durch das United Network for Organ Sharing vor der Einführung in der Transplantationsmedizin bestanden zum einen in der Entfernung der Ätiologie aus der Formel, was sie auf die drei Laborparameter Bilirubin, Kreatinin und INR begrenzte und zum anderen in der Begrenzung der zulässigen Höchst- und Mindestwerte der Parameter (35). Somit kann in dem in dieser Studie verwendeten UNOS-MELD-Score (im Weiteren nur noch MELD genannt) ein Punktwert zwischen 6 und 40 Punkten erreicht werden, wobei die 3-Monats-Mortalität mit jedem Punkt weiter ansteigt.

1.4.3. Problematiken der laborparametrischen Scores

Neben all den Vorteilen, die laborparametrische Scores aufweisen, wie zum Beispiel der einfachen Ermittlung der benötigten Werte, der möglichen repetitiven und retrospektiven Berechnung der Scores ohne Notwendigkeit einer persönlichen Untersuchung der Patienten, vor allem wichtig in der Transplantationsmedizin, und der einfachen Interpretation der errechneten Werte, haben Scores, die sich auf Laborparameter stützen, natürlich auch spezifische Nachteile.

Diese fangen bereits beim Patienten an. So werden die verschiedenen zu bestimmenden Parameter alleine durch die Konstitution sowie andere Vorerkrankungen des Patienten beeinflusst. Kreatinin zum Beispiel ist sehr stark von der vorhandenen Muskelmasse und der Bewegung der Patienten abhängig, was dazu führt, dass Frauen an sich bereits niedrigere Werte als Männer aufweisen, und auch kachektische Patienten, oft als Folge der fortgeschrittenen Leberzirrhose, meist reduzierte Kreatininwerte haben (36). Da Bilirubin beim Abbau von Erythrozyten entsteht, haben Patienten mit vermehrter Hämolyse von Grund auf höhere Bilirubinwerte als andere Patienten (37). Zudem sollte noch erwähnt werden, dass Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen bereits durch ihre Grunderkrankung weit höhere Bilirubinwerte aufweisen als Patienten mit anderen Ätiologien, was diese Patienten auf der Warteliste bevorteilen könnte. Der Parameter INR, der in beiden Scores vorkommt und die Gerinnung der Patienten repräsentiert, kann durch Gerinnungsstörungen beeinflusst werden.

Neben diesen patientenbezogenen Limitationen gibt es noch zwei weitere Problematiken bei der Verwendung von Laborparametern. Zum einen die mögliche Beeinflussung der Parameter durch bestimmte notwendige Therapien wie zum Beispiel Diuretika, Dialyse, Gerinnungsoptimierung, Albuminsubstitution und Transfusionen (37), und zum anderen die verschiedenen genutzten Methoden zur Bestimmung der Parameter im Labor, die ihrerseits zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können (37) (38).

Außerdem soll noch erwähnt werden, dass beide Scores von Beginn an ausschließlich zur Prognoseabschätzung von Patienten mit Leberzirrhose entwickelt wurden und nicht zur Abschätzung der eigentlich verbliebenen Leberfunktion. Wenn man sich die verschiedenen ausgewählten Parameter zur Berechnung anschaut, liegt es natürlich nahe, dass die Scores mit der Leberfunktion einhergehen, allerdings wurde dies bisher nicht in Studien untersucht, was zum Teil daran liegt, dass es kaum zuverlässige Methoden zur Bestimmung der Leberfunktion gab.

1.5. Weitere leberspezifische Tests zur möglichen Bestimmung der Leberfunktion und zur Prognoseabschätzung bei chronischem Leberversagen

Neben den beschriebenen Scores, die sich zum größten Teil auf Laborparameter stützen, gab es in den letzten Jahren immer wieder Versuche, die Leberfunktion durch verschiedene Tests direkt zu bestimmen. All diese Tests basieren auf der Idee, dass dem Körper ein Stoff zugefügt wird,

der ausschließlich von der Leber eliminiert oder besser noch metabolisiert werden kann und dass diese Eliminations- beziehungsweise Metabolisierungsrate gemessen und mit den jeweiligen Normwerten verglichen wird, um die individuelle Leberfunktion bestimmen zu können.

1.5.1. Der Indocyaningrün-Test (ICG-Test)

Ursprünglich in den fünfziger Jahren entwickelt zur kardiologischen Diagnostik, erweiterte sich schon bald das diagnostische Spektrum des Farbstoffes Indocyaningrün. Nachdem Cherrick et al. 1960 ihre Ergebnisse zum Transport und zur Ausscheidung des Farbstoffes über die Leber veröffentlichten (39), wurde die Plasmaverschwinderate (PDR) des Indocyaningrüns auch als möglicher Test zur Abschätzung der Leberfunktion angesehen. 1963 veröffentlichten Cooke et al. ihre Studie, die diese Vermutung unterstützte (40). Heute wird der ICG-Test häufig zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Leberzirrhose (41) und zur präoperativen Evaluation der Leberfunktion vor operativen Eingriffen (42) angewandt. Der Farbstoff ICG wird im Blut vor allem an Albumin und zu geringeren Teilen an α 1- und β - Lipoproteine (39) gebunden und auf diese Weise zur Leber transportiert, wo er zu 97 % unverändert in die Galle ausgeschieden wird. Dies geschieht über zwei Transporter. Zum einen wird das ICG durch die organische Anionen transportierenden Proteine 1B3 (OATP1B3) und zum anderen durch den Natrium-abhängigen Gallensäuretransporter (NTCP) in die Hepatozyten aufgenommen (43). Die Ausscheidung in die Galle erfolgt über einen ATP-abhängigen Transport mittels des multidrug resistance associated proteins 2 (MRP2) (42). Gemessen wird bei dem ICG-Test die Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns und somit die Transportfähigkeit und der energetische Zustand der Hepatozyten. Zu Beginn geschah dies durch wiederholte Blutentnahmen und deren Analyse, mittlerweile wird sie über einen Fingerclip, ähnlich einem Pulsoxymeter, gemessen.

1.5.2. Atemtests

Eine weitere Möglichkeit zur Einschätzung der Leberfunktion, neben der Messung der Eliminationsrate des Indocyaningrüns, bieten verschiedene Atemtests. Sie alle basieren auf der Grundidee, dass einem ungefährlichen, ansonsten im Körper weitestgehend wirkungslosen Stoff, der ausschließlich über die Leber abgebaut wird, ein ^{13}C markiertes Kohlenstoffisotop angehängt wird, das bei dem Abbau durch Enzyme verschiedenster Cytochrom-P450-Systeme frei wird. Dies wird dann über das Blut zur Lunge transportiert und dort abgeatmet und kann in der Ausatemluft bestimmt werden, wobei anhand der abgeatmeten Menge Rückschlüsse auf die Leberfunktion getroffen werden können. Es wurden nun in den letzten Jahren verschiedene Grundstoffe untersucht und in klinischen Studien erprobt. Hierzu gehören unter anderem Aminopyrin (44) (45), Galaktose (46), Phenylalanin (47) und Methacetin (46) (47).

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Methacetin Phenylalanin deutlich überlegen ist in der Differenzierung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Lebererkrankungen (47). Diese diagnostische Eigenschaft zur Differenzierung zwischen einer gesunden und einer zirrhotischen Leber konnte im gleichen Jahr durch Braden et al. bestätigt werden (48).

Ein Nachteil der bisherigen Atemtests zur Bestimmung der Leberfunktion bestand darin, dass die Testsubstanz oral aufgenommen wurde und somit vor dem Abbau in der Leber noch intestinal resorbiert werden musste, um in das Blut zu gelangen und somit von einem weiteren individuellen Faktor abhängig war. Ein zweiter negativer Punkt der bisherigen Tests war, dass die Ausatemluft mit dem markierten Kohlenstoffisotop und somit die Leberfunktion nur zu festgesetzten Zeitpunkten und nicht kontinuierlich gemessen wurde. Dies hat den Nachteil, dass die Individualität der Leberfunktion und die Gesamtkapazität nicht in vollem Umfang erfasst werden konnte.

1.5.3. Der LiMAx (Maximum Liver Function Capacity)-Test

In dem letzten Jahrzehnt wurde an der Charité ein neuartiger Test zur Messung der Leberfunktion entwickelt – der LiMAx-Test. Er basiert auf der gleichen Grundidee wie andere ¹³C-Methacetin-Atemtests und misst die Differenz zwischen dem gemessenen ¹³CO₂- zu ¹²CO₂-Gehalt in der Ausatemluft der Patienten vor und nach der Methacetingabe. Dieses wird ausschließlich in der Leber durch das in den Hepatozyten vorkommende Isoenzym CYP 1A2 der Cytochrom-P450-Familie abgebaut. Als ein Abbauprodukt entsteht, neben geringen Mengen Paracetamol, ein markiertes Kohlenstoffisotop (¹³C), das im Blut als Bikarbonat (H ¹³CO₃⁻) (49) zur Lunge transportiert wird, wo es in der Ausatemluft zu einem Anstieg des ¹³CO₂ führt (50). Das stabile, nicht radioaktive Kohlenstoffisotop ¹³C kommt natürlicherweise in ca. 1 % aller Kohlenstoffatome vor (51). An der Charité wurde der Methacetin-Atemtest allerdings noch weiter entwickelt und verfeinert. So wird das Substrat anders als bisher gewichtsadaptiert direkt in die Vene injiziert, um eine bolusähnliche Anflutung an der Leber zu gewährleisten und somit die komplette aktuelle hepatische Funktion ermittelt zu können. Zudem findet die Messung der Ausatemluft kontinuierlich ohne Unterbrechung für 12 Minuten vor der Injektion und bis zu 60 Minuten nach der Injektion statt, um eine optimale Erfassung der individuellen Leberfunktion zu erreichen.

An der Charité ist der LiMAx-Test auf Grund seiner guten bisherigen Studienergebnisse mittlerweile etabliert vor leberchirurgischen Eingriffen zur chirurgischen Planung (52) (53), als

perioperative Verlaufskontrolle sowie als ein prognostischer Parameter hinsichtlich der initialen Transplantatfunktion nach Lebertransplantation (54). Stockmann et al. konnten in diesen Studien zeigen, dass der LiMAx-Test die Leberfunktion, sowie die damit einhergehende Prognose der Patienten im chirurgischen Setting gut eruieren kann.

2. Zielstellung

Aufgrund der bisher eingeschränkten Möglichkeiten zur Bestimmung der genauen Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose und der in der Literatur kontrovers diskutierten Limitationen der laborparametrischen prognostischen Modelle, war es das Ziel dieser Studie die verschiedenen Möglichkeiten zur Bestimmung der Leberfunktion bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und die prognostische Güte der unterschiedlichen Tests in einer prospektiven Untersuchung zu analysieren. Dazu sollten zwei dynamische Leberfunktionstests, zum einen der bereits etablierte Test zur Ermittlung der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns, zum anderen der vergleichsweise neue Leberfunktionstest LiMAx, miteinander, sowie mit zwei etablierten prognostischen Modellen (MELD, CTP) verglichen und auf ihre prognostischen Güte hin untersucht werden.

Dazu wurden die Studiendaten auf folgende Fragestellungen hin untersucht:

- Welcher der vier angewandten Tests liefert die höchste Güte zur prognostischen Einschätzung des Kurzzeitüberlebens?
 - Anhand welcher Cut-Off Werte lassen sich die Patienten mit einem hohen Risiko, von denen mit einem geringen Risiko innerhalb der folgenden 3 Monate zu versterben unterscheiden?
- Welcher der Einzelparameter bildet den bedeutsamsten unabhängigen Faktor hinsichtlich des Kurzzeitüberlebens?
 - Sind die laborparametrisch errechneten Scores und somit indirekt die Laborparameter oder die aktuelle Leberfunktion das entscheidende prognostische Kriterium?

3. Methodik

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Charité vor Beginn der Studie genehmigt. Vor Einschluss der Patienten wurden diese ausführlich über das Ziel und die Risiken der Teilnahme an dieser prospektiven Querschnittstudie aufgeklärt und erhielten ausreichend Bedenkzeit, bevor die schriftliche Einwilligung gegeben wurde.

3.1. Studienaufbau

Das Studiendesign beinhaltete für jeden Patienten eine Einschlussuntersuchung zu Beginn und eine anschließende Nachverfolgung des Krankheitsverlaufs über drei Monate nach Studieneinschluss. Die Einschlussuntersuchung fand an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Charité Campus Virchow Klinikums statt. Sie beinhaltete den Leberfunktionstest (LiMAx) mittels ¹³C-Methacetin, die Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün (ICG) Tests und eine Blutentnahme, sowie eine Befragung zum aktuellen Gesundheitszustand, sowie vorangegangener Komplikationen. Das Follow-Up bestand aus einem Telefongespräch bei dem etwaig aufgetretene Komplikationen der Leberzirrhose seit Einschluss und das allgemeine Befinden abgefragt wurden. Studienendpunkte waren eine erfolgte Lebertransplantation oder der eingetretene Tod (aufgrund der Grunderkrankung). Hierzu wurde unter Umständen der Hausarzt, das zuletzt besuchte Krankenhaus oder das zuständige Melderegister befragt.

3.2. Studienpopulation

3.2.1. Patientenkollektiv

Zwischen dem 10. Juli 2009 und dem 21. Mai 2013 wurden insgesamt 357 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung fand an den 3 Campi der Charité - Universitätsmedizin Berlin statt. Alle Patienten befanden sich zum Einschlusszeitpunkt in ambulanter und/oder stationärer Behandlung an der Charité.

3.2.2. Einschlusskriterien

In die Studie wurden nur Patienten mit bekannter fortgeschrittener Leberzirrhose eingeschlossen, die in dem Zeitrahmen des Studieneinschlusses die Charité im ambulanten und/oder stationären

Bereich aufsuchten. Zudem mussten sie über 18 Jahre alt sein und nach ausführlicher Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung gegeben haben.

3.2.3. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit vorangegangener Lebertransplantation oder -teilresektion, vorangegangener oder geplanter Multiorgantransplantation und Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen, ausgenommen Hepatozelluläres Karzinom (Ausnahme: geplante Resektion). Zudem wurden Patienten, die sich zum potentiellen Einschlusszeitpunkt in einer Episode einer akuten Dekompensation der Leberzirrhose oder einer anderen akuten Zustandsverschlechterungen, zum Beispiel im Rahmen einer schweren Infektion, befanden, ausgeschlossen. Auch Patienten mit unmittelbar vor der geplanten Leberfunktionsmessung aufgetretenen Komplikationen, akutem Leberversagen oder auch akutem auf chronischem Leberversagen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Außerdem wurden alle Patienten mit mentalen Beeinträchtigungen, die eine erfolgreiche Teilnahme an der Studie als unwahrscheinlich erscheinen ließen, ausgeschlossen. Patienten, die auf Grund von anderen Erkrankungen als terminal galten, wurden nicht eingeschlossen.

3.3. Durchführung der Einschlussuntersuchungen

Alle Einschlussuntersuchungen wurden innerhalb eines Maximalzeitraumes von vier Tagen bei klinisch stabilem Krankheitszustand durchgeführt. Bei stationären Patienten erfolgten die Untersuchungen nach erfolgreicher Behandlung des zur Krankenhausaufnahme führenden Ereignisses zum Ende oder kurz nach dem stationären Aufenthalt.

3.3.1. Laborparameter

Die Blutabnahme erfolgte nach einer Nahrungskarenzzeit von mindestens 8 Stunden. Die Bestimmung aller Laborparameter erfolgte ausschließlich durch das Labor Berlin.

Neben dem kleinen Blutbild wurden folgende Parameter bestimmt (Tabelle 1):

Tabelle 1: Auflistung der im Labor Berlin bestimmten Parameter zuzüglich ihrer hier verwendeten Einheit und Messmethode

	Einheit	Messmethode
Serumnatrium	mmol/l	Indirekt messende ionenselektive Elektrode
Serumkalium	mmol/l	Indirekt messende ionenselektive Elektrode
C-Reaktives Protein	mg/l	Immunturbidimetrie
Serumkreatinin	mg/dl	Jaffé
Serumharnstoff	mg/dl	Kinetischer UV-Test
HDL und LDL	mg/dl	Enzymatischer Farbttest (GOD-PAP)
Gesamtcholesterin	mg/dl	Enzymatischer Farbttest (GOD-PAP)
Triglyceride	mg/dl	Enzymatischer Farbttest (GOD-PAP)
Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase	U/l	IFCC mit Pyridoxalphosphataktivierung
Glutamatdehydrogenase	U/l	Optimierter kinetischer UV-Test: DGKC 94
Pseudocholinesterase	kU/l	Kinetischer Test
Gamma-Glutamyltransferase	U/l	Photometrie (kinetischer Test nach Szasz)
Alkalische Phosphatase	U/l	ALP IFCC liquid
Gesamtbilirubin	mg/dl	Photometrie, DPD Methode
konjugiertes Bilirubin	mg/dl	Photometrie (nach Jendrassik)
Protein	g/l	Photometrie (Biuret)
Albumin	g/l	Photometrie (Bromkresolgrün)
Ammoniak	µmol/l	Photometrie (Bromphenolblau)
Alpha-Fetoprotein	µg/l	Chemilumineszenz- Mikropartikelimmunoassay
Glukose	mg/dl	Photometrie (Hexokinase)
C-Peptid	ng/ml	Festphasen Chemilumineszenz Enzymimmunassay
Insulin	mU/l	Festphasen-Chemilumineszenz- Enzymimmunassay
Quick	%	Koagulometrie
INR		Berechnung
aktivierte partielle Thromboplastinzeit	sec	Koagulometrie

Faktor II und VII	%	Koagulometrie
-------------------	---	---------------

3.3.2. Symptomfragebogen

Zusätzlich wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses weitere objektive Symptome, sowie vorangegangene oder bestehende Komplikationen der Leberzirrhose erfasst. Dazu gehörten der aktuelle Aszites- und Enzephalopathiegrad (siehe Tabelle 2 und 3), bestehender Ikterus, Dialysepflichtigkeit innerhalb des letzten Monats, bekannte Ösophagusvarizen, sowie die Anzahl vorangegangener Ösophagusvarizenblutungen und Aszitesparazentesen mit und ohne spontan bakterieller Peritonitis.

Tabelle 2: Gradeinteilung des Aszites (55)

Grad I	milder, nur sonographisch verifizierbarer Aszites
Grad II	mäßiger Aszites, der durch symmetrische Distension des Abdomens auffällt und durch Perkussion bei Lageänderung festgestellt werden kann
Grad III	schwerer Aszites, der durch ein massiv gespanntes Abdomen auffällt

Tabelle 3: Gradeinteilung der hepatischen Enzephalopathie nach den Westhaven Criteria (56)

Grad I	Pat. zeigen Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit und Angst, sowie Probleme beim Lösen einfacher Rechenaufgaben und Einschränkungen der Feinmotorik.
Grad II	Pat. sind vermehrt schläfrig und apathisch und die zeitliche/örtliche Orientierung kann eingeschränkt sein. Zudem zeigen sie eine leichte Persönlichkeitsstörungen und es kann sich ein Flapping Tremor, eine Ataxie und eine verwaschene Sprache entwickeln.
Grad III	Pat. zeigen sich somnolent und sind bei Erwecken nicht orientiert und unter Umständen aggressiv. Zudem können Rigor, Krämpfe und Asterixis auftreten.
Grad IV	Pat. befinden sich im Coma hepaticum und es können Hirndruckzeichen aufkommen

3.3.3. Dynamische leberspezifische Tests

In dieser Studie wurden zwei unterschiedliche dynamische leberspezifische Tests durchgeführt; Zum einen die Plasmaverschwinderate (PDR) des Indocyaningrüns (ICG) zum anderen der LiMAx-Test, ein neuartiger Leberfunktionstest.

3.3.3.1. Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns (ICG-Test)

Bei dem Indocyaningrün-Test wird die Plasmaverschwinderate eines intravenös applizierten Farbstoffes, der über die Leber eliminiert wird, gemessen.

Der Indocyaningrün-Test fand nach einer Nahrungskarenzzeit von mindestens acht Stunden in liegender Position statt. Die Patienten erhielten zu Beginn der Messung über eine Braunüle eine intravenöse Bolusinjektion von 0,5 mg/kg KG in Aqua gelöstem Indocyaningrün. Anschließend wurden 10ml Aqua und 10ml NaCl als Spülung injiziert. Das Indocyaningrün ist ein fluoreszierender Farbstoff, der im Blut an Albumin bindet und auf diese Weise zur Leber transportiert wird, wo es durch die Hepatozyten aufgenommen und dann im Anschluss unverändert energieabhängig in die Galle ausgeschieden wird. Indocyaningrün unterliegt nicht der enterohepatischen Rezirkulation. Aufgrund dieser Mechanismen kann die Plasmaverschwinderate des ICG mit der Ausscheidungsfunktion, sowie dem aktuellen energetischen Zustand der Hepatozyten gleichgesetzt werden (43). Die Detektion des anflutenden und abnehmenden Indocyaningrüns im Blut erfolgte während der Injektion und kontinuierlich für weitere 15 Minuten über einen Fingerclip (DDG Analyser Finger Probe TL-301P, Nihon Kohden, Japan) und die folgende Messung der Plasmaverschwinderate wurde mittels eines Analysegeräts (DDG-2001, Dye Densitogram Analyser, Nihon Kohden, Japan) ermittelt.

Die Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate wird in %/min angegeben und die Normwerte für lebergesunde Patienten sollten über 18 %/min liegen (40).

3.3.3.2. Leberfunktion mittels LiMAx (Maximum Liver Function Capacity)-Test

Die Testung der Leberfunktion erfolgte anhand des LiMAx-Tests bei dem die aktuelle enzymatische Leberfunktion selektiv nach intravenöser Gabe eines über die Leberzellen verstoffwechselten Stoffes gemessen wird. Der LiMAx wird ebenfalls am liegenden Patienten nach einer Nahrungskarenzzeit von mindestens 3 Stunden durchgeführt. Der LiMAx-Test basiert auf der Differenz zwischen dem gemessenen $^{13}\text{CO}_2$ - zu $^{12}\text{CO}_2$ - Gehalt in der Ausatemluft der Patienten vor und nach intravenöser Injektion von ^{13}C markiertem Methacetin. Dieses wird ausschließlich in der Leber durch das in den Hepatozyten vorkommende Isoenzym CYP 1A2 der

Cytochrom-P450-Familie abgebaut. Als ein Abbauprodukt entsteht, neben geringen und unbedenklichen Mengen Paracetamol, ein markiertes Kohlenstoffisotop (^{13}C), das als Bikarbonat ($\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$) über das Blut zur Lunge transportiert wird, wo es in der Ausatemluft zu einem messbaren Anstieg des $^{13}\text{CO}_2$ führt (50).

Im Rahmen der LiMAX-Messung wurde in der Ausatemluft des Patienten unmittelbar vor der Injektion 12 Minuten die individuelle Ausgangsdifferenz zwischen $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ durch das NDIRS- Gerät FANci2db-16 (Fischer Analysen Instrumente, Leipzig) mittels nichtdispersiver isotopenselektiver Infrarot-Spektroskopie ermittelt, was die individuelle Baseline des Patienten ergab.

Danach erhielten die Patienten eine Bolusinjektion von 2 mg/kg KG ^{13}C -Methacetinlösung über eine Venenverweilkanüle und direkt nachfolgend eine 20ml NaCl Bolusinjektion. Daraufhin wurde das Maximum der $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ Differenz innerhalb der folgenden 60 Minuten durch kontinuierliche Messung der Ausatemluft bestimmt. Die Differenz zwischen diesem Maximum und der individuellen Baseline ergab das DOB_{max} (maximales Delta-over-Baseline). Aus diesem DOB_{max} wurde mit Hilfe der folgenden Formel der individuelle LiMAX-Wert der Patienten berechnet:

$$\text{LiMAX} = (\text{DOB}_{\text{max}} \times \text{RpDB} \times \text{P} \times \text{M}) / \text{BW} \quad \text{in } [\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}]$$

Formel 1: Berechnung des LiMAX (50)

(RpDB = Pee Dee belemite limestone-Verhältnis [$^{13}\text{C}/^{12}\text{C}=0,011237$]; P = CO_2 -Produktionsrate [300 mmol/h Körperoberfläche in m^2]; M = Molekulargewicht von ^{13}C -Methacetin; BW = Körpergewicht in kg;)

LiMAX-Werte über 315 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ gelten als normale, Werte darunter als erniedrigte Leberfunktion (50) (57).

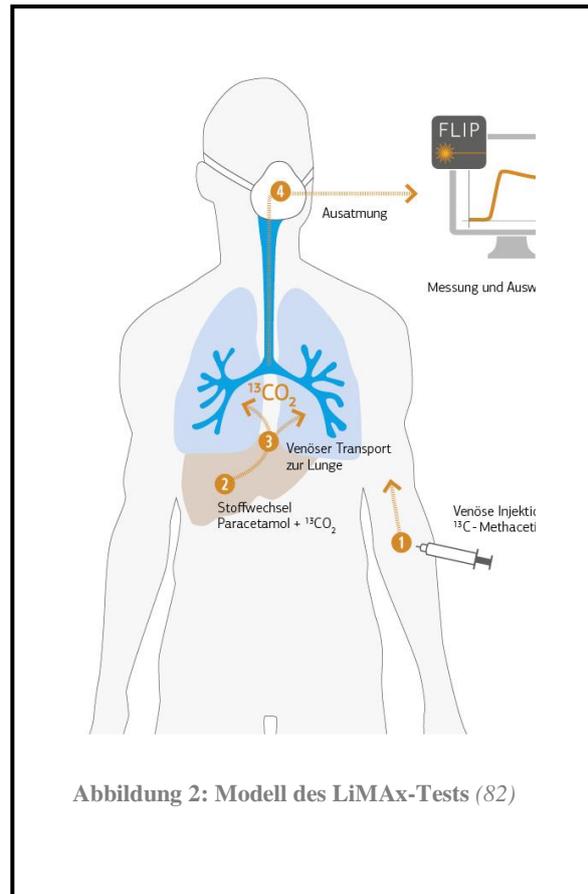


Abbildung 2: Modell des LiMAX-Tests (82)

3.3.3.3. Laborparametrische Scores

Zusätzlich zu den Leberfunktionsmessungen wurden im Rahmen der Einschlussuntersuchung zwei laborparametrische Scores bestimmt. Zum einen war dies der durch das United Network for Organ Sharing modifizierte Model for End-Stage Liver Disease (UNOS-MELD)-Score und zum anderen der Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score.

Die Berechnung des MELD-Scores erfolgte nach der durch das United Network for Organ Sharing ausgegebenen Formel. Hierbei wird der Mindestwert der Parameter auf 1 gesetzt und der Höchstwert des Parameters Kreatinin beträgt 4 mg/dl. Zudem wird das Kreatinin bei Patienten, die mindestens zweimalig in der vorangegangenen Woche oder einmalig kontinuierlich über 24 Stunden dialysiert wurden, auf 4 mg/dl gesetzt (35). Die Formel lautet:

$$MELD = 9.57 \times \text{Loge}(\text{Kreatinin}) + 3.78 \times \text{Loge}(\text{Gesamtbilirubin}) + 11.2 \times \text{Loge}(\text{INR}) + 6.43$$

Formel 2: Berechnung des MELD-Scores (58)

Der individuelle Child-Turcotte-Pugh-Score der Patienten wurde nach folgendem Schema ermittelt:

Tabelle 4: Berechnung des Child-Turcotte-Pugh-Scores (31)

Parameter/Punkte	1	2	3
Albumin (g/l)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70	40-70	< 40
Aszitesgrad	Kein/mild	Mäßig	schwer
Enzephalopathie	Kein	Grad I-II	Grad III-IV

Pro Parameter werden zwischen ein bis drei Punkte verteilt. Somit kann ein Patient zwischen 5 und 15 Punkte erreichen, die dann mit dem Child-Turcotte-Pugh-Stadium korrelieren.

Gruppe A (5-6 Punkte) – gute Leberfunktion

Gruppe B (7-9 Punkte) – mäßige Leberfunktion

Gruppe C (10-15 Punkte) – geringe Leberfunktion

3.4. Follow-Up-Untersuchung

Das Follow-Up nach drei Monaten bestand aus einer telefonischen Kontaktierung der Studienteilnehmer zur Eruiierung des zwischenzeitlichen Erreichens möglicher Endpunkte. Bei Patienten, die in der Zwischenzeit verstorben waren, wurde der Hausarzt kontaktiert und die letzte Epikrise von dem betreffenden Krankenhaus angefordert und daraus der Todestag sowie die vermutete Todesursache entnommen. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Follow-Ups nicht erreicht werden konnten, wurde das zuständige Melderegister zum Verbleib der Patienten befragt.

Patienten, die während des Studienzeitraumes transplantiert wurden, wurden nach dem Transplantationsdatum nicht mehr kontaktiert.

3.5. Statistische Auswertung

Die statistischen Daten wurden für normalverteilte Daten im Mittelwert \pm Standardabweichung und für nicht normalverteilte Daten durch den Median mit Quartilen (25. Und 75. Perzentile) angegeben. Die Normalverteilung wurde durch den Kolmogorov-Smirnov-Test eruiert.

Die Korrelationen zwischen den verschiedenen dynamischen Lebertests und prädiktiven laborparametrisch Modellen zum Einschlusszeitpunkt wurden durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho berechnet.

Für die Signifikanzanalyse der Verteilung von skalierten über nominale Daten mit nur zwei Subgruppen fand der Mann-Whitney-U-Test Anwendung, wohingegen bei nominalen Daten mit mehr als zwei sich ergebenden Subgruppen eine einfaktorielle ANOVA mit post-hoc Scheffé Test angewandt wurde.

Zur Signifikanzanalyse bei zwei nominalen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.

Die Ermittlung der bedeutsamsten unabhängigen Einzelparameter wurde zuerst eine univariate Regression und anschließend eine schrittweise multivariate lineare Regression nach der Rückwärtsmethode durchgeführt.

Zur Abschätzung der prognostischen Güte verschiedener Parameter wurde die Area under the Receiver Operating Characteristic (AUROC) ermittelt. Nach Ermittlung des besten Cut-Off-

Wertes des jeweiligen Parameters mit Hilfe des Youden-Indexes anhand der Receiver-Operating-Characteristic wurde eine Kaplan-Meier-Analyse zur Berechnung der unterschiedlichen Überlebenszeiten in den jeweils neu erstellten Subgruppen durchgeführt. Die Testung auf signifikante Unterschiede in den jeweiligen Gruppen hinsichtlich ihres Überlebens erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests.

Als statistisch signifikant wurden Unterschiede mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit ersten Grades kleiner 5 % ($p < 0,05$) gewertet.

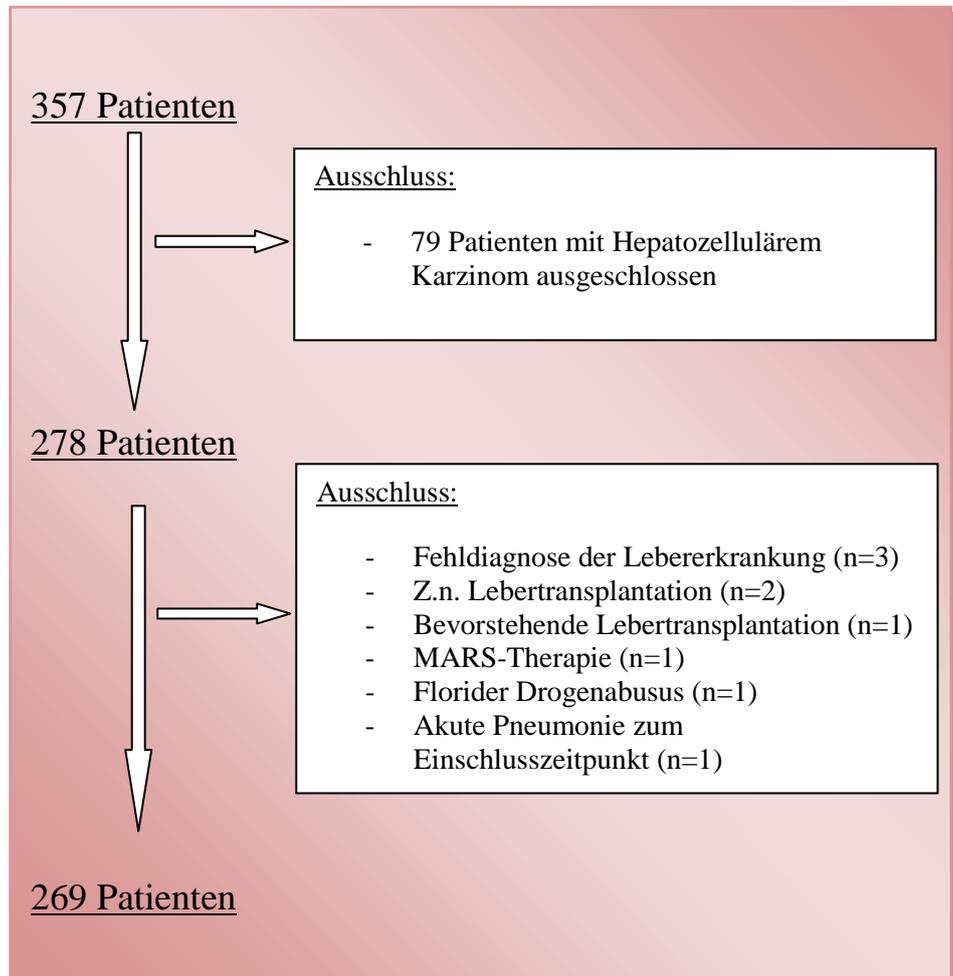
Alle Auswertungen erfolgten mit IBM® SPSS® Statistics (Version 20).

4. Ergebnisse

4.1. Das Patientenkollektiv

Die Studienpopulation bestand ursprünglich aus 357 eingeschlossenen Patienten, wobei insgesamt neun Patienten (n=9) nachträglich während der Datenvalidierung ausgeschlossen werden mussten (siehe Abbildung 3).

Außerdem war bei 79 Patienten zum Einschlusszeitpunkt zusätzlich ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) diagnostiziert worden. Insgesamt gesehen war dieses gesonderte Kollektiv etwas älter und zeigte sich in den laborparametrischen



Scores MELD und Child-Turcotte-Pugh

etwas weniger schwer betroffen als die Leberzirrhotiker ohne HCC (siehe Tabelle 5). Aufgrund der oft abweichenden Krankheitsverläufe der Karzinompatienten wurden diese somit für die weitere Analyse ausgeschlossen. Die Patientencharakteristika im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv sind in Tabelle 5 dargestellt.

4.1.1. Allgemeine Patientencharakteristika

Somit bestand das letztendlich auszuwertende Patientenkollektiv aus 269 Patienten. Davon waren 165 Männer (61,3 %) und 104 Frauen (38,7 %), was einer Quote von ungefähr 2:1 entspricht. Das durchschnittliche Alter der Studienpatienten betrug 54 Jahre mit einer

Standardabweichung von 9 Jahren (min. Alter 24 Jahre - max. Alter 78 Jahre). Der BMI lag im Schnitt bei $27,6 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ (siehe auch Tabelle 5).

Hospitalisiert waren zum Einschlusszeitpunkt 91,8 % der Patienten, wobei mit 62,5 % der Großteil elektiv zu den Evaluationsuntersuchungen für eine mögliche Lebertransplantation aufgenommen worden war. Für 8,9 % gab es einen anderen Grund für die elektive stationäre Aufnahme.

Tabelle 5: Vergleichende tabellarische Darstellung der allgemeinen Charakteristika des Patientenkollektivs

		Pat. ohne HCC (n=269)	Pat. mit HCC (n=79)	Signifikanz
Alter in Jahren		54±9	61±8	P<0,001
Geschlecht	weiblich	90,4 %	9,6 %	P<0,001
	männlich	70,8 %	29,2 %	
BMI in kg/m²		26,6±5,2	28,3±5	P<0,005
Ätiologie	Virale Genese	17,4 %	36,7 %	P<0,005
	Ethyltoxisch	56,5 %	40,5 %	
	Sonstige	26,1 %	22,9 %	
MELD Score		16,5±5,6	13±4,7	P<0,001
CTP	Stadium A	16 %	43 %	P<0,001
Stadium	Stadium B	43,9 %	38 %	
	Stadium C	40,1 %	19 %	

4.1.2. Leberspezifische Patientencharakteristika

4.1.2.1. Ätiologie

Die Ätiologie der Lebererkrankung war vielfältig. Mit 56,5 % (n=152) war die ethyltoxische Leberzirrhose am häufigsten vertreten, mit 17,5 % gefolgt von den viral bedingten Zirrhosen (HepB 3,3 %, HepC 14,1 %). Weitere 50 Patienten (18,6 %) teilten sich auf Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), Primär und Sekundär Biliäre Zirrhose (PBC und SBC), Autoimmunhepatitis, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Hämochromatose und

Nichtalkoholische Steatohepatitis auf. Bei 20 Patienten (7,4 %) blieb die Genese des chronischen Leberversagens ungeklärt (siehe auch Abbildung 4).

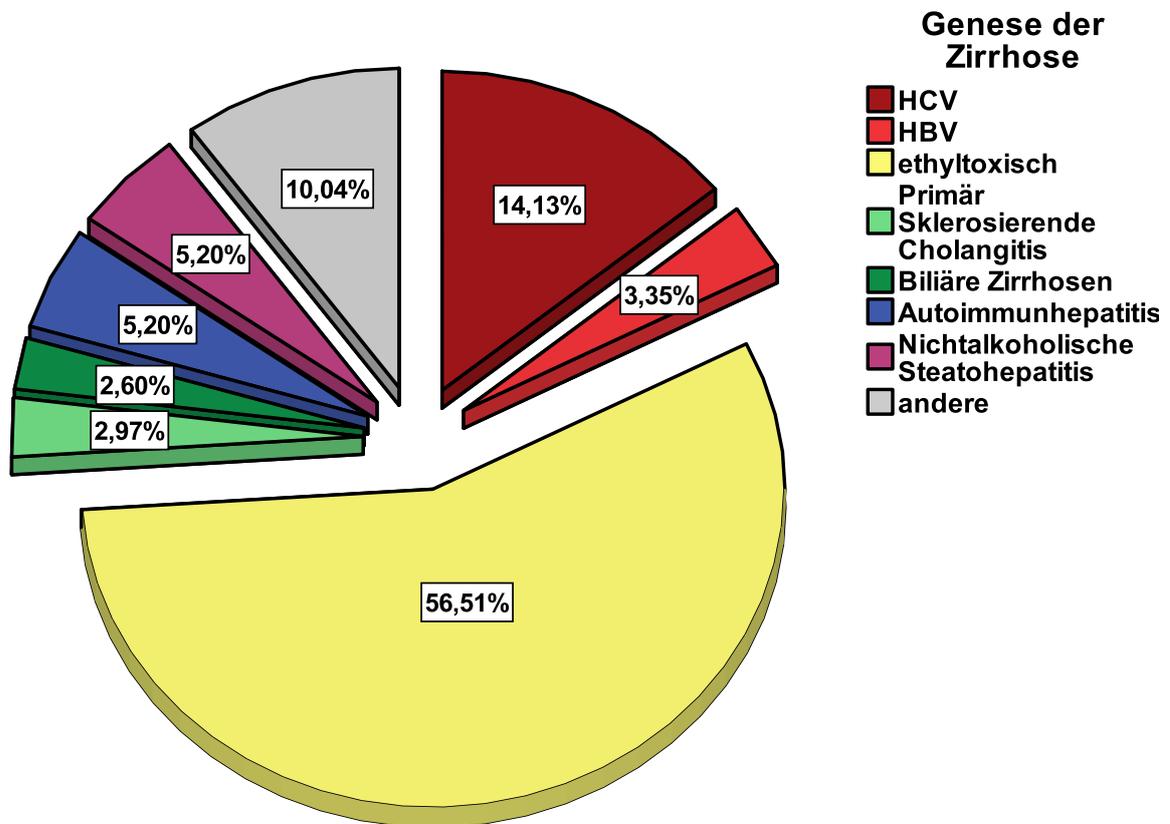


Abbildung 4: Kreisdiagramm zur Ätiologie der Lebererkrankung der Studienpopulation (ausgenommen Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom)

4.1.2.2. Schweregrad der Lebererkrankung bei Einschluss anhand laborparametrischer Scores

Der Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score der Studienpatienten lag zum Einschlusszeitpunkt im Schnitt bei 17 mit einer Standardabweichung von 6.

Mit 43,9 % befanden sich die meisten Studienpatienten bei Einschluss im Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Stadium B (n=118). Im CTP-Stadium C befanden sich 40,1 % der Patienten (n=108) und nur 16 % befanden sich bei Studieneinschluss im CTP-Stadium A (n=43) (siehe Tabelle 5)

4.1.2.3. Bestehende Komplikationen der Leberzirrhose bei Einschluss

Aszites bestand bei Einschluss bestand bei 72,5 % (n=195) der Patienten. Von diesen zeigten 23,8 % einen milden (Grad 1), 25,3 % einen moderaten (Grad 2) und 23,4 % einen schweren (Grad 3) Aszites.

Eine bestehende hepatische Enzephalopathie wurde insgesamt bei 64 aller Studienpatienten (23,8 %) zum Einschlusszeitpunkt diagnostiziert. 19,3 % aller Patienten zeigten eine Enzephalopathie ersten Grades, 4,1 % zweiten Grades und nur 0,4 % dritten Grades. Patienten mit einer Enzephalopathie vierten Grades wurden nicht eingeschlossen.

Ikterus konnte bei 184 Patienten (68,4 %) zum Einschlusszeitpunkt beobachtet werden.

Eine Dialyse erhielten nur 8 Patienten (3 %) aller Studienteilnehmer innerhalb der letzten vier Wochen vor den Einschlussuntersuchungen.

4.1.2.4. Vorangegangene Komplikationen der chronischen Lebererkrankung

Eine diagnostizierte spontan bakterielle Peritonitis in der medizinischen Vorgeschichte wurde von 17,1 % aller Studienpatienten (n=46) angegeben, bei 2,6 % waren es zwei Episoden oder mehr.

Bekannte Ösophagusvarizen wurden von insgesamt 79,6 % der Patienten (n=214) bei Studieneinschluss angegeben und bei 35,3 % der Patienten (n=95) hatten diese Varizen schon zu einem Blutungsereignis geführt.

Somit gaben 45 % (n=121) der Studienpatienten an, dass sie in ihrem bisherigen Verlauf der Lebererkrankung schon mindestens eine schwerwiegendere Komplikation, das heißt Ösophagusvarizenblutung oder spontan bakterielle Peritonitis, erlebt hatten.

4.2. Leberspezifische dynamische Tests

4.2.1. LiMAx-Messung

Da bei einem Patienten aus organisatorischen Gründen kein LiMAx gemessen werden konnte, schied dieser Patient im Weiteren für alle LiMAx-abhängigen Analysen aus. Somit verbleiben 268 Patienten.

Im Median lag der LiMAx-Wert der 268 Studienpatienten bei 93 µg/kg/h (25. Perzentile 52 µg/kg/h, 75. Perzentile 147 µg/kg/h) mit einem minimalen Wert von 11 µg/kg/h und einem maximalen Wert von 1043, wobei dieser Wert durch einen Ausreißer mit einer stark ausgeprägten Hepatomegalie bei geringem Körpergewicht zustande kam. Der nächsthöchste Wert lag bei 425 µg/kg/h.

4.2.2. Plasmaverschwinderate der Indocyaningrün-Messung

Bei 11 Patienten konnte der ICG-Test aus allergischen, technischen oder organisatorischen Gründen nicht durchgeführt werden.

Der mediane ICG-Wert der restlichen 258 Patienten lag bei 4,5 %/min mit einer 25. Perzentile bei 3,3 %/min und einer 75. Perzentile bei 6,2 %/min. Der niedrigste gemessene Wert lag bei 1,2 %/min und der höchste bei 20 %/min.

4.3. Laborparametrische Scores und Leberfunktionsmessungen im Vergleich

4.3.1. LiMAx-Messung

4.3.1.1. LiMAx-Messung und MELD

Die Korrelation zwischen den individuellen LiMAx-Werten mit den jeweiligen MELD-Scores der 268 Patienten zum Einschlusszeitpunkt zeigte eine gute Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho von $r=-0,603$. Mit $p<0,001$ war diese Korrelation zudem deutlich signifikant.

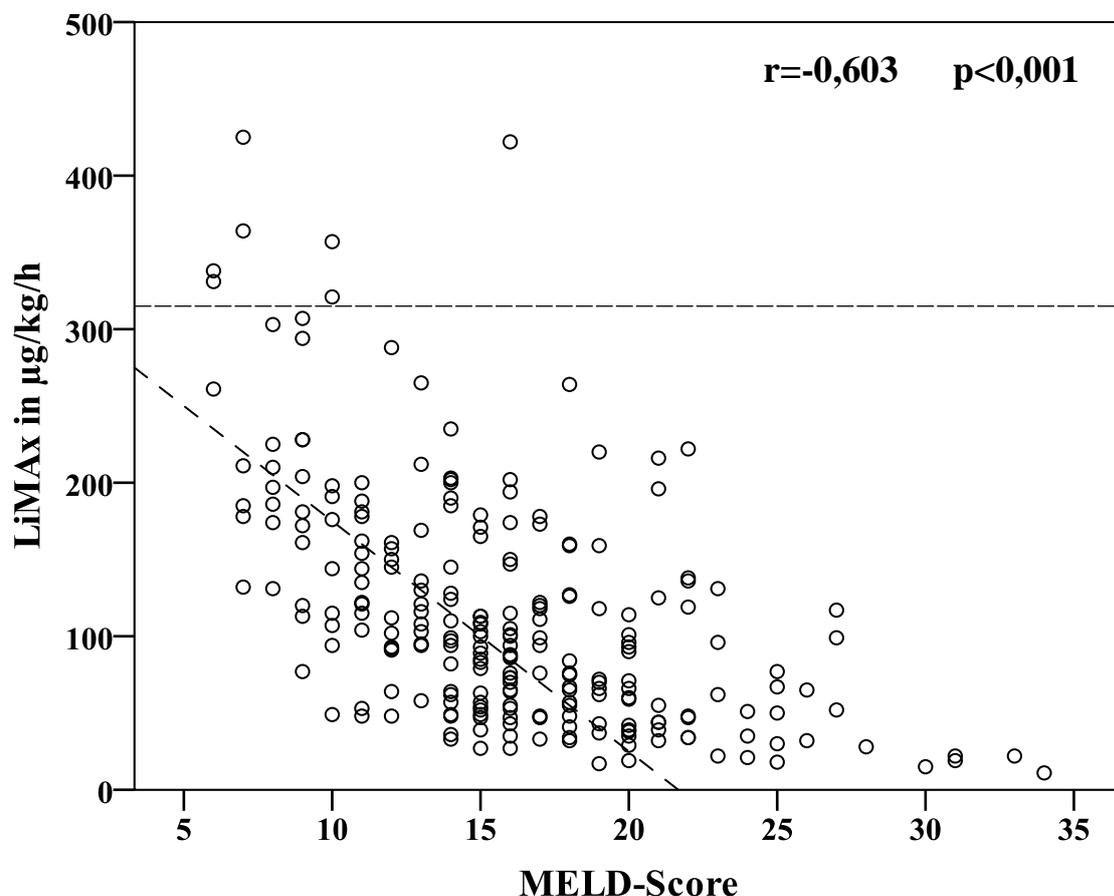


Abbildung 5: Punktediagramm zur Korrelation des LiMAx mit dem MELD-Score

4.3.1.2. LiMAX-Messung und Child-Turcotte-Pugh-Score

Der LiMAX-Wert der 43 Patienten mit Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Stadium A lag im Median bei 178 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (min. 33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, max. 425 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) mit der 25. Perzentile bei 121 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und der 75. Perzentile bei 225 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, im Gegensatz zu einem medianen Wert von 103,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (min. 28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, max. 1043 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) und der 25. Perzentile bei 64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und der 75. bei 165 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ bei den 118 Patienten mit CTP-Stadium B. Der Median der 108 Patienten im CTP-Stadium C lag bei 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (min. 11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, max. 202 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) mit einer 25. Perzentilen bei 34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und einer 75. Perzentilen bei 88 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Der post-hoc Scheffé Test konnte zeigen, dass sich die jeweiligen LiMAX-Werte der Patienten in allen drei CTP-Stadien signifikant ($p < 0,001$) voneinander unterscheiden.

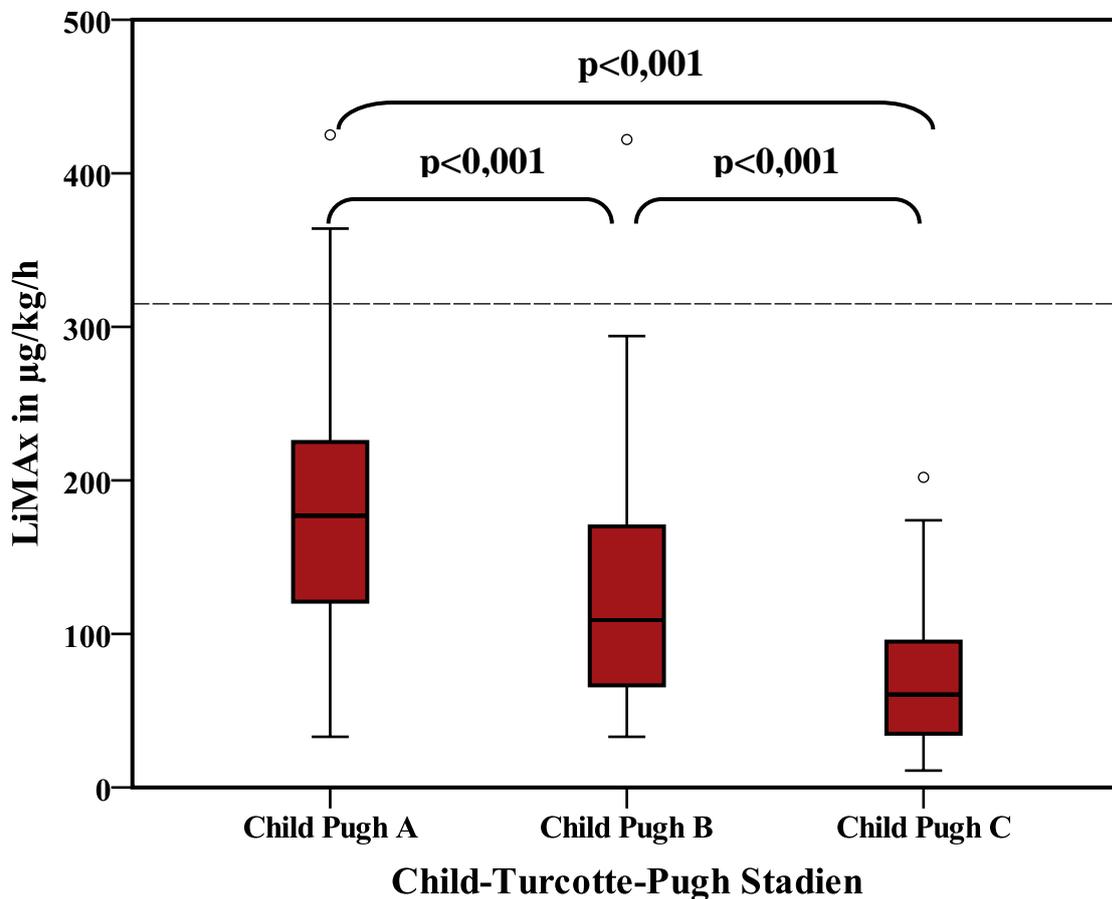


Abbildung 6: Boxplott zur Übereinstimmung des LiMAX mit den Gruppen des Child-Turcotte-Pugh-Scores

4.3.1.3. LiMAx-Messung und Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests

Zwischen den individuellen LiMAx-Werten und der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests der 257 Patienten konnte eine signifikante ($p < 0,001$) Korrelation beobachtet werden. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho lag bei $r = 0,544$.

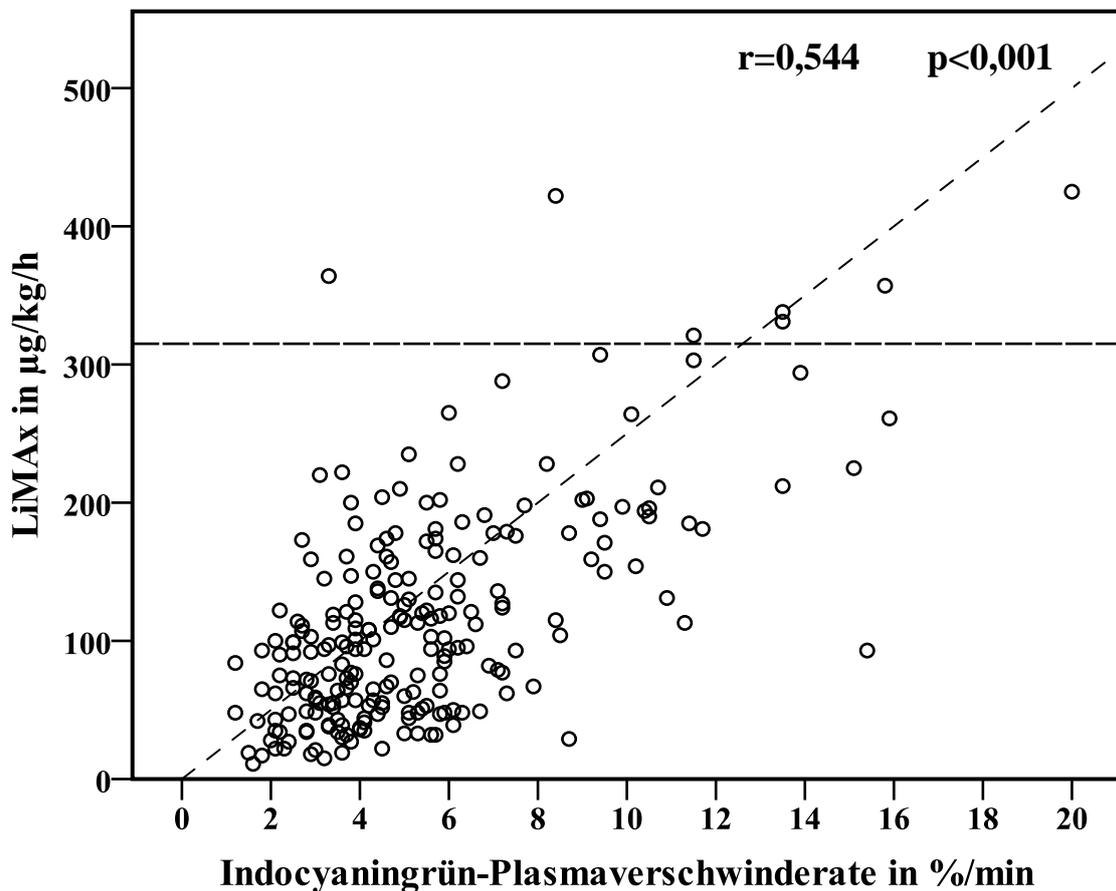


Abbildung 7: Punktediagramm zur Korrelation des LiMAx mit der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests

4.3.2. Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests

4.3.2.1. Indocyaningrün-Messung und MELD

Die Ergebnisse der Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate der 258 Patienten korrelierten laut des statistischen Tests nach Spearman-Rho signifikant ($p < 0,001$) mit ihren jeweiligen laborparametrisch errechneten MELD-Scores mit einem Korrelationskoeffizienten $r = -0,555$.

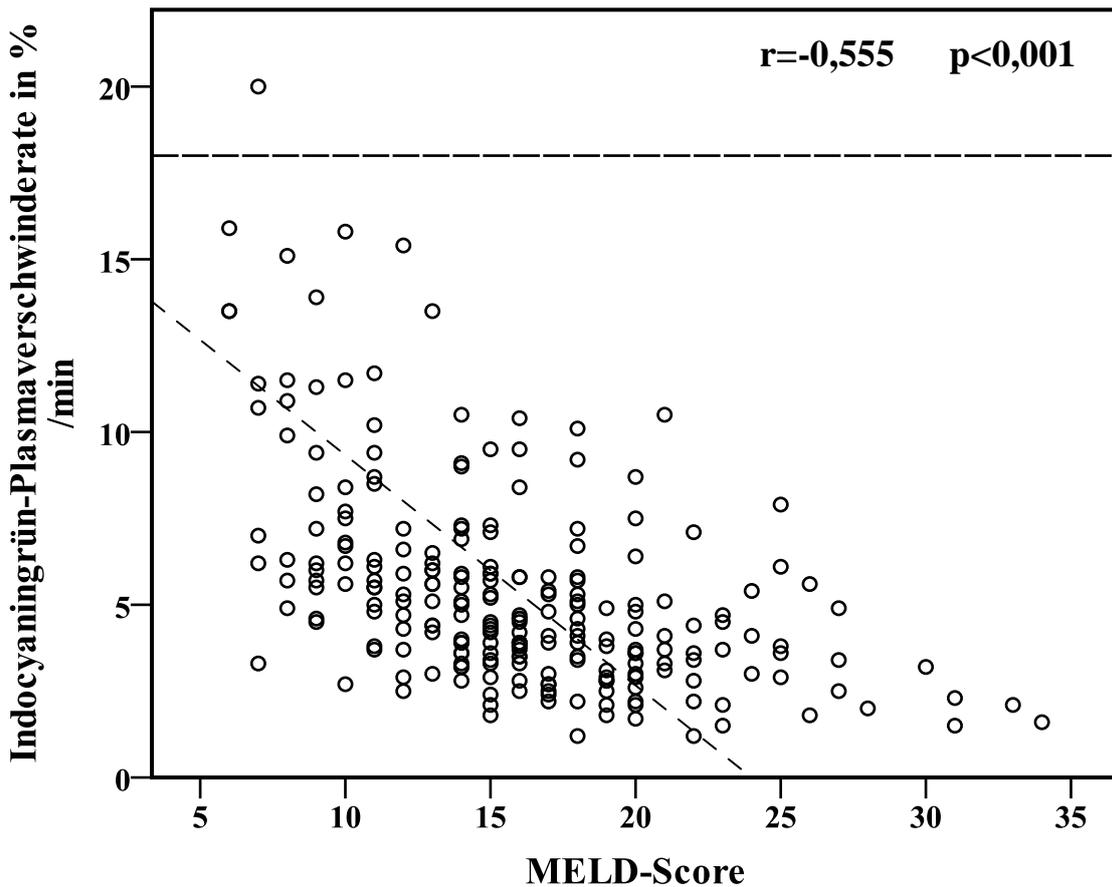


Abbildung 8: Punktediagramm zur Korrelation der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests mit dem MELD-Score

4.3.2.2. Indocyaningrün-Test und Child-Turcotte-Pugh-Score

Die Medianwerte der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns wiesen einen signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied zwischen den Patienten aller drei Child-Turcotte-Pugh-Gruppen im post-hoc Scheffé Test der einfaktoriellen ANOVA auf. So hatten die 43 Patienten der Child-Gruppe A die schnellste Plasmaverschwinderate mit einem Median von 6,45 %/min bei einer 25. Perzentilen von 2,8 %/min und einer 75. Perzentilen von 11,4 %/min (min. 2,5 %/min, max. 20 %/min) im Gegensatz zu einem Median bei 4,85 %/min in der Gruppe B (118 Pat.) und einer 25. Perzentilen bei 3,65 %/min und der 75. bei 6,25 %/min (min. 1,8 %/min, max. 15,4 %/min). Die 108 Patienten der Child-Turcotte-Pugh-Gruppe C hatten eine mediane Plasmaverschwinderate von 3,65 %/min mit der 25. Perzentilen bei 2,75 %/min und der 75. Perzentilen bei 3,8 %/min (min. 1,2 %/min, max. 9,2 %/min).

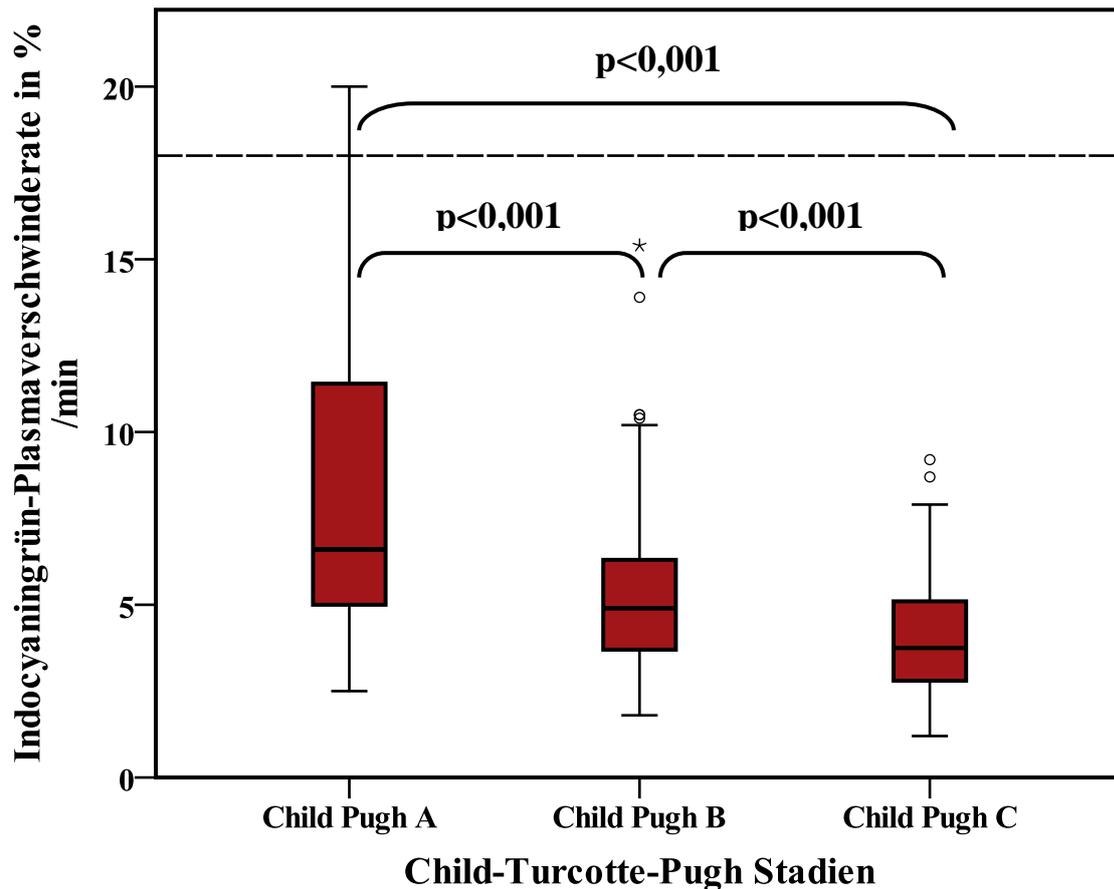


Abbildung 9: Boxplott zur Übereinstimmung der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests mit den Gruppen des Child-Turcotte-Pugh-Scores

4.4. Patientenstatus drei Monate nach Einschluss

Für die Follow-Up-Untersuchungen mussten insgesamt drei Patienten ausgeschlossen werden. Zwei davon waren innerhalb der ersten sechs Monate nach Einschluss während extrahepatischen Eingriffen verstorben und ein weiterer Patient konnte im Follow-Up nicht mehr erreicht werden, wobei auch das Melderegister keine weiteren Informationen besaß. Es verbleiben somit 266 Patienten für die weiteren Analysen.

4.4.1. Lebertransplantierte Patienten

Insgesamt wurden 27 der Studienpatienten (10,2 %) innerhalb der ersten drei Monate transplantiert. Der durchschnittliche MELD-Score der nach drei Monaten Transplantierten betrug $21 \pm 6,4$ im Gegensatz zu $15,9 \pm 5,3$ bei den nicht Transplantierten, was einen signifikanten Unterschied im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ($p < 0,001$) ergab. Mit 77,8 % ($n=21$) war der Großteil der Transplantierten zum Einschlusszeitpunkt Child C; 18,5 % ($n=5$)

waren Child B und nur ein Patient (3,7 %) befand sich im CTP-Stadium A. Im Vergleich mit den nicht Transplantierten erhielt einer von 43 Child A Patienten (2,3 %), 5 von 117 Child B Patienten (4,3 %) und 21 von 106 Child C Patienten (19,8 %) eine Lebertransplantation innerhalb der ersten drei Monate nach Studieneinschluss.

Der mediane LiMAx der Patienten, die innerhalb von drei Monaten transplantiert wurden, betrug 52 µg/kg/h mit der 25. Perzentile bei 31 µg/kg/h und der 75. Perzentile bei 73 µg/kg/h (min. 11 µg/kg/h, max. 216 µg/kg/h). Im Gegensatz dazu zeigten die nicht innerhalb von drei Monaten transplantierten Patienten mit 99 µg/kg/h einen etwas höheren medianen LiMAx- Wert. Die 25. Perzentile lag hier bei 55 µg/kg/h, die 75. bei 159 µg/kg/h (min. 11 µg/kg/h, max. 1043 µg/kg/h). Dieser Unterschied war nach dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

Alle Patienten, die lebertransplantiert wurden, wurden für weitere Analysen ausgeschlossen, beziehungsweise in der Kaplan-Meier-Analyse zum Transplantationsdatum zensiert.

4.4.2. Verstorbene Patienten

Von den 239 nicht transplantierten Patienten verstarben innerhalb der ersten drei Monate nach Einschluss insgesamt 26 Patienten (10,9 %). In ihren Basisparametern Geschlecht, BMI und der Genese der Lebererkrankung konnte kein signifikanter Unterschied zu den nicht verstorbenen Patienten festgestellt werden, nur im Alter unterschieden sich die beiden Patientengruppen signifikant voneinander, wobei die verstorbenen Patienten mit im Durchschnitt 58 Jahren 4 Jahre älter waren als die Patienten, die nach drei Monaten nicht verstorben waren (siehe Tabelle 6).

Der durchschnittliche MELD Score aller nach drei Monaten Verstorbenen betrug $22 \pm 4,4$ und war somit sieben Punkte höher als bei den überlebenden 213 Patienten. Auch das Child-Turcotte-Pugh-Stadium der Verstorbenen war im Schnitt höher. So überlebten 97,6 % (n=41) der insgesamt 42 Child A Patienten, 97,3 % (n=109) der 112 Child B Patienten, allerdings nur 74,1 % (n=63) der eingeschlossenen 85 Child C Patienten. Somit stellte die Child-Turcotte-Pugh C-Gruppe mit 22 von 26 die signifikant ($p < 0,001$) dominierende Mehrheit mit 84,6 % der nach drei Monaten Verstorbenen.

Der LiMAx der verstorbenen Patienten lag im Median signifikante ($p < 0,001$) 55 µg/kg/h unter dem Testwert der nicht verstorbenen Patienten. Die gemessene Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns der Gruppe der überlebenden Patienten übertraf die Rate der Verstorbenen im Median um 1,3 %/min ($p = 0,004$).

Tabelle 6: Vergleichende tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika, Laborparameter, laborparametrischen Scores und dynamischen Lebertests der nach drei Monaten verstorbenen und lebenden Patienten. Angegebene Werte entweder als Mittelwert±Standardabweichung oder als Median (25.-75.Perzentile)

	Verstorbene Patienten (n=26)	Nicht verstorbene Patienten (n=213)	Signifikanz
Alter in Jahren	58±10	54±9	P=0,046
Geschlecht			
weiblich	26,9 %	40,4 %	P=0,184
männlich	73,1 %	59,6 %	
BMI in kg/m²	27,2±6	26,5±5,2	P=0,724
Ätiologie			
Virale Genese	19,2 %	18,3 %	P=0,647
Ethyltoxisch	61,5 %	54 %	
Sonstige	19,3 %	27,7 %	
Serumnatrium (mmol/l)	134 (131-136)	137 (134-139)	P=0,005
Serumkalium (mmol/l)	4,2 (3,8-4,7)	3,9 (3,6-4,2)	P=0,024
Hämoglobin (g/dl)	9,95 (9-11,9)	11,4 (10-12,9)	P=0,004
Leukozyten (n/nl)	7,88 (5,74-9,25)	5,15 (4,19-6,99)	P<0,001
Thrombozyten (n/nl)	89,5 (64-138)	91 (66-133)	P=0,890
Alanin-Aminotransferase (U/l)	40,5 (23-62)	32,5 (22-49,5)	P=0,439
Aspartat-Aminotransferase (U/l)	62,5 (42-106)	52 (40-80)	P=0,317
Serumbilirubin (mg/dl)	5,06 (3,40-8,80)	2,50 (1,40-3,90)	P<0,001
Serumalbumin (g/l)	2,92 (2,45-3,30)	3,20 (2,80-3,60)	P=0,004
Pseudo-Cholinesterase (kU/l)	1,32 (0,97-2,03)	2,56 (1,87-3,69)	P<0,001
Faktor II (%)	34 (32-39)	50 (41-63)	P<0,001
Faktor VII (%)	22 (18-30)	46 (35-62)	P<0,001
aPTT (sek.)	47 (41-57)	61 (51-71)	P<0,001
INR	1,75 (1,49-1,96)	1,41 (1,25-1,64)	P=0,001
Serumkreatinin (mg/dl)	1,13 (0,68-1,41)	0,85 (0,68-1,11)	P=0,001
MELD Score	22±4,4	15,2±4,9	P<0,001
CTP- Stadium			
Stadium A	3,8 %	19,2 %	P<0,001
Stadium B	11,5 %	51,2 %	
Stadium C	84,6 %	29,6 %	
PDR des ICG in %/min	3,50 (2,50-5,10)	4,80 (3,60-6,55)	P=0,004
LiMAx in µg/kg/h	48 (34-77)	103 (62-165)	P<0,001

Wie in der Tabelle 6 dargestellt, unterscheiden sich die Patienten zudem zum Teil signifikant in ihren Laborwerten zum Einschlusszeitpunkt, wobei vor allem die in der Leber synthetisierten (Gerinnungsfaktoren, Albumin, PCHE), sowie durch die Leber eliminierten (Bilirubin) Parameter bei den verstorbenen Patienten einen niedrigeren beziehungsweise höheren Wert aufwiesen. Zudem konnte beobachtet werden, dass auch der nierenspezifische Kreatininwert der Verstorbenen signifikante 0,4 mg/dl über dem der Überlebenden lag.

4.4.2.1. Todesursache

Von den insgesamt 26 verstorbenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind mit 73,1 % (n=19) die meisten an ihrer progressiven Leberinsuffizienz verstorben, 11,5 % (n=3) entwickelten ein Multiorganversagen. Ein Patient (3,8 %) ist im Rahmen einer Sepsis verstorben und bei drei Patienten (11,5 %) konnte die Todesursache im Nachhinein nicht mehr ermittelt werden.

4.5. Prognostische Voraussagekraft der verschiedenen Lebertests und –parameter

4.5.1. Cox-Regressionsanalysen

Um den für die Prognose der Patienten bedeutsamsten unabhängigen Einzelparameter zu ermitteln, wurde eine zuerst univariate Regression und im zweiten Schritt mit den dort signifikanten und klinisch bedeutsamsten fünf Parametern (LiMAX, Serumbilirubin, Serumalbumin, Serumkreatinin, INR) eine schrittweise multivariate lineare Regression nach der Rückwärtsmethode durchgeführt (siehe Tabelle 7). Hierbei konnten sowohl Serumkreatinin als auch der LiMAX als die bedeutsamsten Einzelparameter hinsichtlich der Dreimonatsprognose ermittelt werden.

Tabelle 7 Univariate und Multivariate lineare Regression nach der Rückwärtsmethode

	Univariate Regression		Multivariate lineare Regression	
	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert
Alter in Jahren	1,05 (1,00-1,10)	0,037	---	
BMI in kg/m²	1,03 (0,96-1,10)	0,492	---	

Aszites	Grad 1	0,15 (0,03-0,68)	0,014		
	Grad 2	0,53 (0,19-1,47)	0,223	---	
	Grad 3	0,70 (0,28-1,78)	0,458		
Enzephalopathie	Grad 1	2,12 (0,86-5,25)	0,105		
	Grad 2	8,94 (3,21-24,90)	<0,001	---	
	Grad 3	---			
Anzahl vorangegangener Varizenblutungen		1,25 (0,55-2,89)	0,596	---	
Anzahl vorangegangener spontan bakterieller Peritonitiden		0,70 (0,28-1,74)	0,442	---	
aPTT		0,96 (0,94-0,99)	0,003	---	
Faktor II		0,91 (0,86-0,96)	<0,001	---	
Faktor VII		0,94 (0,91-0,98)	0,001	---	
Pseudocholinesterase		0,34 (0,21-0,57)	<0,001	---	
Leukozyten		1,20 (1,08-1,33)	0,001	---	
Hämoglobin		0,81 (0,70-0,94)	0,005	---	
Serumkalium		2,53 (1,31-4,90)	0,006	---	
Serumnatrium		0,92 (0,85-0,99)	0,026	---	
Serumalbumin		0,32 (0,16-0,63)	0,001	Ausgeschlossen	
INR		2,42 (1,30-4,52)	0,006	Ausgeschlossen	
Serumbilirubin		1,11 (1,05-1,17)	<0,001	Ausgeschlossen	
Serumkreatinin		1,39 (1,07-1,80)	0,014	2,11 (1,44-3,09)	<0,001
LiMAx		0,99 (0,98-1,00)	0,002	0,98 (0,97-0,99)	<0,001
ICG		0,77 (0,61-0,95)	0,018	---	

4.5.2. Area under Receiver Operating Characteristic (AUROC)

Zur Abschätzung der prognostischen Aussage hinsichtlich der Drei-Monats-Mortalität der verschiedenen durchgeführten dynamischen Lebertests, der laborparametrischen Scores, sowie der nach der Regressionsanalyse entscheidendsten Einzellaborparameter wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Analyse durchgeführt und die Area under the Receiver Operating Curve errechnet. Hierbei zeigte sich, dass die kombinierten laborparametrischen Scores die statistisch gesehen beste Voraussagekraft haben. Der MELD-Score zeigte als bester

prognostischer Marker eine AUROC von 0,86 (95 % CI 0,80-0,92; $p < 0,001$). Der Child-Turcotte-Pugh-Score folgt mit AUROC: 0,83 (95 % CI 0,74-0,91; $p < 0,001$) jedoch dicht auf.

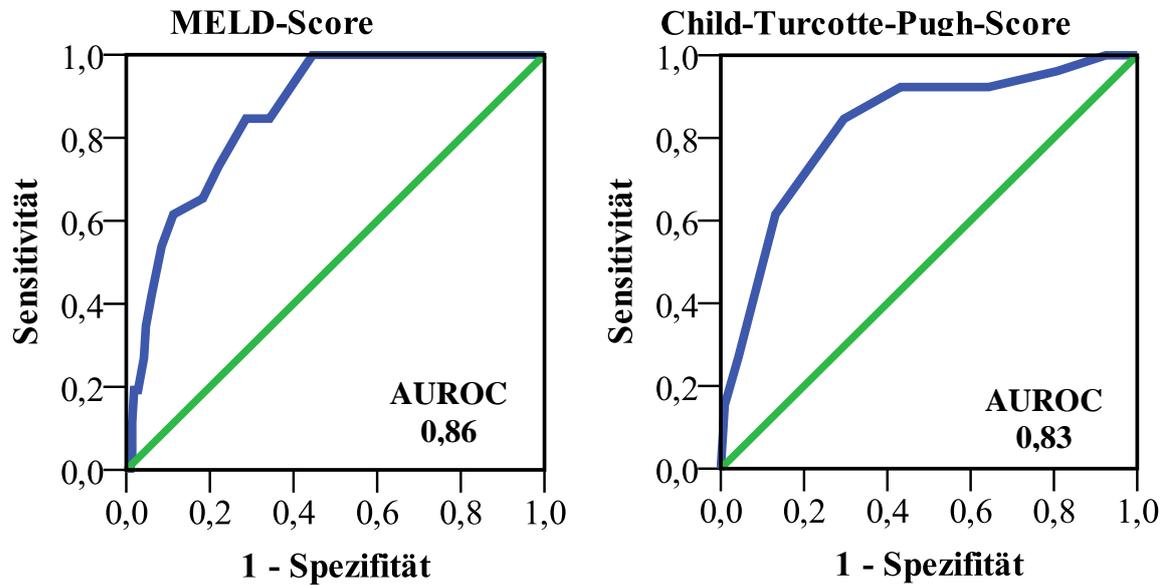


Abbildung 10: Darstellung der ROC-Kurve für den MELD und den Child-Turcotte-Pugh-Score hinsichtlich der 3-Monats-Mortalität

Von den dynamischen Lebertests konnte der Leberfunktionstest LiMax mit einer AUROC von 0,75 (95 % CI 0,65-0,85; $p < 0,001$) am ehesten überzeugen. Die Plasmaverschwinderate des ICG-Tests wies eine signifikante AUROC von 0,68 (95 % CI 0,57-0,79; $p = 0,004$) auf.

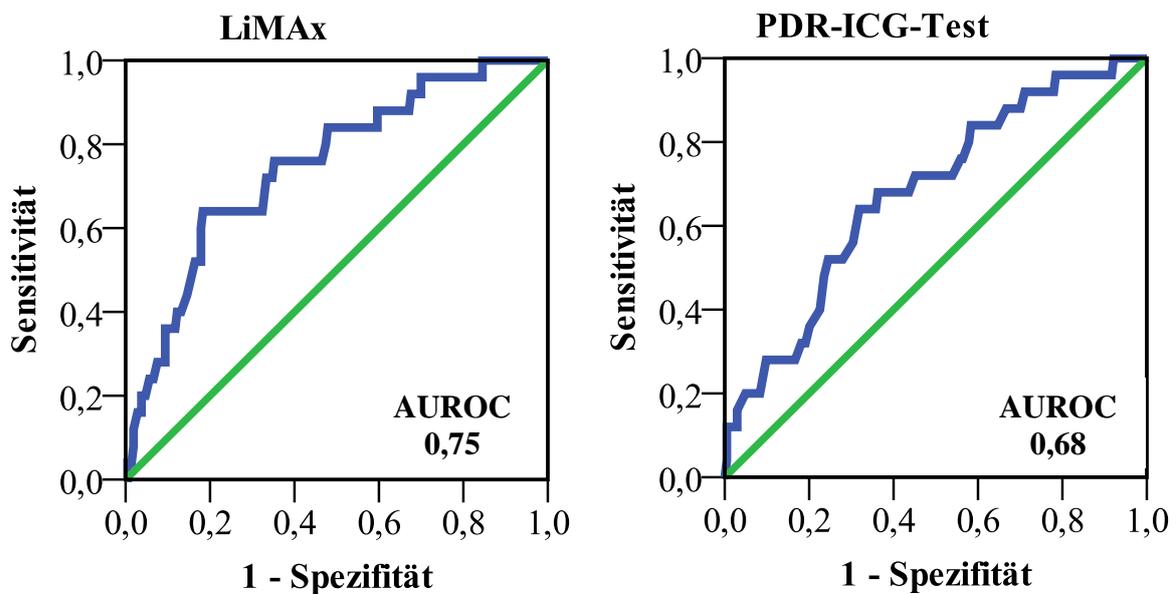


Abbildung 11: Darstellung der ROC-Kurve für die beiden dynamischen Lebertests LiMax und Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns hinsichtlich der 3-Monats-Mortalität

Weiterhin wurden einzelne Laborparameter auf ihre prognostische Voraussagekraft bezüglich des Drei-Monats-Überlebens hin untersucht. Hierbei zeigte vor allem das Serumbilirubin eine gute Voraussagekraft (AUROC 0,77; 95 % CI 0,68-0,86; $p < 0,001$), gefolgt von der INR (AUROC 0,71; 95 % CI 0,59-0,83; $p = 0,001$) und Kreatinin (AUROC 0,71; 95 % CI 0,61-0,80; $p = 0,001$). Die Laborparameter Albumin (AUROC 0,67; 95 % CI 0,56-0,78; $p = 0,004$) und Serumnatrium (AUROC 0,67; 95 % CI 0,56-0,78; $p = 0,005$) wiesen eine etwas geringere, jedoch trotz dessen signifikante, Voraussagekraft auf.

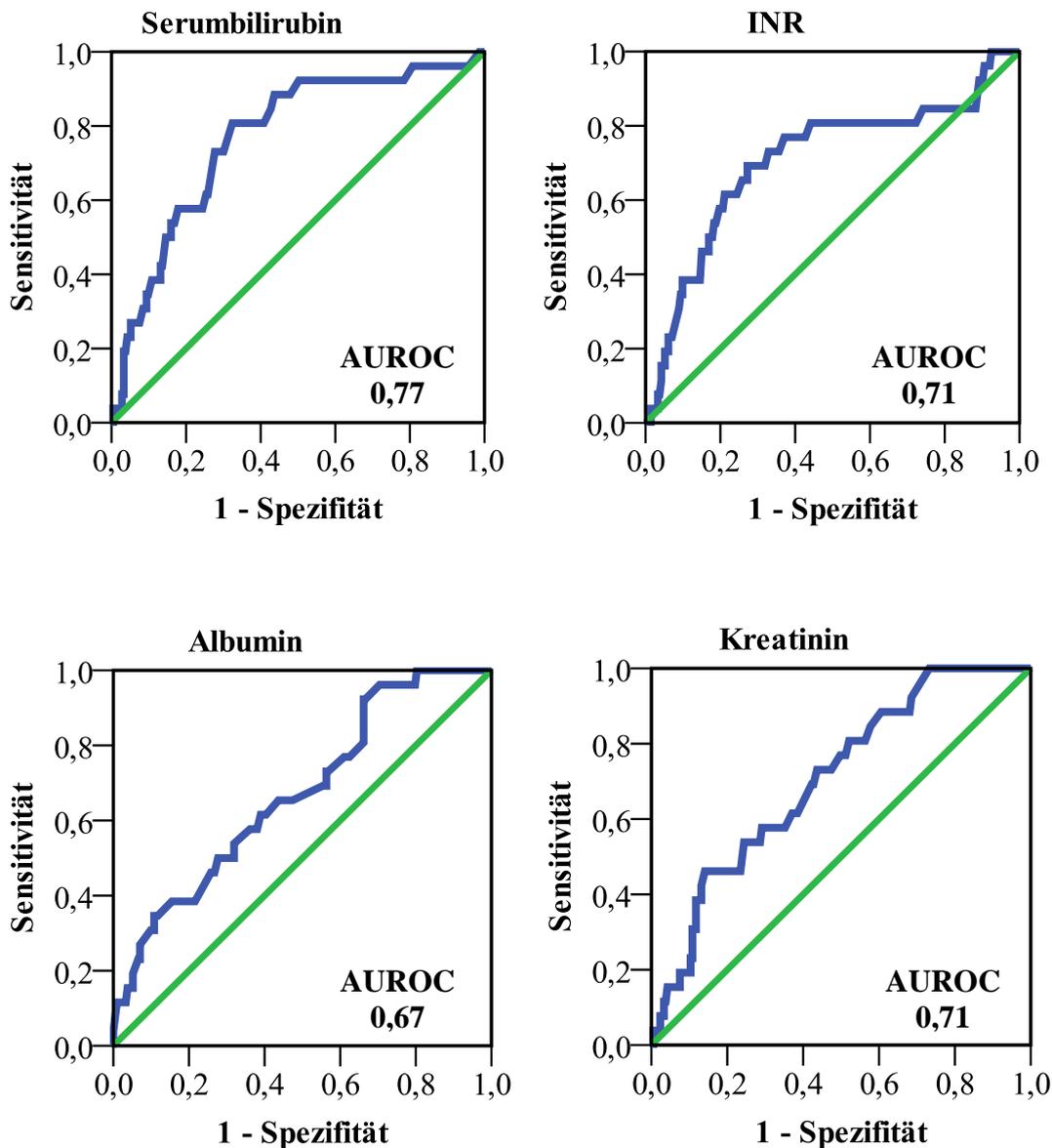


Abbildung 12: Darstellung der ROC-Kurve für die einzelnen Laborparameter Serumbilirubin, INR, Serumalbumin und Serumkreatinin hinsichtlich der 3-Monats-Mortalität

4.5.3. Überlebenszeitanalysen

Für die Überlebenszeitanalysen wurde mit Hilfe des Youden-Index der Cut-Off-Wert des jeweiligen Parameters bestimmt, anhand dessen dann eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt und für die vielversprechendsten Parameter der positive und negative Prädikationswert bestimmt wurde. Transplantierte Patienten wurden in der Kaplan-Meier-Analyse zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Die Signifikanzanalyse erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests.

4.5.3.1. LiMAx

Von den beiden dynamischen leberspezifischen Tests LiMAx und Indocyaningrün-Test zeigte der LiMAx in der Kaplan-Meier-Analyse die besseren Ergebnisse hinsichtlich des drei-Monats-Überlebens. Der ermittelte Cut-Off-Wert liegt bei 78 $\mu\text{g/kg/h}$. Innerhalb der ersten neunzig Tage nach Studieneinschluss verstarben aus der LiMAx-Gruppe mit der geringeren Leberfunktion 19 von insgesamt 117 Patienten, was einem prozentualen Anteil von 16,2 % entspricht. In der Gruppe mit der höheren Leberfunktion hingegen verstarben mit 6 von 148 Patienten nur 4,1 %.

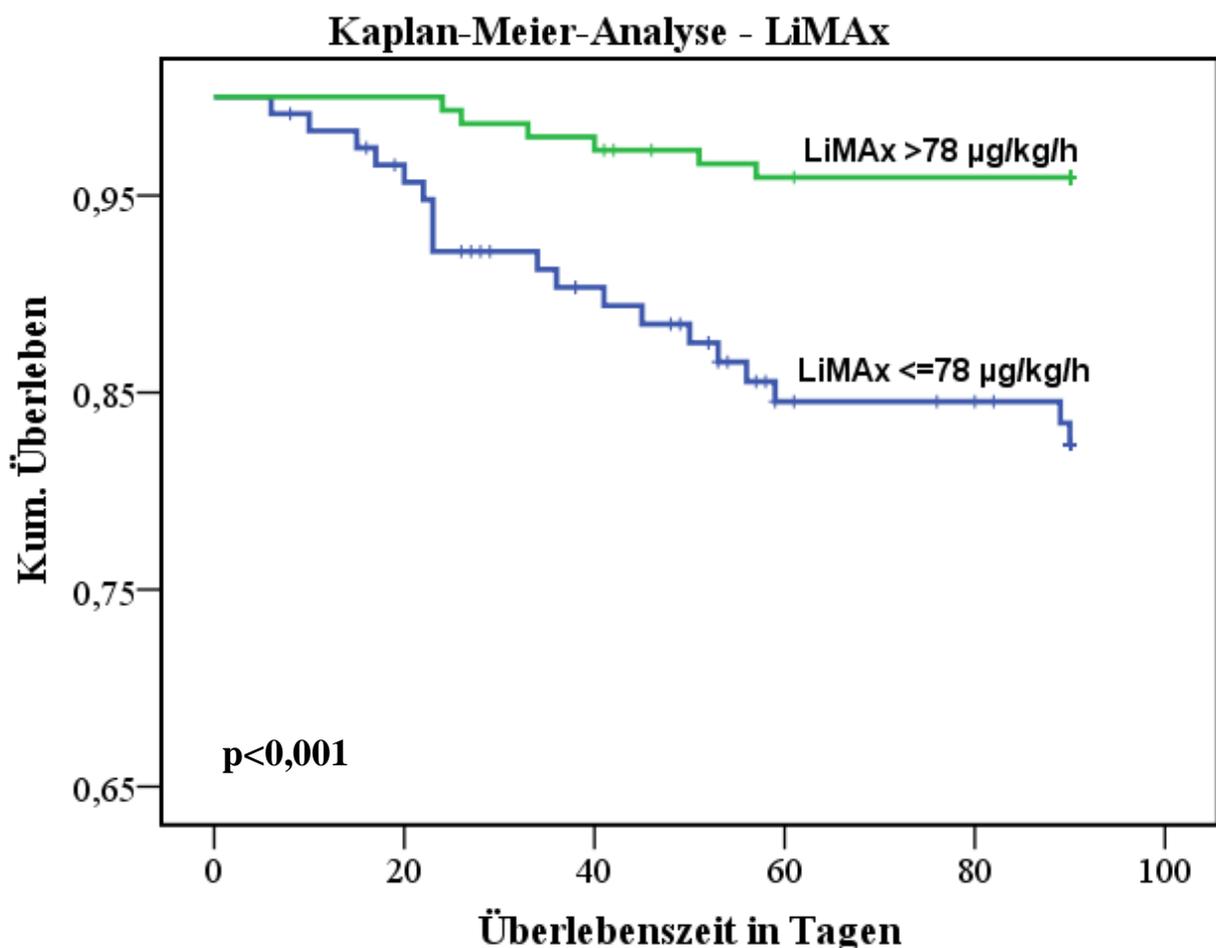


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse des LiMAx hinsichtlich des 3-Monats-Überlebens

4.5.3.2. Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns

Wie bereits erwähnt, zeigte die Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns in der hier durchgeführten Kaplan-Meier-Analyse etwas schlechtere Ergebnisse als der LiMAX. Der ermittelte Cut-Off-Wert des ICG-Tests lag bei 3,85 %/min. Von den 97 Studienpatienten, die sich in der hieraus ergebenden Gruppe der Patienten mit einem geringeren ICG-Wert als 3,85 %/min befanden, verstarben 16,5 % (n=16) innerhalb der ersten neunzig Tage. Von den restlichen 158 Patienten in der Gruppe mit höheren ICG-Werten verstarben im Vergleich dazu nur 5,7 % (n=9).

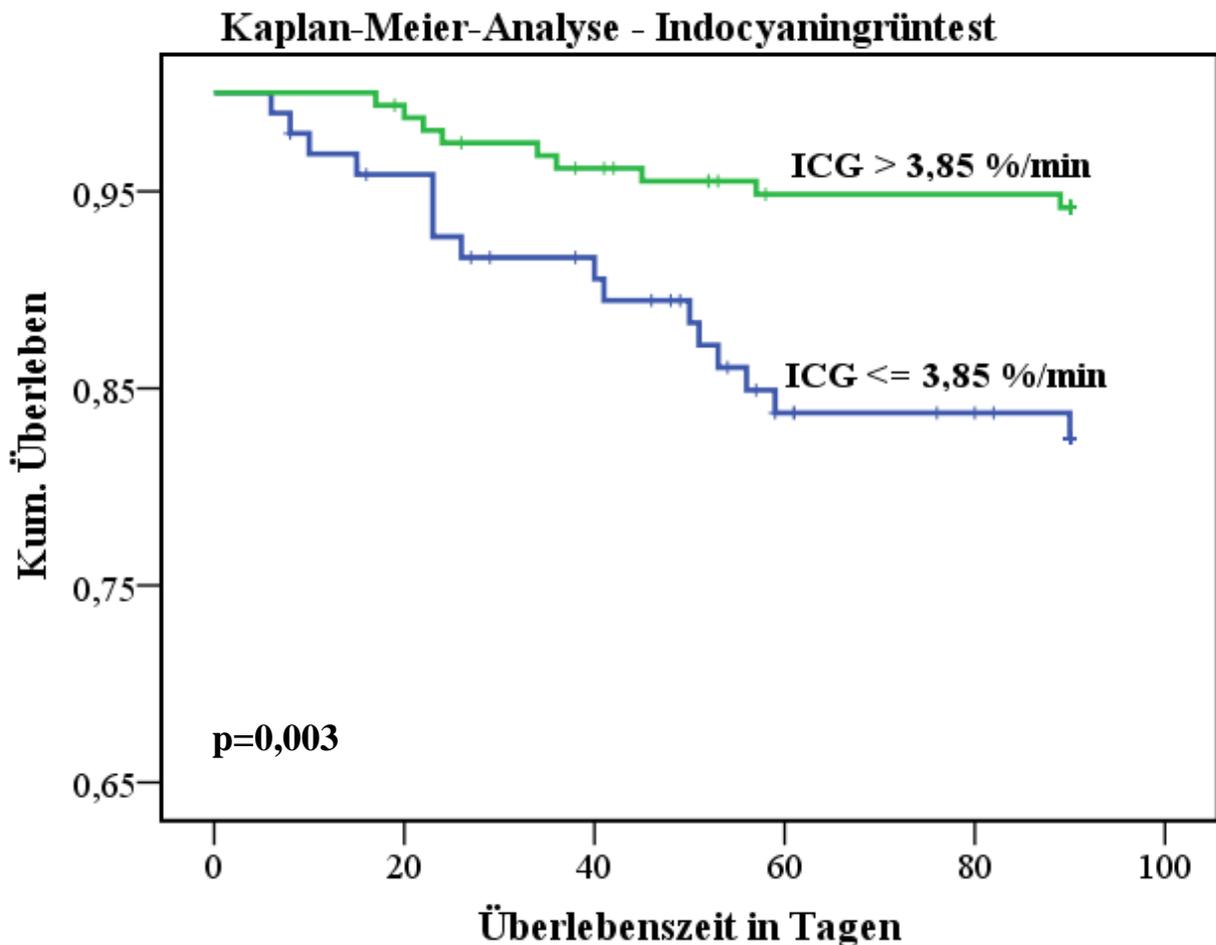


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns hinsichtlich des 3-Monats-Überlebens

4.5.3.3. Model for Endstage Liver Disease

Der Cut-Off Wert des Model for Endstage Liver Disease-Scores lag bei 20. In der Gruppe mit höheren MELD-Werten als 20 befanden sich 54 Patienten, von denen 16 innerhalb der ersten neunzig Tage verstarben. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 29,6 %. Im Vergleich

dazu verstarben von den 212 Patienten mit einem MELD-Wert unter oder gleich 20 nur 10 Patienten (4,7 %).

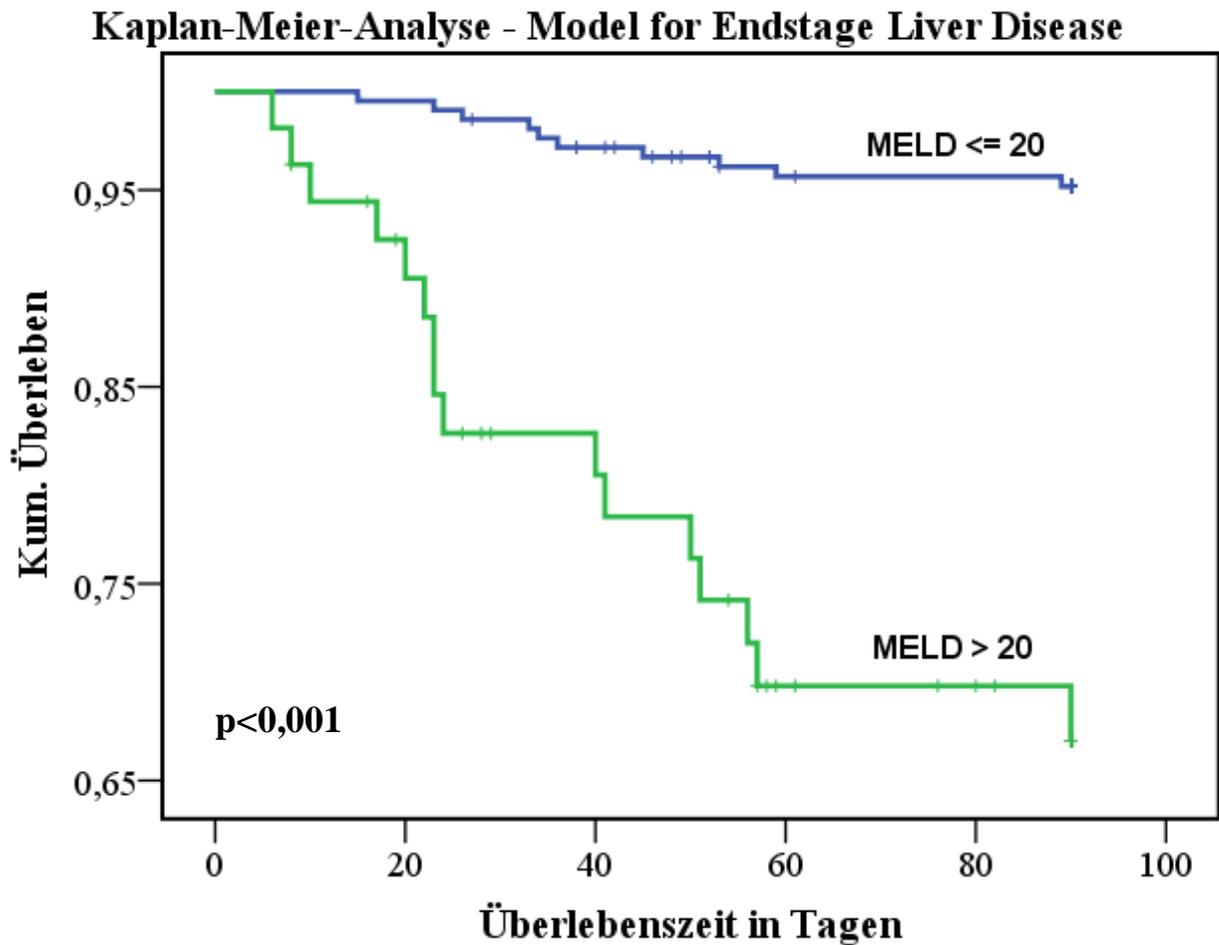


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse des MELD-Scores hinsichtlich des 3-Monats-Überlebens

4.5.3.4. Child-Turcotte-Pugh-Score

Der Child-Turcotte-Pugh-Score wies in der hiesigen Analyse bei einem Cut-Off-Wert von 9,5 auf. In der Gruppe mit einem Child-Turcotte-Pugh-Score über 9,5 verstarben insgesamt 22 von 106 Patienten (20,8 %) innerhalb der ersten neunzig Tage. Mit 2,5 % von insgesamt 160 Patienten in der Gruppe mit niedrigeren Child-Turcotte-Pugh-Werten als 9,5 verstarben nur 4 Patienten.

Kaplan-Meier-Analyse - Child-Turcotte-Pugh-Score

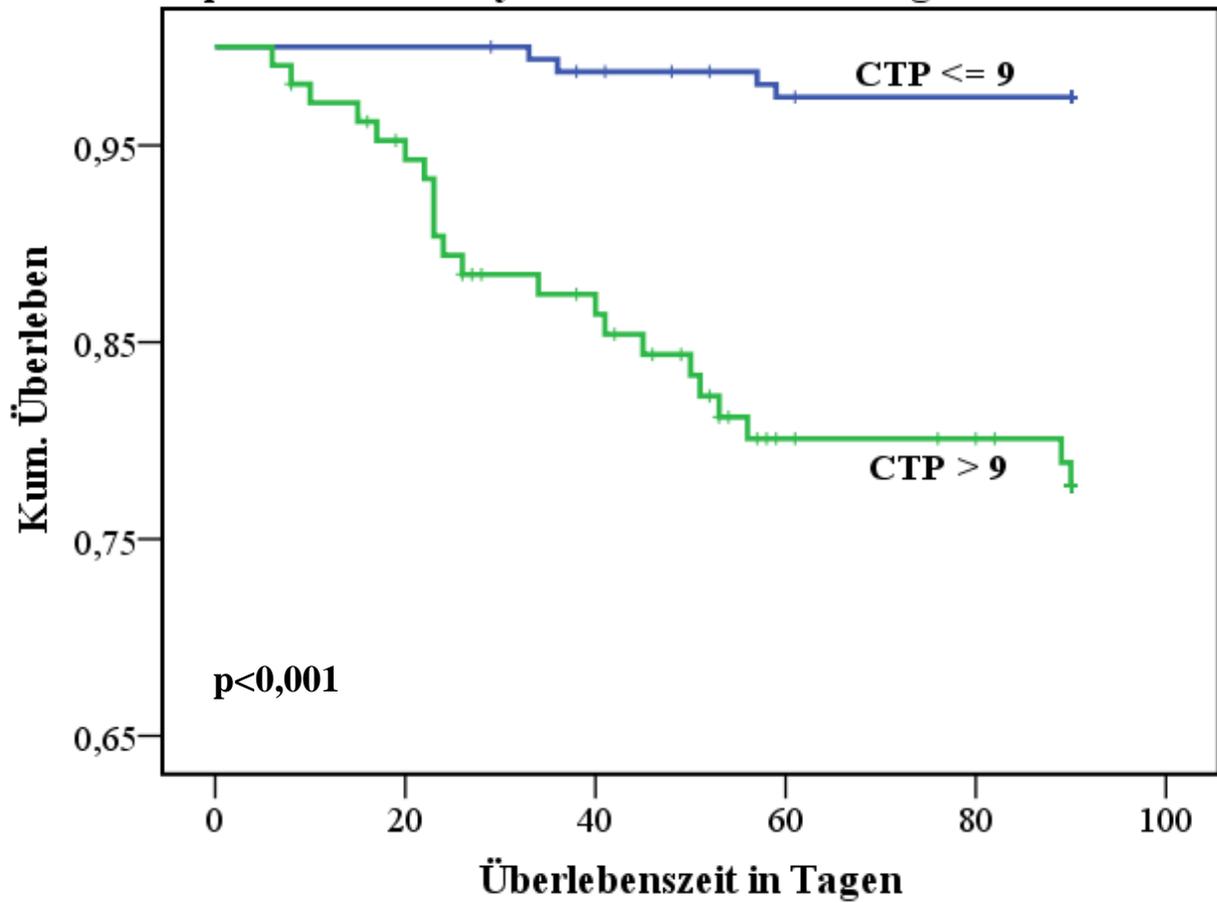


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse des Child-Turcotte-Pugh-Scores hinsichtlich des 3-Monats-Überlebens

Tabelle 8: Diagnostische Vorhersagekraft der verschiedenen Tests. PPV - Positiver Prädikationswert, NPV - Negativer Prädikationswert

	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
LiMax	78,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	76,0 %	64,9 %	0,20	0,96
MELD	20,5	61,5 %	88,7 %	0,40	0,95

5. Diskussion

5.1. Die Diskussion der Methodik

5.1.1. Die Wahl des Patientenkollektivs

Die Rekrutierung des Studienkollektivs fand an der Charité-Universitätsmedizin Berlin statt und es bot sich somit organisatorisch an, dort betreute Patienten in die Studie aufzunehmen. Um die Studienaufnahme von dekompenzierten oder akut kranken Patienten zu verhindern, wurden bei den nicht elektiv hospitalisierten 20,4 % der Patienten folgende Maßnahmen getroffen: Die Einschlussuntersuchungen der Patienten fanden nach der erfolgreichen Behandlung des zur Hospitalisation führenden Ereignisses zum Ende oder kurz nach dem stationären Aufenthalt statt. Zudem wurden das Labor, der Hospitalisationsgrund und auch der aktuelle Gesundheitszustand des Patienten vor Einschluss sorgfältig analysiert und mit den behandelnden Ärzten besprochen. Zudem muss erwähnt werden, dass natürlich auch einige der Patienten initial aus einem Grund hospitalisiert wurden, der nicht direkt mit der Leber in Verbindung stand, wie zum Beispiel Frakturen, Ulzera oder Harnwegsinfekten. Außerdem wurde das Patientenkollektiv im Nachhinein auf Patienten mit akuten Erkrankungen hin untersucht und zwei Patienten somit noch von der Analyse ausgenommen. Die Diagnose der Leberzirrhose war bei all unseren Patienten unabhängig von der Studie durch die behandelnden Ärzte anhand der vorhandenen Bildgebung, der Klinik, des Labors und der Anamnese bereits vor Studieneinschluss gestellt worden. Eine selbstständige Diagnosestellung durch die Studie erfolgte nicht. Zudem wurde auf eine biopsische Diagnosestellung, was einem aktuellen relativen Goldstandard entsprechen würde, auf Grund der hohen Komplikationsrate ohne therapeutische Konsequenz für den Patienten verzichtet (59). Dies stellt eine klare, aber kalkulierte Limitation der Studie dar, da dies auch dem Vorgehen im klinischen Alltag am nächsten kommt.

5.1.2. Die Methoden

5.1.2.1. Das Labor

Die gewählten Laborparameter wurden anhand der Standards des Labor Berlins bestimmt. Bekanntermaßen können die Ergebnisse verschiedener Laborparameter allerdings durch die gewählten Messmethoden beeinflusst werden (37) (38). Da in dieser Studie die Ergebnisse aller Patienten durch dieselben Methoden in einem ausgewählten Labor bestimmt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass diese Limitation innerhalb der Studie keine Rolle spielt, aber bei Vergleichen mit anderen Studien durchaus bedacht werden sollte.

5.1.2.2. Die laborparametrischen Scores

Die beiden gewählten prädiktiven Modelle (I) Model for Endstage Liver Disease und (II) Child-Turcotte-Pugh-Score sind die zwei momentan am häufigsten genutzten Scores zur Prognoseeinschätzung von Patienten mit Leberzirrhose, sowohl klinisch als auch in der Wissenschaft. Gerade auf Grund der Nutzung dieser beiden Scores zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit Leberzirrhose und der Nutzung in der Lebertransplantationsmedizin hat man sich in dieser Studie für die beiden Scores entschieden, obwohl sie, wie schon in der Einleitung erwähnt (Kapitel 1.4.3.), Limitationen aufweisen, derer man sich bewusst sein sollte. Dazu gehören vor allem die subjektiven durch den Untersucher bestimmten Parameter „hepatische Enzephalopathie“ und „Aszites-Grad“ des Child-Turcotte-Pugh-Scores. Außerdem ist nicht auszuschließen, dass einige Laborparameter durch vor Studieneinschluss verabreichte Medikamente oder Maßnahmen (Dialyse, Albumingabe, Gerinnungsoptimierung usw.) alteriert wurden. Da diese Limitationen der Scores aber durchaus auch eine Problematik im klinischen Alltag außerhalb der vorliegenden Studie darstellen (38) (60) (61), hat man sich hier ganz bewusst für die beiden Scores mit all ihren bekannten Limitationen entschieden.

5.1.2.3. Die dynamischen Lebertests

Die beiden dynamischen Lebertests fanden nach einer Nahrungskarenzzeit von mindestens 8 Stunden statt. Dies geschah um konstante Bedingungen zu schaffen, da sich der hepatische Blutfluss und die hepatische Aktivität nach der Nahrungseinnahme ändern (62) (63) und man davon ausgehen kann, dass die Elimination der injizierten Substanzen zumindest zum Teil vom hepatischen Blutfluss beeinflusst werden könnte. Der genaue Mechanismus des vermehrten hepatischen Blutflusses nach Nahrungsaufnahme ist zwar noch nicht endgültig verstanden und es gibt bisher auch noch keine Studien zu Leberdurchblutung und Leberfunktionstests, allerdings konnten Mederacke et al. 2009 zeigen, dass sich die Stiffness in der transienten Elastographie der Leber direkt nach Nahrungsaufnahme erhöht und erst nach drei Stunden wieder ihren Ausgangswert erreicht (64), so dass man davon ausgehen kann, dass auch die dynamischen Lebertests nach drei Stunden nicht mehr durch die veränderte Hämodynamik nach einer Mahlzeit beeinflusst werden sollten. Auszuschließen ist dies aber natürlich nicht. Zudem soll die Nahrungskarenzzeit auch einer vermehrten oder schwankenden Resorption von dem beim LiMax-Test gemessenen Kohlenstoffisotop ^{13}C über den Darm entgegenwirken, da es dadurch zu veränderten und während der Messung schwankenden Plasmaspiegeln und daraus entstehenden Messungenauigkeiten kommen kann. Zuletzt soll durch die Nahrungskarenzzeit einer verstärkten Induktion des CYP-1A2-Enzyms entgegengewirkt werden.

5.2. Das Patientenkollektiv

5.2.1. Die Basisdaten

Das Studienkollektiv entspricht in seinen Basisdaten weitestgehend dem in der Literatur beschriebenen Kollektiv der Patienten mit Leberzirrhose. Mit 61,3 % Männern und 38,7 % Frauen kommen die Studienpatienten sehr nah an die in der Literatur beschriebene Geschlechterverteilung von 2:1 zu Gunsten der männlichen Patienten bei Leberzirrhose heran. Verschiedene Studien, die sich mit einem vergleichbaren Kollektiv der Patienten mit Leberzirrhose beschäftigten, hatten einen ähnlichen Altersdurchschnitt ihrer Patienten, wie er mit 54 Jahren in dieser Studie vorlag (34) (65) (32).

5.2.2. Die Ätiologie der Leberzirrhose

In dieser Studie war die ethyltoxische Leberzirrhose mit 56,5 % die prädominante Grunderkrankung, was in etwa den 60-70 % bei Heidelbaugh et al. (4) entspricht.

Interessanterweise unterscheiden sich die in der Literatur beschriebenen Zahlen für virale Hepatitiden als Ursache der Leberzirrhose doch erheblich voneinander. So berichten Wiegand et al. (8) von bis zu 31 % im Gegensatz zu nur 10 % bei Heidelbaugh et al. (4). In dieser Studie war die Zirrhose bei 17,5 % der Patienten auf Grund von viralen Hepatitiden entstanden. Die hier somit eher geringe Zahl der Zirrhosepatienten mit Hepatitis B und C kann auf den Umstand zurückgeführt werden, dass ein relativ großer Anteil der Patienten mit viralen Hepatitiden bereits durch den Ausschluss der Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom aus dem analysierten Patientenkollektiv ausgenommen wurde. So war in der hier vorliegenden Studie die Zahl der Patienten mit Hepatitis B und C in dem Kollektiv mit Karzinom mit 36,7 % signifikant höher als in dem tumorfreien und ausgewerteten Kollektiv. Mit 35 % beschrieben Winkel et al. ähnliche Beobachtungen zum Hepatozellulärem Karzinom und viralen Hepatitiden (66).

Die nicht alkoholische Steatohepatitis war in dieser Studie bei nur 5,2 % der Ursprung, wobei sie in der Literatur mit bis zu 15 % angegeben ist (8). Da die Patienten in den weiteren vorgenommenen Analysen nicht nach ihren Ätiologien stratifiziert wurden, scheint dies allerdings in der vorliegenden Studie nicht weiter von Bedeutung zu sein und somit keine Limitation darzustellen.

Insgesamt gesehen kann durchaus davon ausgegangen werden, dass das hier eingeschlossene und analysierte Studienkollektiv in Alter, Geschlecht und Ätiologie dem in der Praxis vorherrschendem Patientenkollektiv sehr nahe kommt und somit als repräsentativ angesehen werden kann.

5.2.3. Komplikationen der Leberzirrhose

Hier gibt es verschiedene diskussionswürdige Punkte. Zum einen stellt die Erfassung der Daten eine Limitation der Studie dar. Vorangegangene Komplikationen wurden sowohl anamnestisch als auch an Hand der vorhandenen Dokumente (z.B. Entlassungsbriefe, Laborparameter, mikrobielle Befunde) durch den Untersucher erfasst. Bei einigen Patienten waren kaum medizinische Dokumente vorhanden, so dass man sich hier auf die subjektiven Aussagen der Patienten verlassen musste. Bestehende Komplikationen wurden zudem ausschließlich durch den Untersucher erfasst. Eine klare Limitation besteht darin, dass Aszites- und auch Enzephalopathiegrad subjektive Parameter darstellen. Der einzig anzumerkende Punkt wäre der Child-Turcotte-Pugh-Score, da sowohl der Aszites- als auch der Enzephalopathiegrad in den Score mit einfließen, allerdings ist diese Limitation der subjektiven Einteilung des Scores in der Literatur bereits bekannt und ausführlich beschrieben worden (60) (67) (68).

Eine weitere mögliche Limitation besteht in dem Grad der Enzephalopathie bei Einschluss. Auf Grund der erforderlichen Mitarbeit der Patienten konnten keine Patienten mit einer Enzephalopathie vierten Grades und nur wenige Patienten mit geringgradigeren Enzephalopathien eingeschlossen werden, was zu einer gewissen Selektionierung der Patienten führte. Andererseits lässt sich argumentieren, dass sich diese Patienten meist nicht in einem stabilen Zustand befunden hätten, was bereits ein Ausschlusskriterium an sich darstellt und diese mögliche Limitation somit keinen praktischen Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

5.3. Diskussion über den Ausschluss der Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom

Eine wichtige zu diskutierende Entscheidung ist der erfolgte Ausschluss der Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom von der weiteren Auswertung. Dies geschah aus verschiedenen Gründen: Zum einen unterscheidet sich das Tumorkollektiv in ihren Basisdaten (Alter, BMI, Geschlecht, Ätiologie) signifikant von den tumorfreien Patienten, so dass schon alleine hier zwei unterschiedliche Kollektive repräsentiert sind, unabhängig vom Hepatozellulären Karzinom, das noch einmal weitere Besonderheiten sowohl in der aktuellen Klinik, als auch im klinischen

Verlauf mit sich bringt. Ähnliche Unterschiede in den Basisdaten konnten auch Wong et al. 2007 in ihrer Studie zu Patienten mit und ohne Hepatozellulärem Karzinom auf der Warteliste zur Lebertransplantation feststellen (69).

Weiterhin ist zu erwähnen, dass auch der Schweregrad, gemessen anhand der Child-Turcotte-Pugh und MELD-Scores, deutlich von dem der tumorfreien Patienten abwich, wobei die gemessene Einschränkung der Leber bei den Tumorpatienten in beiden Scores signifikant niedriger war. Die gleiche Beobachtung beschrieben auch Wong et al. Die 96 Patienten in ihrer Studie mit Hepatozellulärem Karzinom hatten im Schnitt einen um 5,5 Punkte niedrigeren MELD Score als die 183 beobachteten Patienten ohne Karzinom (69). Dies stimmt im Großen und Ganzen mit den in dieser Studie gemachten Beobachtungen überein, auch wenn der Unterschied zwischen unseren beiden Kollektiven nur 3,5 verglichen mit 5,5 MELD-Punkten betrug. Trotz dieser Beobachtung ist die Prognose von Patienten mit nicht operablem Hepatozellulärem Karzinom deutlich eingeschränkt, da hier neben der Leberzirrhose vor allem das Wachstum des Karzinoms den limitierenden Faktor darstellt (69).

Zudem unterscheidet sich die Therapie der Patienten bis zu einer möglichen Transplantation deutlich von den restlichen Patienten mit Leberzirrhose. Zum einen kann der Tumor, wenn möglich, reseziert werden, zum anderen gibt es unterschiedliche lokale Verfahren, die zur Anwendung kommen (70). Als ultima Ratio kommt auch hier die Lebertransplantation in Frage, wobei das Verfahren auf der Warteliste im Vorfeld einer möglichen Lebertransplantation deutlich von dem der tumorfreien Patienten abweicht. Auf Grund eines angepassten MELD Scores mit Verteilung von Zusatzpunkten für das Hepatozelluläre Karzinom wird dieses Patientenkollektiv relativ gesehen häufiger und nach ungefähr der Hälfte der Wartezeit von Patienten ohne Karzinom transplantiert, was durch Wong et al. in ihrer Studie bestätigt werden konnte (69).

Insgesamt gesehen bestand somit die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse durch dieses doch sehr spezielle Patientenkollektiv auf Grund der abweichenden Patientendaten, Klinik, Therapie und Prognose, sowie der bestehenden unterschiedlichen Regelung und Praxis in der Transplantationsmedizin.

5.4. Die dynamischen Lebertests im Vergleich

Bei der Auswertung der Korrelationen zwischen den laborparametrischen und dynamischen Lebertests, sowie auch bei der Analyse der prognostischen Güte zeigte sich, dass der Leberfunktionstest LiMAX dem Indocyaningrün-Test in diesem Patientenklientel in beiden Punkten deutlich überlegen zu sein scheint. Der Hauptgrund dieser Beobachtung ist vermutlich in der unterschiedlichen Metabolisierung beziehungsweise Elimination durch die Leber, sowie in der unterschiedlich stark ausgeprägten Leberspezifität der beiden durchgeführten Tests zu suchen.

Der Indocyaningrün-Test

Beim Indocyaningrün-Test wird die Elimination des Farbstoffes aus dem zirkulierenden Blutvolumen gemessen. Zum einen ist es wichtig anzumerken, dass der Farbstoff Indocyaningrün nicht ausschließlich durch die Hepatozyten eliminiert wird, sondern laut einer Studie durch Graaf et al. 2011 zusätzlich, wenn auch nur in geringen Mengen, durch Retikulozyten und Keratinozyten aufgenommen und somit aus dem Plasma entfernt wird (43). Weiterhin sei gesagt, dass Indocyaningrün im Großen und Ganzen auf einem ähnlichen Weg wie auch Bilirubin aus dem Plasma eliminiert wird. Man könnte nun denken, dass dies einen Vorteil darstellt, da bekanntermaßen auch die Elimination des Bilirubins bei geschädigter Leber eingeschränkt ist und somit eine gewisse Korrelation zwischen den beiden Parametern besteht. Allerdings hat es auch einen klaren Nachteil: Graaf et al. konnten in ihrer 2011 veröffentlichten Studie zeigen, dass das Indocyaningrün durch die zwei Transporter OATP1B3 und NTCP in die Hepatozyten aufgenommen wird, bevor es energieabhängig in die Galle ausgeschieden wird (43). Diese beiden Transporter sind allerdings zum Teil auch für die Aufnahme des im Plasma vorhandenen Bilirubins und der Gallensäuren verantwortlich. Somit entsteht an den Hepatozyten eine Konkurrenzsituation, in der die beiden Cholestaseparameter dem Indocyaningrün überlegen sind. Dadurch ist die Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns bei Patienten mit erhöhten Cholestaseparametern deutlich eingeschränkt, wobei dies nicht zwingend und ausschließlich an einer eingeschränkten Leberfunktion liegen muss. Aufgrund des in dieser Studie untersuchten Patientenkollektivs war bei unseren Studienpatienten eine Hyperbilirubinämie eher die Regel als die Ausnahme, was eine zu beachtende, aber unveränderbare Limitation der gemessenen Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose darstellt, die auch im klinischen Alltag zum Tragen kommt.

Eine weitere Problematik des Indocyaningrün-Tests in diesem Patientenkollektiv ist der im Schnitt meist verringerte Albuminspiegel der Studienpatienten, da der Farbstoff an Albumin bindet um zur Leber transportiert und dort eliminiert zu werden. So konnten Kim et al. in einer 2009 veröffentlichten Studie zeigen, dass verringerte Albuminspiegel zu einer veränderten Clearance des Indocyaningrüns führen können (71). Zudem konnte 2008 in einer Studie von Bruegger et al. gezeigt werden, dass die Elimination von Indocyaningrün nicht ausschließlich leberspezifisch zu sein scheint, da auch in der anhepatischen Phase einer Lebertransplantation eine, wenn auch geringe, Plasmaverschwinderate gemessen werden konnte (72).

Zudem ist es wichtig zu betonen, dass beim Indocyaningrün-Test ausschließlich die Reduktion des Farbstoffes im gesamten Blutvolumen gemessen wird, nicht aber die direkte metabolische Funktionstüchtigkeit der Leber. Dies hat zur Folge, dass der Indocyaningrün-Test anfälliger für hämodynamische Änderungen, Normvarianten und Pathologien zu sein scheint.

Zusammenfassend kann also angemerkt werden, dass beim Indocyaningrün-Test einige Confounder bestehen, die vor allem in dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit fortgeschrittenen Leberzirrhose durchaus zum Tragen kommen können und somit ihren Teil zu dem eher weniger guten Abschneiden des Indocyaningrün-Tests in der vorliegenden Studie beitragen. Abgesehen davon sei noch anzumerken, dass mit der Plasmaverschwinderate zwar der energieabhängige Transport des Farbstoffes durch die Hepatozyten vom Plasma in die Galle gemessen wird, dies aber nicht zwingenderweise auch die allgemeine metabolische Funktion der Leber im Ganzen in hinreichendem Maße abbildet.

LiMAx-Test

Im Gegensatz zum Indocyaningrün-Test geht es bei dem LiMAx-Test nicht um die Elimination des zugeführten Stoffes, sondern um die Metabolisierung des Methacetins durch das in der Leber vorkommende Enzym CYP1A2 in das am Ende in der Ausatemluft messbare markierte Kohlenstoffisotop. Auch hier gibt es natürlich mögliche Confounder, die vor einer Interpretation der Ergebnisse in Betracht gezogen werden sollten: So ergibt sich selbstverständlich auch hier die Frage nach der Leberspezifität des angewandten Tests. Anders als einige andere Enzyme der Cytochrom-P450-Familie, ist das Enzym CYP1A2 homogen über die gesamte Leber verteilt (73). Trotz des Fundes von Ding et al. 2003, dass das Enzym zusätzlich auch in anderen Geweben, vor allem in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt, vorkommt, scheint dies keine

messbaren Auswirkungen auf den Leberfunktionstest LiMAx zu haben (74). So konnte Stockmann 2009 zeigen, dass es beim LiMAx-Test während der anhepatischen Phase einer Lebertransplantation, anders als beim Indocyaningrün-Test, und unter Beachtung der Messgenauigkeit des verwendeten Gerätes, zu keiner signifikanten Metabolisierung des Methacetins im Körper kam (50).

Weitere denkbare Einflüsse wären theoretisch alle Faktoren, die zu einer erhöhten beziehungsweise schwankenden Konzentration oder Messung des markierten Kohlenstoffisotops (¹³C) führen könnten. Dazu gehört zum einen eine vermehrte oder schwankende Aufnahme des Stoffes über die Nahrung oder Infusionen, was in dieser Studie bereits durch die Nahrungskarenzzeit verhindert wurde. Zum anderen konnte Stockmann zeigen, dass chronischer Nikotinkonsum einen, wenn auch geringen, Einfluss auf das in der Ausatemluft gemessene Kohlenstoffverhältnis haben kann, allerdings bemerkte er auch, dass dies vor allem bei hohen Werten eine Rolle spielt und bei erniedrigten Werten, wie sie bei unseren Studienpatienten fast ausschließlich vorkamen, kaum noch ins Gewicht fällt (50).

Da der Leberfunktionstest LiMAx auf der Aktivität des der Cytochrom-P450-Familie angehörenden Enzyms CYP1A2 basiert, das physiologisch unter anderem für den Abbau verschiedener Medikamente zuständig ist, wäre auch eine aktivierende oder inhibierende Interaktion mit diesen Mitteln möglich. Dazu kann gesagt werden, dass es laut einem 2012 veröffentlichten Paper von Thorn et al. mit nur 9 % aller verschreibungspflichtigen Medikamente vergleichsweise wenige Standardmedikamente gibt, die über das hier wichtige Enzym metabolisiert werden (75). Zudem wird das Enzym CYP1A2 in seiner letztendlichen metabolisierenden Funktion kaum durch genetische Varianten beeinflusst und ist somit in dieser Hinsicht eins der phenotypisch gesehen stabilsten in der gesamten Cytochrom-P450-Familie (76).

Da es sich bei dem LiMAx-Test um die Messung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes der Metabolisierung des Methacetins handelt und der Leber hierbei durch die Bolusgabe eine enzymsättigende Menge zugeführt wird, kann davon ausgegangen werden, dass hämodynamische Pathologien und Normvarianten eine, wenn überhaupt, sehr geringe Auswirkung auf das Testergebnis haben.

Insgesamt gesehen kann gesagt werden, dass es zwar auch beim LiMAx-Test einige Limitationen, gibt und dass sicherlich auch weiterer Forschungsbedarf hinsichtlich der Interaktion des Tests mit eingenommenen Medikamenten oder anderen Stoffen, die über das

CYP1A2-System abgebaut werden, besteht, aber dass es sich nichtsdestotrotz beim LiMAx-Test um einen spezifischen Leberfunktionstest handelt. Er scheint zudem, anders als der Indocyaningrün-Test, in diesem Patientenkollektiv der Leberzirrhotiker kein Kollektiv zu benachteiligen oder zu bevorteilen. Ein weiterer Vorteil des LiMAx-Tests besteht in der Methodik. So misst der LiMAx-Test, anders als der Indocyaningrün-Test, die Metabolisierungsfunktion der Leber und ist somit vermutlich weniger durch die individuelle Hämodynamik oder eine vorbestehende Cholestase beeinflusst.

Zusammengefasst scheint der LiMAx-Test somit bereits durch seine Methodik die besseren Voraussetzungen zur Messung der realen Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose mitzubringen als es der Indocyaningrün-Test tut.

Diese methodische Überlegenheit des LiMAx-Tests konnte in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden. So fanden sich zum einen die genaueren Korrelationen zwischen dem LiMAx-Test und den laborparametrischen Scores und zum anderen war er dem Indocyaningrün-Test auch in seiner prognostischen Güte überlegen. Zudem zeigte sich der LiMAx-Test neben dem Serumkreatinin in der multivariaten linearen Regression nach der Rückwärtsmethode als einer der zwei für die Prognose bedeutsamsten Einzelparameter.

5.5. Die Prognostische Güte der verschiedenen untersuchten Tests

In der hier vorliegenden Studie wies der MELD die höchste prognostische Güte für das gesamte Patientenkollektiv auf, gefolgt vom Child-Turcotte-Pugh-Score. Erst dann kam der Leberfunktionstest LiMAx und wie bereits im Vergleich der beiden dynamischen Lebertests erwähnt, folgte dahinter der Indocyaningrün-Test. Wichtig zu erwähnen ist allerdings, dass der LiMAx-Test als Einzelparameter in dem hier untersuchten Patientenkollektiv bei einem Cut-Off-Wert von 78 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ den höchsten negativen prädikativen Wert aller untersuchten Tests aufwies und somit klar Patienten mit einem geringen Risiko innerhalb der folgenden 3 Monate zu versterben identifiziert und den laborparametrischen Scores in dieser Gruppe überlegen zu sein scheint. Ein plausibler Grund hierfür soll im Weiteren erläutert werden, wobei die Vorteile des Leberfunktionstests LiMAx gegenüber der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests im vorangegangenen Kapitel 5.4. bereits hinreichend erläutert wurden, so dass wir uns im Folgenden auf den LiMAx-Test konzentrieren werden.

Aufgrund ihrer Methodik beziehungsweise Zusammensetzung lässt sich vermuten, dass das Ergebnis des Leberfunktionstests LiMAx die tatsächlich vorhandene (enzymatische) Leberfunktion der Patienten eher widerspiegelt als die beiden hier untersuchten laborparametrischen Scores MELD und Child-Turcotte-Pugh. Der Grund hierfür liegt in der Zusammensetzung der Scores, die ausschließlich aus allgemeinen prognoserelevanten Laborparametern bestehen (34) (25). Diese wurden allerdings zu keinem Zeitpunkt auf ihre Leberspezifität hin untersucht, da dies schlicht nicht das Ziel der Scores darstellte. So bildet zum Beispiel das nierenfunktionsspezifische Kreatinin einen wichtigen Baustein des MELD-Scores, da die Nierenfunktion und das Nierenversagen, das oft in Form eines hepatorenalen Syndroms auftritt, wichtige prognostische Faktoren des chronischen Leberversagens darstellen (77) (33). 2013 veröffentlichten Cholongitas et al. zudem eine Studie, welche die glomeruläre Filtrationsrate als einen von zwei unabhängigen prognostischen Faktoren der Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose verifizierte (78). Offensichtlich wird durch das Kreatinin allerdings die Nierenfunktion und nicht die Leberfunktion abgebildet, auch wenn zwischen den beiden Organfunktionen unbestritten Zusammenhänge bestehen.

Somit muss konkludiert werden, dass der LiMAx-Test vermutlich besser die real vorhandene Leberfunktion abbilden kann als die anderen hier untersuchten Tests. Es lässt sich anhand der beschriebenen Ergebnisse dieser Studie vermuten, dass bei Patienten mit einer insgesamt eher guten Restleberfunktion diese die größte Rolle im Hinblick auf die Kurzzeitprognose zu spielen scheint und nicht die Interaktion der in Mitleidenschaft gezogenen Organe. Somit bildet der LiMAx-Test für Patienten mit noch nicht allzu weit fortgeschrittener Leberzirrhose und erhaltener enzymatischer Leberfunktion vermutlich das bessere diagnostische Mittel zur Ermittlung des Kurzzeitüberlebens. Für Patienten mit niedrigerer Leberfunktion scheint es möglich zu sein mittels der gemessenen Leberfunktion und des aktuellen Serum-Kreatinin Wertes die Prognose abzuschätzen. Allerdings kommt es bei diesen leberfunktionell schlechteren Patienten letztendlich hinsichtlich der Prognose auf ein Zusammenspiel der beteiligten beziehungsweise in Mitleidenschaft gezogenen Endorgane und Systeme im Körper an. Dieses Zusammenspiel wird aktuell am besten durch den MELD-Score repräsentiert.

Aber auch bei diesen Patienten mit einer niedrigeren Leberfunktion bleiben die Limitationen der beiden laborparametrischen Scores bestehen (siehe Kapitel 1.4.3.). Einige der wichtigsten Limitationen sind hierbei die mögliche Beeinflussung der subjektiven Parameter durch den Untersucher, notwendige Therapien (z.B. MARS- oder Prometheus-Leberdialyse, Albuminsubstitution) und etwaige andere Vorerkrankungen, die sowohl die Gerinnung, als auch

das Bilirubin und die Nierenfunktion beeinträchtigen können. Außerdem spielt, wie bereits erwähnt, die Konstitution und hierbei vor allem die Muskelmasse des Patienten eine wichtige Rolle hinsichtlich der ermittelten Kreatininwerte.

Besonders im Hinblick auf die aktuelle Diskussion um eine zukünftige sowohl therapeutische, als auch prophylaktische Antikoagulation von Patienten mit Leberzirrhose zur Vermeidung der Entstehung einer Pfortaderthrombose und der damit artifiziell herbeigeführten Gerinnungsstörung, könnten die aktuellen laborparametrischen Scores in diesem Patientenkollektiv ihre Aussagekraft verlieren (79) (80) (81). Hier könnte der LiMAX-Test somit in Zukunft wichtige Informationen hinsichtlich der Funktionalität der Leber liefern, ohne auf die zum Teil beeinflussbaren oder aus einem anderen Grund veränderten Laborparameter angewiesen zu sein.

Somit könnte der LiMAX-Test neben der Identifizierung von Patienten mit guter Leberfunktion und einer hohen Drei-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit auch für die Patientengruppe, die durch die Limitationen der laborparametrischen Scores beeinträchtigt wird oder nicht ausreichend diagnostiziert werden kann, eine Alternative zu den bisherigen laborparametrischen Tests bedeuten und zu einem weiteren Informationszugewinn beitragen. Basierend auf den hier gezeigten Ergebnissen sollte zudem ein kombinierter Score aus LiMAX und Serum-Kreatinin hinsichtlich seiner prospektiven Wertigkeit in zukünftigen Studien evaluiert werden.

6. Zusammenfassung

Hinsichtlich der besten prognostischen Güte muss zwischen zwei Gruppen unterschieden werden. So konnten die laborparametrischen Scores, allen voran der Model for Endstage Liver Disease-Score, zwar die besten Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv aufweisen, doch zeigte der Leberfunktionstest LiMAX gerade bei den Patienten mit einer noch guten Restleberfunktion den höheren negativen prädikativen Wert hinsichtlich des Drei-Monats-Überlebens, sodass davon ausgegangen werden kann, dass gerade in dieser funktionell noch nicht allzu stark eingeschränkten Patientengruppe die Leberfunktion das entscheidende diagnostische Kriterium für das Kurzzeitüberleben bildet. Das Kurzzeitüberleben der Patienten mit einer stärker eingeschränkten Leberfunktion scheint hingegen eher von dem durch den MELD Score repräsentierten Zusammenspiel der durch die verminderte Leberfunktion beeinträchtigten Systeme und Organe, vor allem der renalen Funktion, bestimmt zu werden.

Hinsichtlich der dynamischen Lebertests war der LiMAX-Test dem Indocyaningrün-Test deutlich überlegen und stellt somit gemäß der hier durchgeführten Analysen die geeignetere Methode zur Ermittlung der aktuellen enzymatischen Leberfunktion dar und kann zudem auch als Einzelparameter gute prognostische Hinweise hinsichtlich des Drei-Monats-Überlebens liefern. Dies liegt vermutlich zum einen an einigen allgemeinen Confoundern des Indocyaningrün-Tests, die in diesem Patientenkollektiv zum Tragen kommen, wie zum Beispiel erniedrigten Testwerten bei erhöhten Cholestaseparametern und erniedrigtem Albuminspiegel, und zum anderen an der überlegenen methodischen Funktionsweise des LiMAX-Test, indem er die eigentliche Metabolisierung durch die Leber anstatt nur die einfache Elimination erfasst. Hinzu kommt die höhere Leberspezifität des LiMAX-Tests.

Vor allem die Interaktion mit über das Enzym CYP1A2 metabolisierten Medikamenten sollte allerdings weiter untersucht und deren Einflüsse auf das LiMAX-Ergebnis in einem prospektiven Patientenkollektiv eruiert werden.

Aufgrund der diskutierten Limitationen der laborparametrischen Scores sollte der Informationszugewinn durch den LiMAX-Test, abgesehen von der Identifizierung von Patienten mit einem geringen Risiko innerhalb von drei Monaten zu versterben, auch in verschiedenen anderen Patientengruppen weiter untersucht werden. Dazu gehören vor allem Patienten mit Gerinnungsstörungen oder medikamentöser Alterierung der Gerinnung (zum Beispiel bei

Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderthrombose), chronische Dialysepatienten oder kachektische Patienten und albuminsubstituierte Patienten.

Zudem konnte die Studie in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigen, dass neben dem aktuellen Serumkreatinin auch der LiMAX einen unabhängigen signifikanten Einzelparameter hinsichtlich des Mortalitätsrisikos in den folgenden 3 Monaten bildet. Gerade im klinischen Alltag können diese als einfache, nicht zu errechnende Parameter schon vor weiteren Untersuchungen und Berechnungen einen ersten Hinweis auf die Prognose der Patienten erlauben.

Literaturverzeichnis

1. Bloomston, M., Abdel-Misih, SRZ. (2010) Liver Anatomy. *Surg Clin North Am.* **90(4)**, 643-653.
2. Gay, R., Klinke, R., Pape, HC., Silbernagl, S., Rothenburger, A. (2005) Physiologie der Leber. In : *Physiologie* **5. Auflage**. Thieme, Stuttgart.
3. Lewis, DF. (2004) 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics* **5(3)**, 305-318.
4. Heidelbaugh, J. J., Bruderly, M. (2006) Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *American Family Physician* **74 (5)**, 756-762.
5. Heidelbaugh, J. J., Sherbondy, M. (2006) Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part II. Complications and Treatment. *American Family Physician* **74 (5)**, 767-776.
6. Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, DC., Roudot-Thoraval,. (2013) The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology* **58(3)**, 593-608.
7. Statistisches Bundesamt (Accessed Juli 22, 2013) DESTATIS - Statistisches Bundesamt. Available at: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=4C56BE2BCE8C788B31CCB4944079369F.tomcat_G_O_1_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1374511675765&step=2
8. Wiegand, J., Berg, T. (2013) Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose. *Deutsches Ärzteblatt* **110 (6)**, 85–91.
9. Larrea, E., Garcia, N., Qian, C., Civeira, M., Prieto, J. (1996) Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* **23(2)**, 210-217.
10. Collins, AS., Ahmed, S., Napoletano, S., Schroeder, M., Johnston, JA., Hegarty, JE., O'Farrelly, C., Stevenson, NJ. (2014) Hepatitis C virus (HCV)-induced suppressor of cytokine signaling (SOCS) 3 regulates proinflammatory TNF- α responses. *Journal of Leukocyte Biology* **96(2)**, 255-263.
11. González-Amaro, R., García-Monzón, C., García-Buey, L., Moreno-Otero, R., Alonso, J., Yagüe, E., Pivel, J., López-Cabrera, M., Fernández-Ruiz, E., Sánchez-Madrid, F. (1994) Induction of tumor necrosis factor alpha production by human hepatocytes in chronic viral hepatitis. *The Journal of Experimental Medicine* **179 (3)**, 841-848.
12. Orman, ES., Odena, G., Bataller, R. (2013) Alcoholic liver disease: Pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **28(1)**, 77-84.
13. Baraona, E., Lieber, C. (1979) Effects of ethanol on lipid metabolism. *Journal of Lipid Research* **20 (3)**, 289-315.
14. Charlton, M., Sreekumar, R., Rasmussen, D., Lindor, K., Nair, K. (2002) Apolipoprotein synthesis

- in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **35(4)**, 898-904.
15. Kern, P., Saghizadeh, M., Ong, J., Bosch, R., Deem, R., Simsolo, R. (1995) The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *Journal of Clinical Investigation* **95 (5)**, 2111-2119.
 16. Smith, BW., Adams, LA. (2011) Review: Non-alcoholic fatty liver disease. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **48(3)**, 97-113.
 17. Eipel, C., Abshagen, K., Vollmar, B. (2010) Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited. *World Journal of Gastroenterology* **16 (48)**, 6046-6057.
 18. Schenk, WG., McDonald, JC., McDonald, K., Drapanas, T. (1962) Direct Measurement of Hepatic Blood Flow in Surgical Patients: With Related Observations on Hepatic Flow Dynamics in Experimental Animals. *Annals of Surgery* **156(3)**, 463-469.
 19. Bosch, J., García-Pagán, J. (2000) Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *Journal of Hepatology* **32(1)**, 141-156.
 20. Cichoz-Lach, H., Celiński, K., Słomka, M., Kasztelan-Szczerbińska, B. (2008) Pathophysiology of portal hypertension. *Journal of Physiology and Pharmacology* **59 (2)**, 231-238.
 21. Salerno, F., Guevara, M., Bernardi, M., Moreau, R., Wong, F., Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Lee, S. (2010) Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver International* **30 (7)**, 937-947.
 22. Salerno, F., Gerbes, A., Ginès, P., Wong, F., Arroyo, V. (2007) Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* **56(9)**, 1310-1318.
 23. Durand, F., Valla, D. (2008) Assessment of Prognosis of Cirrhosis. *Seminars in Liver Disease* **28 (1)**, 110-122.
 24. Germani, G., Hytioglou, P., Fotiadu, A., Burroughs, AK., Dhillon, AP. (2011) Assessment of Fibrosis and Cirrhosis in Liver Biopsies: An Update. *Seminars in Liver Disease* **31(1)**, 82-90.
 25. Child, CG., Turcotte, JG. (1964) Surgery and portal hypertension. In : *The liver and portal hypertension.*, Saunders, Philadelphia.
 26. Starzl, TE., Marchioro, TL., Waddell, WR., Vonkaulla, KN., Hermann, G., Brittain, RS. (1963) Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet* **117**, 659-676.
 27. Dunkel, A., Waage, P., Blome, B. (2013) *Organspende und Transplantation in Deutschland - Jahresbericht 2012.*, Frankfurt am Main.
 28. (Accessed Januar 08, 2014) Eurotransplant. Available at: <http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=yearlystats>
 29. Rahmel, A. (2012) *Annual Report 2012.*, Leiden.

30. Pugh, RN., Murray-Lyon, IM., Dawson, JL., Pietroni, MC., Williams, R. (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery* **60** (8), 646-649.
31. Wiest, R., Schölmerich, J. (2006) Diagnostik und Therapie des Aszites. *Deutsches Ärzteblatt* **103** (28-29), 1972-1981.
32. Botta, F., Giannini, E., Romagnoli, P., Fasoli, A., Malfatti, F., Chiarbonello, B., Testa, E., Risso, D., Colla, G., Testa, R. (2003) MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* **52** (1), 134-139.
33. Malinchoc, M., Kamath, P., Gordon, F., Peine, C. J., Rank, J., Ter Borg, P. C. (2000) A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *HEPATOLOGY* **31** (4), 864-871.
34. Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T. M., Kosberg, C. L., D'Amico, G., Dickson, E. R., Kim, W. R. (2001) A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease. *HEPATOLOGY* **33** (2), 464-470.
35. UNOS. In: *United Network for Organ Sharing*. Available at: http://www.unos.org/docs/MELD_PELD_Calculator_Documentation.pdf
36. Sherman, D. S., Fish, D. N., Teitelbaum, I. (2003) Assessing Renal Function in Cirrhotic Patients: Problems and Pitfalls. *American Journal of Kidney Diseases* **41** (2), 269-278.
37. Durand, F., Valla, D. (2005) Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology* **42** (1), 100-107.
38. Cholongitas, E., Marelli, L., Kerry, A., Senzolo, M., Goodier, D. W., Nair, D., Thomas, M., Patch, D., Burroughs, A. K. (2007) Different Methods of Creatinine Measurement Significantly Affect MELD Scores. *Liver Transplantation* **13** (4), 523-529.
39. Cherrick, G. R., Stein, S. W., Leevy, C. M., Davidson, C. S. (1960) Indocyanine Green: Observation on its Physical Properties, Plasma Decay, and Hepatic Extraction. *Journal of Clinical Investigation* **39** (4), 592-600.
40. Cooke, AR., Harrison, DD., Skyring, AP. (1963) Use of indocyanine green as a test of liver function. *American Journal of Digestive Disease* **8**, 244-250.
41. Gupta, S., Chawla, Y., Kaur, J., Saxena, R., Duseja, A., Dhiman, R. K., Choudhary, N. S. (2012) Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with model for end stage liver disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver. *Tropical Gastroenterology* **33**(2), 129-134.
42. Hoekstra, L. T., de Graaf, W., Nibourg, G. AA., Heger, M., Bennink, R. J., Stieger, B., van Gulik, T. M. (2013) Physiological and Biochemical Basis of Clinical Liver Function Tests. *Annals of Surgery* **257** (1), 27-36.
43. de Graaf, W., Häusler, S., Heger, M., van Ginhoven, T. M., van Cappellen, G., Bennink, R. J., Kullak-Ublick, G. A., Hesselmann, R., van Gulik, T. M., Stieger, B. (2011) Transporters involved in

- the hepatic uptake of ^{99m}Tc -mebrofenin and indocyanine green. *Journal of Hepatology* **54** (4), 738-745.
44. Giannini, E. G., Savarino, V. (2013) Relationship Between ^{13}C -Aminopyrine Breath Test and the MELD Score and Its Long-Term Prognostic Use in Patients with Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* **58** (10), 3024-3028.
 45. Degré, D., Bourgeois, N., Boon, N., Le Moine, O., Louis, H., Donckier, V., El Nakadi, I., Closset, J., Lingier, P., Vereerstraeten, P., Gelin, M., Adler, M. (2004) Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplant International* **17** (1), 31-38.
 46. Holtmeier, J., Leuschner, M., Schneider, A., Leuschner, U., Caspary, W. F., Braden, B. (2006) ^{13}C -methacetin and ^{13}C -galactose breath tests can assess restricted liver function even in early stages of primary biliary cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **41** (11), 1336-1341.
 47. Festi, D., Capodicasa, S., Sandri, L., Colaiocco-Ferrante, L., Staniscia, T., Vitacolonna, E., Vestito, A., Simoni, P., Mazzella, G., Portincasa, P., Roda, E., Colecchia, A. (2005) Measurement of hepatic functional mass by means of ^{13}C -methacetin and ^{13}C -phenylalanine breath tests in chronic liver disease: Comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels. *World Journal of Gastroenterology* **11**(1), 142-148.
 48. Braden, B., Faust, D., Sarrazin, U., Zeuzem, S., Dietrich, C. F., Caspary, W. F., Sarrazin, C. (2005) ^{13}C -methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **21** (2), 179-185.
 49. Lock, J. F., Taheri, P., Bauer, S., Holzhütter, H. G., Malinowski, M., Neuhaus, P., Stockmann, M. (2009) Interpretation of non-invasive breath tests using ^{13}C -labeled substrates - a preliminary report with ^{13}C -methacetin. *European Journal of Medical Research* **14** (12), 547-550.
 50. Stockmann, M. (Accessed Februar 19, 2010) Habilitationsschrift: Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAx-Test). In: *Freie Universität Berlin*. Available at: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000015305
 51. Göke, B., Beglinger, C. (2007) *Gastroenterologie Systematisch* 2. Auflage. Uni-Med, Bremen.
 52. Stockmann, M., Lock, J. F., Riecke, B., Heyne, K., Martus, P., Fricke, M., Lehmann, S., Niehues, S. M., Schwabe, M., Lemke, A. J., Neuhaus, P. (2009) Prediction of Postoperative Outcome After Hepatectomy With a New Bedside Test for Maximal Liver Function Capacity. *Annals of Surgery* **250** (1), 119-125.
 53. Stockmann, M., Lock, J. F., Malinowski, M., Niehues, S. M., Seehofer, D., Neuhaus, P. (2010) The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB* **12** (2), 139-146.
 54. Stockmann, M., Lock, J. F., Malinowski, M., Seehofer, D., Puhl, G., Pratschke, J., Neuhaus, P. (2010) How to define initial poor graft function after liver transplantation? – a new functional

- definition by the LiMAx test. *European Society for Organ Transplantation* **23 (10)**, 1023-1032.
55. Moore, C. M., Van Thiel, D. H. (2013) Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World Journal of Hepatology* **5 (5)**, 251-263.
 56. Zhan, T., Stremmel, W. (2012) The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Deutsches Ärzteblatt International* **109(10)**, 180-187.
 57. Jara, M., Bednarsch, J., Valle, E., Lock, J., Malinowski, M., Schulz, A., Seehofer, D., Jung, T., Stockmann, M. (2015) Reliable assessment of liver function using LiMAx. *Journal of Surgical Research* **193 (1)**, 184-189.
 58. Kamath, P. S., Kim, W. R. (2007) The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* **45 (3)**, 797-805.
 59. Poynard, T., Ratziu, V., Bedossa, P. (2000) Appropriateness of liver biopsy. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* **14 (6)**, 543-548.
 60. Cholongitas, E., Papatheodoridis, GV., Vangeli, M., Terreni, N., Patch, D., Burroughs, A. K. (2005) Systematic review: the model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh’s classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **22 (11-12)**, 1079–1089.
 61. Asrani, S. K., Kim, W. R. (2010) Organ allocation for chronic liver disease: model for end-stage liver disease and beyond. *Current Opinion in Gastroenterology* **26 (3)**, 209-213.
 62. Szinnai, C., Mottet, C., Gutzwiller, JP., Drewe, J., Beglinger, C., C., S. C. (2001) Role of Gender upon Basal and Postprandial Systemic and Splanchnic Haemodynamics in Humans. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **36 (5)**, 540-544.
 63. Berzigotti, A., Dapporto, S., Angeloni, L., Ramilli, S., Bianchi, G., Morelli, M. C., Magalotti, D., Zoli, M. (2004) Postprandial splanchnic haemodynamic changes in patients with liver cirrhosis and patent paraumbilical vein. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* **16 (12)**, 1339-1345.
 64. Mederacke, I., Wursthorn, K., Kirschner, J., Rifai, K., Manns, M. P., Wedemeyer, H., Bahr, M. J. (2009) Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver International* **29 (10)**, 1500-1506.
 65. Northup, P. G., Wanamaker, R. C., Lee, V. D., Adams, R. B., Berg, C. L. (2005) Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in Patients With Cirrhosis. *Annals of Surgery* **242 (2)**, 244-251.
 66. op den Winkel, M., Nagel, D., Sappl, J., op den Winkel, P., Lamerz, R., Zech, C. J., Straub, G., Nickel, T., Rentsch, M., Stieber, P., Göke, B., Kolligs, F. T. (2012) Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma. Validation and Ranking of Established Staging-Systems in a Large Western HCC-Cohort. *PLoS ONE* **7 (10)**, 1-14.

67. Cholongitas, E., Marelli, L., Shusang, V., Senzolo, M., Rolles, K., Patch, D., Burroughs, A. K. (2006) A Systematic Review of the Performance of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in the Setting of Liver Transplantation. *Liver Transplantation* **12** (7), 1049-1061.
68. Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., Wolfe, R. A., Krom, R., Committee, U. NfOSLDSS. (2003) Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and Allocation of Donor Livers. *Gastroenterology* **124** (1), 91-96.
69. Wong, S. N., Reddy, K. R., Keeffe, E. B., Han, SH., Gaglio, P. J., Perrillo, R. P., Tran, T. T., Pruett, T. L., Lok, A. SF. (2007) Comparison of Clinical Outcomes in Chronic Hepatitis B Liver Transplant Candidates With and Without Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation* **13** (3), 334-342.
70. Ramanathan, R., Sharma, A., Lee, D. D., Behnke, M., Bornstein, K., Stravitz, R. T., Sydnor, M., Fulcher, A., Cotterell, A., Posner, M. P., Fisher, R. A. (2014) Multimodality Therapy and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A 14-Year Prospective Analysis of Outcomes. *Transplantation* (Epub ahead of print, accessed at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24503764> on 05.03.2014).
71. Kim, G. Y., Bae, K. S., Noh, G. J., Min, W. K. (2009) Estimation of indocyanine green elimination rate constant k and retention rate at 15 min using patient age, weight, bilirubin, and albumin. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery* **16** (4), 521-528.
72. Bruegger, L., Studer, P., Schmid, S. W., Pestel, G., Reichen, J., Seiler, C., Candinas, D., Inderbitzin, D. (2008) Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate During the Anhepatic Phase of Orthotopic Liver Transplantation. *Journal of Gastrointestinal Surgery* **12** (1), 67-72.
73. Palmer, C. N., Coates, P. J., Davies, S. E., Shephard, E. A., Phillips, I. R. (1992) Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology* **16**(3), 682-687.
74. Ding, X., Kaminsky, L. S. (2003) HUMAN EXTRAHEPATIC CYTOCHROMES P450: Function in Xenobiotic Metabolism and Tissue-Selective Chemical Toxicity in the Respiratory and Gastrointestinal Tracts. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **43**, 149-173.
75. Thorn, C. F., Aklillu, E., Klein, T. E., Altman, R. B. (2012) PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP1A2. *Pharmacogenetics and Genomics* **22** (1), 73-77.
76. Zanger, U. M., Turpeinen, M., Klein, K., Schwab, M. (2008) Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **392** (6), 1093-1108.
77. Angeli, P., Sanyal, A., Moller, S., Alessandria, C., Gadano, A., Kim, R., Sarin, S. K., Bernardi, M., Ascites, I. Co. (2013) Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver International* **33** (1), 16-23.
78. Cholongitas, E., Arsos, G., Goulis, J., Birtsou, C., Haidich, AB., Nakouti, T., Chalevas, P., Ioannidou, M., Karakatsanis, K., Akriviadis, E. (2013) Glomerular filtration rate is an independent factor of mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology Research* (Epub ahead of

print] doi: 10.1111/hepr.12259).

79. Harding, D. J., Perera, M. T., Chen, F., Olliff, S., Tripathi, D. (2015) Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World Journal of Gastroenterology* **21** (22), 6769-6784.
80. Villa, E., Cammà, C., Marietta, M., Luongo, M., Critelli, R., Colopi, S., Tata, C., Zecchini, R., Gitto, S., Petta, S., Lei, B., Bernabucci, V., Vukotic, R., De Maria, N., Schepis, F., Karampatou, A., Caporali, C., Simoni, L., Del Buono, M., Zambotto, B., Turola, E., Fornaciari, G., Schianchi, S., Ferrari, A., Valla, D. (2012) Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* **143** (5), 1253-1260.
81. Manzano-Robleda Mdel, C., Barranco-Fragoso, B., Uribe, M., Méndez-Sánchez, N. (2015) Portal vein thrombosis: what is new? *Annals of Hepatology* **14** (1), 20-27.
82. (Accessed August 16, 2013) Humedics. In: *Humedics*. Available at: <http://www.humedics.de/>

Abkürzungsverzeichnis

A

ATP *Adenosintriphosphat*

B

BMI *Body Mass Index*

C

CI *Konfidenzintervall*

CTP *Child-Turcotte-Pugh*

D

DOB *Delta-over-Baseline*

H

HBV *Hepatitis B Virus*

HCC *Hepatozelluläres Karzinom*

HCV *Hepatitis C Virus*

HepB *Hepatitis B*

HepC *Hepatitis C*

I

ICG *Indocyaningrün*

INR *International Normalized Ratio*

L

LiMax *Liver Maximum Capacity*

M

MELD *Model for End-stage Liver Disease*

N

NaCl *Natriumchlorid*

NPV *Negativ Prädikativer Wert*

NTCP *Natrium-abhängiger Gallensäuretransporter*

O

OATP1B3 *Organische Anionen transportierende Proteine 1B3*

P

PDR *Plasma Disappearance Rate*

PPV *Positiv Prädikativer Wert*

T

TIPSS *Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung auf der Warteliste zur Lebertransplantation in Deutschland zwischen 2003 und 2012 (27)	8
Abbildung 2: Modell des LiMAx-Tests (82)	20
Abbildung 3: Fließdiagramm zur Entstehung des analysierten Patientenkollektivs	24
Abbildung 4: Kreisdiagramm zur Ätiologie der Lebererkrankung der Studienpopulation (ausgenommen Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom)	26
Abbildung 5: Punktediagramm zur Korrelation des LiMAx mit dem MELD-Score	28
Abbildung 6: Boxplott zur Übereinstimmung des LiMAx mit den Gruppen des Child-Turcotte-Pugh-Scores.....	29
Abbildung 7: Punktediagramm zur Korrelation des LiMAx mit der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests.....	30
Abbildung 8: Punktediagramm zur Korrelation der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests mit dem MELD-Score	31
Abbildung 9: Boxplott zur Übereinstimmung der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün-Tests mit den Gruppen des Child-Turcotte-Pugh-Scores.....	32
Abbildung 10: Darstellung der ROC-Kurve für den MELD und den Child-Turcotte-Pugh-Score hinsichtlich der 3-Monats-Mortalität	37
Abbildung 11: Darstellung der ROC-Kurve für die beiden dynamischen Lebertests LiMAx und Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns hinsichtlich der 3-Monats-Mortalität	37
Abbildung 12: Darstellung der ROC-Kurve für die einzelnen Laborparameter Serumbilirubin, INR, Serumalbumin und Serumkreatinin hinsichtlich der 3-Monats-Mortalität	38

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse des LiMAx hinsichtlich des 3-Monats-Überlebens.....	39
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse der Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns hinsichtlich des 3-Monats-Überlebens	40
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse des MELD-Scores hinsichtlich des 3-Monats-Überlebens	41
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse des Child-Turcotte-Pugh-Scores hinsichtlich des 3- Monats-Überlebens	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der im Labor Berlin bestimmten Parameter zuzüglich ihrer hier verwendeten Einheit und Messmethode.....	17
Tabelle 2: Gradeinteilung des Aszites (55).....	18
Tabelle 3: Gradeinteilung der hepatischen Enzephalopathie nach den Westhaven Criteria (56) .	18
Tabelle 4: Berechnung des Child-Turcotte-Pugh-Scores (31).....	21
Tabelle 5: Vergleichende tabellarische Darstellung der allgemeinen Charakteristika des Patientenkollektivs	25
Tabelle 6: Vergleichende tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika, Laborparameter, laborparametrischen Scores und dynamischen Lebertests der nach drei Monaten verstorbenen und lebenden Patienten. Angegebene Werte entweder als Mittelwert±Standardabweichung oder als Median (25.-75.Perzentile)	34
Tabelle 7 Univariate und Multivariate lineare Regression nach der Rückwärtsmethode.....	35
Tabelle 8: Diagnostische Vorhersagekraft der verschiedenen Tests. PPV - Positiver Prädikationswert, NPV - Negativer Prädikationswert.....	42

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des LiMAx (50).....	20
Formel 2: Berechnung des MELD-Scores (58).....	21

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katja Lüttgert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prognostische Bedeutung von enzymatischen Leberfunktionstests bei Patienten mit Leberzirrhose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Katja Lüttgert hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Jara M, Malinowski M, Lüttgert K, Schott E, Neuhaus P, Stockmann M., *“Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: A prospective study with the LiMAx test”*, in *Transplant International*, 2015, Band 28 (1), S. 52-58

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Patientenrekrutierung, Durchführung der Studienmessungen, Datenvalidierung, Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Studiendaten, Review des Manuskripts

Publikation 2:

Jara M, Bednarsch J, Malinowski M, Lüttgert K, Orr J, Puhl G, Seehofer D, Neuhaus P, Stockmann M., *“Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation”*, in *Clinical Transplantation*, 2014, Band 28 (12), S. 1331-1338

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Patientenrekrutierung, Durchführung der Studienmessungen, Datenvalidierung, Review des Manuskripts

Publikation 3:

Maciej Malinowski, Maximilian Jara, Katja Lüttgert, James Orr, Johan Friso Lock, Eckart Schott & Martin Stockmann, *“Enzymatic Liver Function Capacity Correlates with Disease Severity of Patients with Liver Cirrhosis: A Study with the LiMAx Test”*, in *Digestive Diseases and Sciences*, 2014, Band 59 (12), S. 2983-2991

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Patientenrekrutierung, Durchführung der Studienmessungen, Datenvalidierung, Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Studiendaten, Review des Manuskripts

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Zum einen möchte ich mich sehr herzlich bei allen Mitarbeitern der Workgroup fort he Liver für die gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung, sowohl im wissenschaftlichen, als auch moralischen Sinne bedanken. Weiterhin gesondert zu nennen sind natürlich sowohl mein Betreuer Dr. univ.-med. Maximilian Jara, der zu jeder Tag- und Nachtzeit, an Sonn- und Feiertagen, für Nachfragen erreichbar war, als auch mein Doktorvater PD Dr. med. Martin Stockmann, der immer wichtige Anregungen hatte und treffsicher Nachlässigkeiten aufdeckte.

Zum anderen möchte ich meinen Freunden und meiner Familie, vor allem Steffi Lüttgert und Christoph Roschinsky, für die fortwährende Unterstützung in jedem Stadium der Promotion danken, von dem ersten eingeschlossenen Patienten bis zum letzten geschriebenen Wort der Promotionsarbeit. Diese moralische Unterstützung hat mir manch schwierige oder anstrengende Momente leichter gemacht.