

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

DISSERTATION

**Auftreten von leberfunktionsassoziierten Komplikationen und
Versterben von Patienten mit Leberzirrhose**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Antonia Rothkäppel

aus Altötting

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Liste der verwendeten Abkürzungen.....	6
Abstract in deutsch und englisch.....	7
1 Einleitung.....	10
1.1 Die Leber	10
1.1.1 Makroskopische Anatomie	10
1.1.2 Blutversorgung	11
1.1.3 Mikroskopische Anatomie	11
1.2 Leberzirrhose	12
1.2.1 Epidemiologie	12
1.2.2 Ätiologie	13
1.3 Komplikationen der Leberzirrhose	13
1.3.1 Portale Hypertension und deren Folgeerscheinungen	14
1.3.2 Ösophagusvarizen und Ösophagusvarizenblutung	14
1.3.3 Aszites.....	15
1.3.4 Spontan bakterielle Peritonitis.....	17
1.3.5 Hepatorenales Syndrom	17
1.3.6 Hepatische Enzephalopathie	18
1.4 Leberfunktionsscores und Leberfunktionstests	19
1.4.1 Child-Turcotte-Pugh-Score	19
1.4.2 Model for End-Stage Liver Disease (MELD-Score)	20
1.4.3 Maximum Liver Function Capacity Test (LiMAX-Test)	21
1.4.4 Indocyaningrün-Test (ICG-Test)	21
2 Zielsetzung	23

3	Methodik.....	24
3.1	Studiendesign	24
3.2	Studienpopulation	24
3.2.1	Patientenkollektiv.....	24
3.2.2	Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien.....	25
3.3	Einschlussuntersuchungen	25
3.3.1	Laborwerte	25
3.3.2	Maximum Liver Function Capacity Test (LiMAX)	26
3.3.3	Indocyaningrün-Test.....	28
3.3.4	Child-Turcotte-Pugh-Score und MELD-Score	28
3.3.5	Fragebogen.....	29
3.4	Follow-Up-Untersuchung	30
3.5	Statistik	31
4	Resultate	33
4.1	Patientenkollektiv	33
4.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika	35
4.1.2	Leberspezifische Patientencharakteristika	35
4.1.3	Laborwerte	37
4.2	Patientenstatus nach zwölf Monaten	39
4.2.1	Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten.....	39
4.2.2	Analyse der Antwortraten.....	41
4.3	Korrelationsanalysen der laborparametrischen Scores und Leberfunktionstests	42
4.4	Auftreten von Ereignissen im Beobachtungszeitraum	43
4.4.1	Beobachtungszeitraum sechs Monate	43
4.4.2	Beobachtungszeitraum zwölf Monate	44
4.5	Wertigkeit der Zirrhosekomplikationen	48
4.5.1	Cox-Regressionsanalyse und Hazard ratios	48

4.5.2	Kaplan-Meier-Analysen und receiver operating characteristics (ROC)-Analysen.....	51
4.5.3	Subgruppenanalysen.....	53
4.6	Wertigkeit hinsichtlich der Diagnose eines „liver related death“	55
4.6.1	Area Under the Receiver Operating Characteristics (AUROC)	55
4.6.2	Überlebenszeitanalysen.....	57
5	Diskussion	63
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	63
5.2	Diskussion der Methodik	64
5.2.1	Studiendesign.....	64
5.2.2	Patientenkollektiv.....	65
5.2.3	Laborparametrische Scores und Leberfunktionstests.....	67
5.3	Diskussion der Ergebnisse	68
5.3.1	Baseline Charakteristika und Ätiologie	68
5.3.2	Ergebnisse der laborparametrischen Scores und Funktionstests	70
5.4	Vergleich mit anderen Studien und Ausblick in die Zukunft	72
6	Literaturverzeichnis	75
7	Eidesstattliche Versicherung	81
8	Anteilerklärung an Publikationen	82
9	Lebenslauf.....	83
10	Publikationsliste.....	84
11	Danksagung	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell des LiMAx- Tests (48)	27
Abbildung 2: Ätiologie der Leberzirrhose	36
Abbildung 3: Punktdiagramm zur Korrelation zwischen LiMAx-Wert und MELD-Score	43
Abbildung 4: Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose innerhalb von 6 und 12 Monaten	46
Abbildung 5: Studienendpunkte nach 6 und 12 Monaten	47
Abbildung 6: Boxplot zu LiMAx und leberassoziiertem Versterben innerhalb von 12 Monaten	48
Abbildung 7: ROC-Kurve mit AUROC für CTP-Score und Aszitesdekompensation für 6 und 12 Monate	52
Abbildung 8: ROC-Kurve mit AUROC für MELD-Score, CTP-Score, LiMAx und ICG	57
Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse des LiMAx und 6-Monats-Überleben.....	58
Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse des LiMAx und 12-Monats-Überleben.....	58
Abbildung 11: Kaplan-Meier Analyse des MELD-Scores (cut-off-Wert 15) und 12-Monats-Überleben.....	60
Abbildung 12: Kaplan-Meier Analyse des MELD-Scores (cut-off-Wert 19) und 12-Monats-Überleben.....	60
Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse der Child-Turcotte-Pugh-Gruppen und 12-Monats-Überleben	61
Abbildung 14: Kaplan-Meier Analyse des ICG-Tests und 12-Monats-Überleben	62
Formel 1: Berechnung des LiMAx (47)	26
Formel 2: Berechnung des MELD-Scores (33).....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Laborwerte bei Einschluss	25
Tabelle 2: Berechnung des Child-Turcotte-Pugh-Scores (50)	28
Tabelle 3: Gradeinteilung des Aszites (53)	29
Tabelle 4: Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE) nach den West-Haven-Kriterien(13), modifiziert nach Conn et al., MHE = minimale hepatische Enzephalopathie	30
Tabelle 5: Patientencharakteristika des Studienkollektivs im Vergleich mit Patienten mit HCC und mit TIPS-Anlage, Mittelwert und Standardabweichung sowie Median mit 25. und 75. Perzentile	34
Tabelle 6: Laborwerte bei Einschluss, Mittelwert und Standardabweichung sowie Median mit 25. und 75. Perzentile	38
Tabelle 7: Vergleich Patientencharakteristika - verstorbene und nicht verstorbene Patienten nach 12 Monaten	39
Tabelle 8: Analyse der Antwortraten	41
Tabelle 9: Korrelation der laborparametrischen Scores und Leberfunktionstests	42
Tabelle 10: Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose innerhalb von 6 und 12 Monaten	46
Tabelle 11: Studienendpunkte nach 6 und 12 Monaten	47
Tabelle 12: Cox-Regressionsanalyse mit Hazard ratios 6 Monate, n.a. = nicht anwendbar	49
Tabelle 13: Cox-Regressionsanalyse mit Hazard ratios 12 Monate, n.a. = nicht anwendbar	50

Liste der verwendeten Abkürzungen

A B

AUROC Area Under the Receiver Operating Characteristic
BMI Body Mass Index

C

CTP Child-Turcotte-Pugh
CVVHD Continuous Venovenous Hemodialysis

D E F

DOB Delta-Over-Baseline
EAD Early Allograft Dysfunction
FHVP Free Hepatic Venous Pressure

H

HBV Hepatitis B Virus
HCC Hepatozelluläres Karzinom
HCV Hepatitis C Virus
HE Hepatische Enzephalopathie
HepB Hepatitis B
HepC Hepatitis C
HR Hazard ratio
HVPG Hepatic Venous Pressure Gradient

I

ICG Indocyaningrün
INR International Normalized Ratio

L M

LiMax Liver Maximum Capacity
LRD Liver Related Death
MELD Model for End-stage Liver Disease

N

NaCl Natriumchlorid
NAFLD Nonalcoholic Fatty Liver Disease
NASH Nichtalkoholische Steatohepatitis

O P R

OPTN Organ Procurement and Transplantation Network
PDR Plasmaverschwinderate
ROC Receiver Operating Characteristic

S

SAAG Serum-Aszites-Albumin-Gradient
SBP Spontan bakterielle Peritonitis

T U W

TIPS Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
UNOS United Network for Organ Sharing
WHVP Wedged Hepatic Venous Pressure

Abstract in deutsch und englisch

Abstract deutsch

Hintergrund: Zur Einordnung und Prognoseabschätzung von Patienten mit Leberzirrhose gibt es eine Vielzahl an Tests und Scores, wobei der MELD- und Child-Turcotte-Pugh-Score zum aktuellen Zeitpunkt die am häufigsten verwendeten sind. Ob diese jedoch auch die geeignetsten sind, steht zur Debatte. Stetig erfolgte Modifikationen und Anpassungen der vorhandenen Parameter sowie die Entwicklung neuer Ideen erfordern ein kontinuierliches Prüfen der Aktualität. Ziel dieser Arbeit ist es, die verschiedenen Scores und Funktionstests - mit Fokus auf dem maximum liver function capacity Test (LiMAX) - im Hinblick auf ihre prognostische Aussagekraft bezüglich des Auftretens von Komplikationen der Leberzirrhose und dem Versterben der Patienten zu vergleichen und beurteilen.

Methoden: Das Studienkollektiv bestand nach Ausschluss von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) und in-situ befindlichem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) aus 118 Patienten. Zum Einschlusszeitpunkt der Studie wurden einmalig verschiedene Laborparameter bestimmt, der MELD- und Child-Turcotte-Pugh-Score berechnet, sowie der LiMAX- und ICG-Test durchgeführt. Im Verlauf von zwölf Monaten erfolgten Follow-ups mit Hilfe von Fragebögen im Intervall von zwei Monaten. Studienendpunkte stellten eine Lebertransplantation sowie der eingetretene Todesfall dar.

Ergebnisse: In den Überlebenszeitanalysen erzielten alle getesteten Scores und Funktionstests valide Werte. Die mit Hilfe der AUROC ermittelte beste prognostische Güte bezüglich des Eintretens eines mit der Lebererkrankung assoziierten Versterbens wies der CTP-Score (AUROC 0,80) auf, gefolgt vom MELD-Score (0,79), LiMAX (0,77) und ICG (0,75). In der Subgruppe der Patienten mit einem MELD Score <19 konnten alle analysierten Scores und Tests signifikant zwischen den verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten differenzieren. Der LiMAX-Test konnte zudem in der Subgruppe mit Patienten der Child-Turcotte-Pugh-Gruppe B als Prädiktor für Komplikationen der Leberzirrhose überzeugen. Bezüglich des Gesamtkollektivs erzielte der MELD-Score mit dem cut-off-Wert 19 die höchste prognostische Güte.

Schlussfolgerung: Während der MELD- und der Child-Turcotte-Pugh-Score in Bezug auf das Gesamtkollektiv dem LiMAX-Test in dieser Arbeit überlegen bis zumindest gleichwertig waren, erwies sich der LiMAX-Test in der Subgruppe CTP-Gruppe B als signifikanter prädiktiver Faktor für die Entwicklung von zirrrose-assoziierten Komplikationen.

Abstract english

Background: Various stratification and scoring systems are available for the evaluation and classification of the severity and prognosis of patients with liver cirrhosis. The MELD- and Child-Turcotte-Pugh score is most commonly employed in current practice. Constant modifications and changes to these systems as well as newly developed ideas require continuous review. The aim of this thesis is to compare and assess the prognostic value of these scoring systems with the maximum liver capacity test (LiMAX), in determining cirrhosis-related complications and survival. The suitability of these scoring systems will also be discussed.

Methods: After the exclusion of patients with HCC and TIPS the study population consisted of 118 patients. At the time of the study, enrollment laboratory values were recorded, MELD- and Child-Turcotte-Pugh-Score calculated and LiMAX- and ICG-test performed. Follow-up occurred over the following year via a questionnaire which was completed every two months. Study endpoints were liver transplantation and death.

Results: All scoring systems showed significant results in predicting survival. With the help of the AUROC, the CTP (AUROC 0.80) scoring system showed the best prognostic quality for the prediction of a liver related death, followed by the MELD-Score (0.79), LiMAX (0.77) and ICG (0.75). In the subgroup of patients with a MELD-Score <19 all scoring systems were able to differentiate with statistical significance survivors and non-survivors. The LiMAX also predicted the risk of cirrhotic complications in patients with Child-Turcotte-Pugh group B. In terms of the whole study population, the MELD-score with a cut-off value of 19 performed best in terms of its prognostic value in predicting survival or cirrhosis-associated complications.

Conclusion: Our analysis demonstrated that the MELD- and the Child-Turcotte-Pugh-Score were superior or at least equal to the LiMAX-test when applied to the whole study

population. However, in the subgroup of patients with CTP group B, the LiMAx test showed statistically significant results in the prognosis of cirrhotic complications.

1 Einleitung

1.1 Die Leber

Die Leber ist nach der Haut das zweitgrößte Organ des menschlichen Körpers und an einer großen Anzahl komplexer Stoffwechselfvorgänge beteiligt.(1) Sie zeichnet sich durch ein außerordentlich hohes Regenerationspotential aus. Schon in der griechischen Mythologie wurde über Prometheus berichtet, der als Strafe an einen Felsen gefesselt wurde, wo der Adler Ethon täglich einen Teil seiner Leber fraß. Es wird überliefert, dass die Leber über Nacht immer wieder nachwuchs.(2, 3) Inwieweit damals schon die Fähigkeit der Leber zur Regeneration bekannt war, ist allerdings nicht bekannt. Die Leber erfüllt eine ganze Reihe wichtiger Funktionen. Zu ihren Aufgaben gehören u.a. die Biotransformation von endogenen und exogenen Stoffen, die Verstoffwechslung von Nährstoffen und die Galleproduktion. Außerdem ist das Organ auch an der Abwehrfunktion des Körpers, an der Hormon- und Vitaminsynthese und der Speicherung verschiedener Spurenelemente und anderer Stoffe beteiligt.(1, 4)

1.1.1 Makroskopische Anatomie

Die Leber befindet sich größtenteils im rechten Oberbauch und ragt bis in den linken Oberbauch. Sie liegt intraperitoneal und in enger Lagebeziehung zur rechten Niere und zur rechten Kolonflexur. Dadurch, dass die Leber mit dem Zwerchfell verwachsen ist, beeinflusst die Atmung auch die Position der Leber.(5) Anatomisch ist die Leber in vier Lappen unterteilt und zwar den Lobus hepatis sinister und dexter, Lobus caudatus und Lobus quadratus.(6) Zwischen den beiden letztgenannten Lappen liegt die *Porta hepatis*, an der die Gefäße der portalen Trias in die Leber ein- bzw. aus der Leber austreten. Zu dieser Trias gehören der *Ductus hepaticus communis*, die *Vena portae hepatis* und die *Arteria hepatica propria*. Klinisch relevanter als die anatomische Unterteilung der Leber ist die funktionelle Gliederung in acht Segmente. Jedes dieser Segmente wird von einem Ast der portalen Trias mit Blut versorgt. Diese Gliederung anhand der Blutversorgung spielt besonders in der Leberchirurgie eine wichtige Rolle, da einzelne Segmente aufgrund dieser jeweils eigenen Versorgung gut reseziert werden können.(7) Der linke Leberlappen beinhaltet die Segmente I-IV, der rechte die Segmente V-VIII.(8)

1.1.2 Blutversorgung

Mit ca. 25% des Herzminutenvolumens ist die Leber ein sehr gut durchblutetes Organ.(9) Die Blutversorgung erfolgt zu 70-75% aus der *Vena portae* und zu 25-30% aus der *Arteria hepatica*.(8) Der Großteil des Bluts wird der Leber somit über die *Vena portae* zugeführt, welche nährstoffreiches Blut aus dem Magen-Darm-Trakt, dem Pankreas und der Milz enthält. Das sauerstoffreiche Blut erreicht die Leber über die *Arteria hepatica*. Typischerweise zweigt die *Arteria hepatica communis* aus dem *Truncus coeliacus* ab, dem ersten ventralen Ast der *Aorta abdominalis*, und gibt dann als Ast neben der *Arteria gastroduodenale* die *Arteria hepatica propria* ab, die sich weiter in einen *Ramus dexter* und *sinister* teilt. Es gibt jedoch auch Varianten in der Gefäßversorgung, bei denen der *Ramus dexter* aus der *Arteria mesenterica superior* entspringt oder beide *Rami* getrennt aus dem *Truncus coeliacus* abzweigen.(7)

1.1.3 Mikroskopische Anatomie

Die Leber wird von einer bindegewebigen Kapsel, der sogenannten Glisson-Kapsel, umhüllt und besteht größtenteils aus Hepatozyten, den Epithelzellen der Leber. Histologisch wird sie funktionell in Leberläppchen (*Lobuli*) unterteilt, in deren Zentrum sich jeweils eine Zentralvene befindet. Am Rand der Leberläppchen findet man Periportalfelder, die neben Nerven- und Lymphgefäßen die Glisson Trias, bestehend aus einem Ast der *Vena portae*, der *Arteria hepatica* und eines Gallengangs, beinhalten und Ausläufer der Bindegewebskapsel darstellen. Die radiär auf die *Vena centralis* zulaufenden Lebersinusoiden, die Blut von den Periportalfeldern zur Zentralvene führen, laufen entgegen den *Canaliculi biliferi*, die Galle vom Zentrum der Leberläppchen zur Peripherie transportieren. Das Zytosol der Hepatozyten spielt eine wichtige Rolle in der Speicherung von Glykogen. Im glatten endoplasmatischen Retikulum werden bestimmte Medikamente und Hormone metabolisiert und außerdem die Gallensäure produziert, wohingegen das raue endoplasmatische Retikulum zusammen mit dem Golgi-Apparat vor allem für die Synthese und Sekretion von u.a. Albumin und Gerinnungsfaktoren zuständig ist. Die im Endothel der Sinusoide vorkommenden Kupffer-Zellen fungieren als Makrophagen und gehören zum monozytären Phagozytensystem. Über den Disse-Raum, der auf der einen Seite von Hepatozyten und auf der anderen Seite von Endothel der Sinusoide begrenzt wird, erfolgt der Stoffaustausch zwischen dem Blut und den Hepatozyten. In diesem perisinusoidalen

Raum kommen Ito-Zellen (Sternzellen) vor, in deren enthaltenen Lipidtropfen Vitamin A gespeichert wird. Im aktivierten Zustand können sie sich allerdings in Myofibroblasten umwandeln, weshalb die Ito-Zellen eine bedeutende Rolle in der Genese der Leberzirrhose spielen. Sie führen zur vermehrten Ablagerung von Kollagen und induzieren somit die Fibrose. (10, 11)

1.2 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist durch einen narbigen Umbau des Organs gekennzeichnet und hat vielfältige Ursachen. Allen gemeinsam ist die Fibroseentwicklung, welche durch den chronischen Entzündungszustand der Leber zustande kommt. Bei der Fibrosierung wandelt sich das ursprüngliche Lebergewebe zunehmend in kollagenes Bindegewebe um, welches die Funktionen der Leber nicht aufrechterhalten kann. Eine Leberfibrose ist bei Ausschaltung der auslösenden Noxen potentiell reversibel, da die Leber ein hohes Regenerationspotential besitzt. Bei einem Fortschreiten der Leberschädigung kann die Fibrose jedoch in eine Leberzirrhose übergehen, bei der sogenannte Regeneratknoten in der Leber gebildet werden, die makroskopisch erkennbar sind und histologisch eine hepatozelluläre Hyperplasie funktionsloser Hepatozyten darstellen. Das Vollbild der Zirrhose ist nicht reversibel. In der Therapie geht es darum, die Komplikationen einer Zirrhose einzudämmen und früh zu behandeln.(11, 12)

1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der Leberzirrhose in Europa und den USA beträgt ca. 250/ 100.000/ Jahr.(13) Daten des Statistischen Bundesamts zeigen, dass die Anzahl der durch eine Lebererkrankung verstorbenen Menschen in Deutschland in den letzten Jahren stetig zunahm. 2018 starben 15.778 Menschen durch eine Krankheit der Leber, 14.170 davon an alkoholischen Lebererkrankungen, chronischer Hepatitis, Leberfibrose und -zirrhose.(14)

Laut einer weltweiten statistischen Datenauswertung der WHO (World Health Organization) von 2016 bezüglich der Todesrate durch Leberzirrhose zeigt sich im Hinblick auf das Geschlechterverhältnis bis auf wenige Ausnahmen (Island, Kuwait, Pakistan) ein deutliches Überwiegen der Männer. In Deutschland betrug 2016 die Anzahl der durch Leberzirrhose verursachten Tode pro 100.000 Einwohner 18,9 bei den Männern und 7,8 bei den Frauen. (15)

1.2.2 Ätiologie

Die Ursachen einer Leberzirrhose sind sehr vielfältig. Am häufigsten entsteht eine Leberzirrhose in Deutschland infolge einer alkoholischen Lebererkrankung, gefolgt von Virushepatitiden durch die Infektionen mit dem Hepatitis-B/D- oder Hepatitis-C-Virus.(13) Im Jahr 2017 waren 8.114 Todesfälle auf eine alkoholische Lebererkrankung zurückzuführen.(14) Weitere, seltenere Ursachen stellen die Autoimmunhepatitis, die primäre biliäre Zirrhose und die primär sklerosierende Cholangitis sowie Stoffwechselkrankheiten wie beispielsweise Hämochromatose, Morbus Wilson oder alpha1-Antitrypsinmangel dar. Auch toxische Lebererkrankungen, eine kardiale Zirrhose infolge einer chronischen Stauungsleber bei einer Rechtsherzinsuffizienz, das Budd-Chiari-Syndrom mit Verschluss der Lebervene und Tropenerkrankungen wie die Bilharziose können eine Leberzirrhose verursachen. An zunehmender Bedeutung gewinnt die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), eine Verfettung der Leber mit begleitender entzündlicher Reaktion und Schädigung der Hepatozyten. Der Oberbegriff nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fasst ein breites Spektrum nichtalkoholischer Lebererkrankungen zusammen, welches von einer reinen Fettleber ohne begleitende Inflammation bis hin zur nichtalkoholischen Steatohepatitis mit oder ohne Fibrose reicht. Bei etwa 5-20% der Patienten mit NAFLD entsteht eine NASH, die wiederum in 10-20% der Fälle höhergradig fibrosiert. Davon entwickeln <5% eine Zirrhose.(16) Bedeutender Risikofaktor für eine NAFLD ist das metabolische Syndrom und somit alle Faktoren, die das metabolische Syndrom beinhaltet. Dazu gehören u.a. Adipositas, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus. Die weltweite Prävalenz der NAFLD wird zwischen 6% und 33% geschätzt, die der NASH auf lediglich 3-5%.(16)

1.3 Komplikationen der Leberzirrhose

Da die Leber an vielen verschiedenen Funktionen im Körper beteiligt ist, kann es bei einer Zirrhose und somit einer Funktionsminderung der Leber zu weitreichenden Komplikationen kommen. Zu den wichtigsten dieser Folgeerscheinungen gehören die portale Hypertension mit Ösophagusvarizen, Aszites und spontan bakterieller Peritonitis, die hepatische Enzephalopathie, Koagulopathien und das hepatorenale Syndrom.

1.3.1 Portale Hypertension und deren Folgeerscheinungen

Bei der portalen Hypertension ist definitionsgemäß der hepato-venöse Druckgradient (HVPG= hepatic venous pressure gradient) erhöht. Der HVPG wird aus der Differenz zwischen dem wedged hepatic venous pressure (WHVP) und dem free hepatic venous pressure (FHVP) gebildet. Normalerweise sollte der Wert zwischen 1-5 mmHg liegen.(17) Bei einem HVPG über 5 mmHg besteht per definitionem eine portale Hypertension. Die pathophysiologische Grundlage der portalen Hypertension bilden zum einen ein erhöhter Widerstand der intrahepatischen Gefäße, und zum anderen ein gesteigerter Blutfluss im Splanchnikus-Gebiet aufgrund von Vasodilatation. Der erhöhte intrahepatische Widerstand kommt durch den Strukturschaden der Leber aufgrund von Fibrosierung und Regeneratknoten zustande. Durch die intrahepatischen Veränderungen kommt es auch zu extrahepatischen Gefäßveränderungen, die sich als Vasodilatation im Splanchnikus- Gebiet und Entwicklung von Kollateralen äußern, was wiederum die portale Hypertension erhöht.(18) Die Umgehungskreisläufe bezeichnet man als portokavale Anastomosen, welche Kurzschlussverbindungen zwischen der *Vena portae hepatis* und der *Vena cava superior/ inferior* darstellen. Zu den wichtigsten Anastomosen gehören die Kurzschlüsse über die Venen des Magens und des unteren Ösophagusendes. Diese können sich bei Erweiterung zu Ösophagusvarizen entwickeln und Ursache lebensbedrohlicher gastrointestinaler Blutungen sein. Außerdem führt ein erhöhter Blutfluss in den *Venae paraumbilicales* der vorderen Bauchwand zu dem typischen klinischen Bild des Caput medusae. Auch über die *Venae colicae* an der dorsalen Wand des Abdomens sowie über den Venenplexus am Rectum kann es zu einer Anastomosenbildung kommen. (7) In direktem Zusammenhang mit portaler Hypertension stehen u.a. Ösophagusvarizen und deren Blutungen, Aszites und Hypersplenismus.

1.3.2 Ösophagusvarizen und Ösophagusvarizenblutung

Um das Risiko, bei einer Leberzirrhose zusätzlich Ösophagusvarizen zu entwickeln, einschätzen zu können, wird einigen Faktoren ein prädiktiver Wert zugesprochen. So erhöht sich die Blutungsgefahr mit dem Schweregrad der Zirrhose, den man anhand der Child-Pugh Kriterien einschätzen kann. Außerdem geht auch ein erhöhter Lebervenenverschlussdruck sowie steigende Größe und bestimmte Lokalisationen der Varizen mit einem Risikoanstieg einher. Bei einem HVPG von über 12mmHg besteht

ein erhöhtes Risiko für eine Ruptur der Ösophagusvarizen und einer damit einhergehenden Blutung.(19) In der endoskopischen Diagnostik können weitere Merkmale beurteilt werden. In der Behandlung einer Varizenblutung gibt es zwei Ansätze. Zum einen spielt die Primärprophylaxe eine wichtige Rolle, das heißt das Verhindern einer Blutung *überhaupt*. Dazu gehört ein regelmäßiges endoskopisches Screening bei allen Patienten mit bekannter Leberzirrhose. Als Intervention kann man bei auffälligem Befund mit nicht-selektiven Betablockern therapieren und eine Verringerung der Splanchnikusdurchblutung erreichen oder eine endoskopische Ösophagusvarizenligatur in Erwägung ziehen.(20) Zum anderen ist die Rezidivprophylaxe nach stattgehabter Blutung überaus wichtig, da jede Blutung potentiell lebensbedrohlich sein kann. Das Risiko einer Rezidivblutung innerhalb des ersten Jahres beträgt 60-80%.(20) In der Rezidivprophylaxe haben sich mehrfache Gummibandligaturen in Kombination mit der Gabe eines Betablockers bis zum kompletten Verschluss der Varizen mittels Sklerotherapie als effiziente Methoden erwiesen. In ausgewählten Fällen kann auch ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) indiziert sein. Hierbei handelt es sich um eine direkte Verbindung zwischen dem portalen und cavalen Stromgebiet, die mittels eines Stents in der Lebervene erreicht wird. Da es vor allem bei Patienten mit vorbestehender Enzephalopathie und bei älteren Patienten nach Anlage eines solchen Shunts gehäuft zu Enzephalopathien kommt, sollte diese Intervention erst erfolgen, wenn man weder endoskopisch noch medikamentös mit nicht-selektiven Betablockern eine Besserung erreicht.(11) Neben nicht-selektiven Betablockern gehören auch Nitrate zur Senkung des Lebervenenendruckgradienten zum medikamentösen Bestandteil einer Rezidivblutungsprophylaxe.(20) Ein intrahepatischer Shunt kann außerdem zur zeitlichen Überbrückung bis zu einer Lebertransplantation eingesetzt werden. Im Fall einer akuten Varizenblutung stehen neben der endoskopischen Blutstillung eine frühzeitige vasoaktive Therapie in Kombination mit einer Antibiotikaprophylaxe zur Verhinderung von Infektionen im Vordergrund.(20)

1.3.3 Aszites

Aszites bezeichnet eine Ansammlung von Flüssigkeit in der Peritonealhöhle. Häufig ist eine portale Hypertension auf Basis einer Leberzirrhose die Ursache, dennoch muss differentialdiagnostisch beispielsweise auch an eine Infektion oder maligne Erkrankung gedacht werden.(11) Bei etwa 75% der Patienten mit Aszites liegt die Ursache im

Bereich der Leber.(21) Aszites geht neben der Zunahme des Bauchumfangs häufig mit peripheren Ödemen einher und entwickelt sich nicht selten schleichend. Bei Flüssigkeitseinlagerungen von mehreren Litern können respiratorische Probleme auftreten, die sich in Dyspnoe äußern. Bei einem ausgeprägten Aszitesbefund sieht man klinisch einen mangelernährten, müden Patienten mit Muskelschwund und vorgewölbten Flanken. Die Pathogenese des Aszites beruht im Wesentlichen auf zwei Hauptmechanismen, welche Wasser- und Natriumretention einerseits und portale Hypertension andererseits sind. Bei erhöhtem Pfortaderdruck sind bei Leberzirrhose zugleich auch die Gefäße im Splanchnikus-Gebiet vasodilatiert, sodass im Endeffekt beide Vorgänge zu einer vermehrten Bildung mesenterialer Lymphflüssigkeit führen. Die mesenteriale Vasodilatation verursacht eine arterielle Minderperfusion, welche wiederum die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bewirkt. Durch die verstärkte Natriumretention infolge des Hyperaldosteronismus kommt es zur Expansion des Plasmavolumens, was sich klinisch als Aszites und periphere Ödeme darstellt.(22) Auch die verringerte Syntheseleistung aufgrund der zirrhotisch veränderten Leber trägt einen Teil zur Entstehung von Aszites bei, da durch die Hypalbuminämie der onkotische Druck verringert wird und Flüssigkeit vermehrt aus dem Intravasalraum in die Peritonealhöhle übergeht.(11) Diagnostisch wichtig ist die Parazentese mit Analyse des Aszitespunkts anhand verschiedener Gesichtspunkte, zu denen u.a. die Gesamtzellzahl im Differentialblutbild, der Gesamtproteingehalt sowie der Albumingehalt und das Anlegen einer mikrobiologischen Kultur gehören.(21) Zur Differenzierung zwischen portal-hypertensiver und nicht portal-hypertensiver Genese des Aszites wird der Serum-Aszites-Albumin-Gradient (SAAG) berechnet, bei dem die Albuminkonzentration im Serum und in der Aszitesflüssigkeit verglichen wird. Bei einem SAAG von $>1,1$ g/dl kann man mit einer Sicherheit von 97% davon ausgehen, dass dem Aszites eine portale Hypertension zugrunde liegt. Beträgt der SAAG $<1,1$ g/dl, deutet dies zu 95% auf eine andere Ursache hin, beispielsweise auf Peritonealmetastasen, Pankreatitis oder Tuberkulose.(21) In der Therapie des Aszites gibt es verschiedene Ansätze. Generell ist es wichtig, einer Mangelernährung entgegen zu wirken und für eine ausreichende Zufuhr an eiweißhaltiger Ernährung mit ausreichendem Energiegehalt zu sorgen. Die Bedeutung einer diätetischen Kochsalzrestriktion ist nicht vollständig geklärt, eine strenge Kochsalzrestriktion auf unter 5g/Tag wird jedoch nicht empfohlen.(21) Patienten müssen aber in Kenntnis gesetzt werden, dass eine zusätzliche Salzzufuhr das Krankheitsbild aggravieren kann.

Eine essentielle Rolle in der Therapie des Aszites nehmen Diuretika ein. Hierbei wird primär der kompetitive Aldosteronantagonist Spironolacton eingesetzt, der in das aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eingreift und zu einer Hemmung der Natriumrückresorption im distalen Tubulus führt. Führt dies nicht zu einer ausreichenden Besserung, kann zusätzlich das Schleifendiuretikum Furosemid gegeben werden.(21) Besteht ein therapierefraktärer oder rezidivierender Aszites, kann bei fehlenden Kontraindikationen ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt angelegt werden. Als Alternative stehen wiederholte großlumige Parazentesen mit intravenöser Albuminsubstitution zur Verfügung.(21) Da das Auftreten von Aszites mit einem erhöhten Risiko einhergeht, in den folgenden zwei Jahren zu versterben, sollte auch eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden.(11)

1.3.4 Spontan bakterielle Peritonitis

Meist tritt eine spontan bakterielle Peritonitis als Komplikation von Aszites auf. Sie ist definiert als Nachweis von >250 neutrophilen Granulozyten pro mm^3 im Aszitespunktat. Bei der spontan bakteriellen Peritonitis handelt es sich um eine bakterielle Infektion der Peritonealhöhle ohne erkennbare intraabdominelle Ursache.(21) Pathophysiologisch geht man von einer Translokation von Darmbakterien aus, die sich letztendlich in der Aszitesflüssigkeit absiedeln. Die verminderte intestinale Abwehrfähigkeit und die oftmals vorliegende bakterielle Dünndarmbesiedlung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose fördern diesen Prozess. Häufige Erreger sind gramnegative Keime wie Escherichia coli oder Klebsiellen, seltener stellen grampositive Kokken die Ursache einer spontan bakteriellen Peritonitis dar.(23) Die Letalität einer spontan bakteriellen Peritonitis beträgt 25%.(11) Zur Behandlung wird eine antibiotische Therapie mit Cephalosporinen eingesetzt, wobei zu bedenken ist, dass bei Patienten mit einer Ösophagusvarizenblutung ein erhöhtes Risiko für eine spontan bakterielle Peritonitis besteht und daher die Antibiotikaprophylaxe in diesen Fällen eine besondere Bedeutung hat.(24)

1.3.5 Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom ist ein funktionelles, potentiell reversibles Nierenversagen bei meist fortgeschrittenen Lebererkrankungen und durch eine renale Minderperfusion charakterisiert. Es werden zwei Formen unterschieden. Bei Typ I des hepatorenalen Syndroms kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einem fortschreitenden Funktionsverlust

der Niere sowie zu einer signifikanten Reduktion der glomerulären Filtrationsrate.(21) Die Prognose bei Typ I ist äußerst schlecht; ca. 50% versterben innerhalb von weniger als zwei Wochen.(25) Typ II des hepatorenen Syndroms ist gekennzeichnet durch ein moderates Nierenversagen mit Serumkreatininwerten zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl bei stabilerem Verlauf und ist oft mit refraktärem Aszites assoziiert.(21) Diese Form des hepatorenen Syndroms hat eine bessere Langzeitprognose.(25) Die Therapie beinhaltet neben der Behandlung der akuten Entgleisungen wie beispielsweise einer Hyperkaliämie oder einer Azidose die Kombinationsbehandlung aus Albumininfusion und Vasokonstriktionstherapie.(21) Das Prinzip besteht in der Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet, ohne die Nierenperfusion zusätzlich einzuschränken.(25) Häufig eingesetztes Medikament ist das Vasopressin-Analogon Terlipressin.(22) Die einzige potentiell kurative Therapieoption des hepatorenen Syndroms stellt die Lebertransplantation dar. Durch eine Wiederherstellung der Leberfunktion kann es zur Besserung oder sogar Normalisierung der Nierenfunktion kommen.(21)

1.3.6 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist eine Funktionsstörung des zentralen Nervensystems, die metabolisch bedingt und potentiell reversibel ist. Sie tritt bei akuten oder chronischen Lebererkrankungen auf.(26) Bei der hepatischen Enzephalopathie fallen durch die verringerte Entgiftungskapazität der Leber Neurotoxine an, die in das Gehirn gelangen und dort zu typischen Symptomen führen. Wichtiger Labormarker ist das Ammoniak, welches normalerweise im Rahmen des Harnstoffzyklus durch die Leber verstoffwechselt wird. Das Serum Ammoniak korreliert jedoch nicht direkt mit dem Schweregrad der Enzephalopathie, weswegen vor allem die klinischen Symptome für die Diagnosestellung bedeutend sind.(11, 27) Die hepatische Enzephalopathie wird nach West-Haven in fünf Stadien eingeteilt (s. Methodenteil). Die Klassifikation orientiert sich am klinischen Befund und reicht von asymptomatischer hepatischer Enzephalopathie über Verwirrung, Asterixis und Schläfrigkeit bis hin zur komatösen Eintrübung.(26) In der Therapie übernimmt die symptomatische Behandlung eine wichtige Rolle. Der Fokus liegt auf der Reduktion der Ammoniakproduktion im Darm.(27) Hierbei wird vor allem das schwer resorbierbare Disaccharid Laktulose angewandt, welches einerseits durch vermehrte Ausscheidung des schädlichen Ammoniaks und andererseits durch Verminderung der intestinalen Ammoniakbildung eine positive Wirkung hat. Des Weiteren werden Rifaximin als orales nicht-

resorbierbares Antibiotikum sowie Aminosäurepräparate und Ornithinaspartat eingesetzt.(26)

1.4 Leberfunktionsscores und Leberfunktionstests

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Scores und Funktionstests zur Bestimmung und Einschätzung der Leberfunktion entwickelt, die teilweise modifiziert und weiter abgewandelt wurden. Dabei ging es initial vorwiegend darum, das prä- oder postoperative Risiko von Patienten besser einschätzen zu können. Mit Beginn der Lebertransplantationschirurgie war man auch auf der Suche nach einem geeigneten Allokationssystem von Spenderorganen. Initial wurde hierfür der Child-Turcotte-Pugh-Score angewandt. Dieser wurde 2002 in den USA durch den durch das United Network for Organ Sharing (UNOS) modifizierten MELD-Score abgelöst. Vier Jahre später im Jahr 2006 führte auch Eurotransplant ein neues Leberallokationssystem ein, das auf dem MELD-Score basierte.(28) Es wird immer weiter nach besser geeigneten Parametern, Scores und Funktionstests geforscht, sodass auch in Zukunft mit einer dynamischen Entwicklung zu rechnen ist.

1.4.1 Child-Turcotte-Pugh-Score

Der Child-Turcotte-Score wurde 1964 erstmalig veröffentlicht und diente der Einschätzung des operativen Risikos einer portosystemischen Shunt-OP bei Patienten mit Leberzirrhose nach Varizenblutung.(29) Knapp 10 Jahre später modifizierte Pugh 1973 die Child-Turcotte-Klassifikation und ersetzte den Ernährungsstatus durch die Prothrombinzeit.(30) Der heutzutage verwendete Child-Turcotte-Pugh-Score ergibt sich somit aus den subjektiven Parametern Enzephalopathie und Aszites und den objektiven Laborwerten Albumin, INR (International Normalized Ratio; berechnet aus der Prothrombinzeit) und Bilirubin.(31) Die einzelnen Parameter werden jeweils mit 1 bis 3 Punkten bewertet, woraus sich dann die Child-Pugh-Gruppen A, B und C ergeben (s. Methodenteil).(32) Mit steigender Punktezahl und somit zunehmend von Gruppe A bis C verschlechtert sich die Prognose der Patienten.(31) Im Verlauf der Zeit wurde der Score benutzt, um allgemein das postoperative Outcome bei Patienten mit Lebererkrankung einschätzen zu können. Seit 2000 wurde der Child-Turcotte-Pugh-Score neben der Wartezeit als Hauptselektionskriterium für Patienten auf der Lebertransplantationsliste eingesetzt, bis ihn Eurotransplant dann 2006 durch den MELD-Score ersetzte.(29) Eindeutige Nachteile des Child-Turcotte-Pugh-Scores sind

zum einen die Limitation auf lediglich drei Gruppen bei der Einschätzung des Schweregrads und die fehlende weitere Diskrimination bei Schwerkranken. Zum anderen hängt die Bestimmung der Werte Enzephalopathie und Aszites sehr stark von der jeweiligen Evaluation und vom Untersucher ab.(30) Und nicht zuletzt wurden weder die Einteilung der Gruppen noch das Punktesystem statistisch validiert.(29)

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

Der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) hat sich in kurzer Zeit als wichtiger Parameter zur Einschätzung und Prognose bei Lebererkrankungen etabliert und beinhaltet in der heute verwendeten Form den international normalized ratio (INR), das Serumkreatinin und das Serumbilirubin. Primär wurde der Score entwickelt, um das postoperative Überleben bei Patienten mit einer elektiven Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) einschätzen zu können.(30, 33) Im Verlauf zeigte sich jedoch, dass der MELD-Score auch bei Patienten mit unterschiedlichster Genese der Lebererkrankung das Überleben der Patienten zuverlässiger einschätzen konnte als es bisher möglich war. Dies führte letztendlich dazu, dass der MELD-Score 2002 von dem United Network for Organ Sharing (UNOS) übernommen wurde und das bisher auf dem Child-Turcotte-Pugh-Score basierende Allokationssystem bei der Zuteilung von Leberspenden für Transplantationen ablöste.(33, 34) Anfangs berücksichtigte der MELD-Score auch die Ätiologie der Lebererkrankung. In Studien konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die Ätiologie eine weniger wichtige Rolle spielt, woraufhin dieser Parameter entfernt wurde.(33) Somit beinhaltet der MELD-Score mit dem INR und den Serumwerten von Kreatinin und Bilirubin rein objektive Parameter. Zwar sind die Parameter objektiv bestimmbar, jedoch sind sie nicht spezifisch für hepatologische Erkrankungen. Das Kreatinin ist unter anderem stark abhängig von der Muskelmasse eines Patienten, das Bilirubin fällt vermehrt bei Hämolyse an und der INR kann als Gerinnungsparameter bei Störungen derselben verändert sein. Mit dem Ziel, die Aussagekraft des MELD-Scores zu erhöhen, wurden verschiedene Modifikationen des Scores entwickelt. Da die Osmolalität u.a. eine bedeutende Rolle bei der hepatischen Enzephalopathie spielt, wurde Natrium als osmolalitätswirksames Molekül in die Berechnung des MELD-Scores miteinbezogen, woraus sich dann der MELD-Na-Score sowie der UKELD-Score ergaben. (35)

1.4.3 Maximum Liver Function Capacity Test (LiMAx-Test)

Seit Anfang der 2000er Jahre wurde an der Charité Berlin ein neuartiger Leberfunktionstest entwickelt, der die maximale Leberfunktion messen soll und sich besonders im Bereich der Leberchirurgie bereits in mehreren Studien als erfolgreich herausgestellt hat.(36) Wie andere Methacetin-Tests beruht auch der LiMAx-Test auf der Metabolisierung des ¹³C-Methacetin durch das hepatische Cytochrom P450 1A2. Der Unterschied zu anderen Tests mit ¹³C-Methacetin ist jedoch die Applikationsart. Beim LiMAx-Test kommt es nach intravenöser Injektion des ¹³C-Methacetin durch Demethylierung zu Acetaminophen und letztendlich ¹³CO₂, welches in der Ausatemluft detektiert werden kann.(36) Bei den bisherig bekannten Methoden wie beispielsweise dem ¹³C-Methacetin-Atemtest wird das ¹³C-Methacetin oral verabreicht.(37) Bei oraler Gabe des ¹³C-Methacetin kommt es zu Unterschieden in der gastrointestinalen Absorption und somit werden verschiedene maximale Plasmaspiegel gemessen. Gerade intestinale Dysfunktionen und Transportstörungen sind häufige Komplikationen bei postoperativen Patienten und bei Patienten mit chronischen Leberfunktionsstörungen.(38) Durch die intravenöse Bolusgabe umgeht man dieses Problem.(39) Der LiMAx-Test stellt eine nicht-invasive Möglichkeit dar, die Leberfunktion dynamisch als Test am Patientenbett oder auch im ambulanten Setting zu bestimmen.(36) Bisher konnte in zahlreichen Studien von Stockmann et al. gezeigt werden, dass der LiMAx-Test signifikante Vorteile für die Hepatologie bringt. Er dient nicht nur als prädiktiver Parameter für das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose(40), sondern kann auch im Bereich der Leberchirurgie im präoperativen Setting sowie zum postoperativen Verlaufsmonitoring sinnvoll eingesetzt werden. Der LiMAx Test dient hierbei nicht nur der OP-Planung(41), sondern auch als prädiktiver Faktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen(42). Beispielsweise konnte nach Einführung des LiMAx-Tests in das präoperative Setting bei geplanten Leberoperationen ein Rückgang des postoperativen Leberversagens und der damit verbundenen Mortalität beobachtet werden.(43)

1.4.4 Indocyaningrün-Test (ICG-Test)

Auch der Indocyaningrün-Test gehört zu den dynamischen Leberfunktionstests. Als wichtiger Unterschied zum LiMAx-Test ist zu erwähnen, dass der ICG-Test kein enzymatischer Test ist. Grundidee dieser Methode ist die Messung von markierten

Indikatorsubstanzen, die nahezu ausschließlich über die Leber biotransformiert werden. Dabei spiegelt die Menge des gemessenen Metabolits die Aktivität der Leberenzyme und somit die Funktionsleistung der Leber wider. Beim Indocyaningrün-Test wird die Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns gemessen. Neben dem Farbstoff Indocyaningrün eignen sich beispielsweise auch Aminopyrin oder Methacetin als Substrate.(34) Der wasserlösliche Tricarbocyanin-Farbstoff Indocyaningrün (ICG) bindet hauptsächlich an Albumin, alpha-1- und beta- Lipoproteine und wird aktiv von den Hepatozyten aufgenommen. Der Prozess ist ATP-abhängig.(44) Unverändert wird es über die Galle ausgeschieden und größtenteils durch die Leber verstoffwechselt, ohne am enterohepatischen Kreislauf teilzunehmen. Die ICG-Clearance ist ein quantitativer Test zur Bestimmung der Leberfunktion und stellt sowohl die Blutversorgung als auch die Parenchymfunktion dar.(45) Bei gesunden Personen beträgt die Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns über 18%/min. (44) (46)

2 Zielsetzung

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die zum aktuellen Zeitpunkt dominierenden Scores zur Einschätzung von Patienten mit Leberzirrhose sowie Leberfunktionstests zu vergleichen und hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu beurteilen. Dabei stand der Maximum Liver Function Capacity Test (LiMAx) als vergleichsweise neuartiger Funktionstest im Fokus und wurde hauptsächlich mit dem derzeit vorherrschenden MELD-Score in Relation gesetzt.

Eine Studie, die anhand verschiedener Scores, in denen der LiMAx-Test enthalten war, sowohl das Auftreten von zirrrose-assoziierten Komplikationen als auch das Versterben innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwölf Monaten analysierte, gab es in dieser Form noch nicht. Langfristig soll diese Studie dazu beitragen, die Diagnostik und Therapie und somit die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose zu optimieren, indem die besten Prognoseparameter identifiziert werden.

Hinsichtlich der Datenauswertung stellten sich folgende Fragen:

Welcher der Scores und Funktionstests weist den höchsten prognostischen Wert für das 12-Monats-Überleben auf?

Welcher der Scores und Funktionstests kann am besten Komplikationen der Leberzirrhose im Verlauf vorhersagen?

Wie schneiden einzelne Tests in der Subgruppen-Analyse (MELD-Score <19, Child-Turcotte-Pugh-Gruppe B) ab?

3 Methodik

Für die hier durchgeführte Studie liegt die Zustimmung der Ethikkommission vor. Die Patienten wurden vor Einschluss ausführlich über den Inhalt der Studie und deren Risiken aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Einwilligungserklärung.

3.1 Studiendesign

Die Studie erfolgte an der Charité- Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung wurden nach Studieneinschluss über den Zeitraum von zwölf Monaten beobachtet. Bei Einschluss wurden relevante Laborparameter und die Leberfunktion mittels des ICG- und LiMAX-Tests bestimmt. Diese Evaluierung der Leberfunktion wurde einmalig zu Beginn der Studie durchgeführt. Im weiteren Verlauf wurden die Studienteilnehmer in zweimonatigen Intervallen kontaktiert und der aktuelle Status mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt. Dabei wurden Informationen über stattgehabte Lebertransplantationen, eine Listung in der Transplantationswarteliste und das Eintreten von Komplikationen der Leberzirrhose sowie stationäre Krankenhausaufenthalte gesammelt. In den Fällen, in denen der Patient nicht kontaktiert werden konnte und auch anderweitig keine Informationen eingeholt werden konnten, wurde eine Anfrage an das Melderegister gestellt. Studienendpunkte stellten eine erfolgte Lebertransplantation oder der eingetretene Todesfall dar.

3.2 Studienpopulation

3.2.1 Patientenkollektiv

Das Kollektiv dieser Analyse ist Teil einer Kohortenstudie mit insgesamt 498 Teilnehmern. Für die prospektive monozentrische Studie wurden seit 2009 Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen, die in der Charité-Universitätsmedizin Berlin in Behandlung waren oder für eine Lebertransplantation evaluiert wurden. Die Studie wurde mittels Fragebögen erweitert. Der finale Datensatz der dieser Arbeit zugrunde liegenden Analyse beinhaltete 137 Patienten.

3.2.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien gehörten ein Patientenalter zwischen 18 und 75 Jahren und eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Außerdem musste entweder die Indikation zur Lebertransplantation gestellt sein oder eine Leberzirrhose im Child-Turcotte-Pugh Stadium B oder C vorliegen.

Zu den Ausschlusskriterien zählten schwere Infektionskrankheiten, ein akutes Leberversagen sowie Patienten, die für eine bevorstehende Multiviszeral-Transplantationen angemeldet wurden. Außerdem galten jegliche Faktoren als Ausschlusskriterien, die die Fähigkeit der Patienten, während der Studie zu kooperieren, einschränkten (z.B. mentale Funktion, Alkohol- oder Drogenmissbrauch).

3.3 Einschlussuntersuchungen

Vor der Durchführung der Einschlussuntersuchungen musste die Einverständniserklärung des Patienten in schriftlicher Form vorliegen.

3.3.1 Laborwerte

Zu Beginn erfolgte eine Blutuntersuchung zur Bestimmung verschiedener Routinelaborparameter sowie der Ausgangsleberwerte.

Tabelle 1: Laborwerte bei Einschluss

Laborwert	Einheit	Laborwert	Einheit
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	sec	HDL	mg/dl
Alanin-Aminotransferase	U/l	INR (International Normalized Ratio)	
Albumin	g/l	Insulin	mU/l
Alkalische Phosphatase	U/l	Konjugiertes Bilirubin	mg/dl
Alpha-Fetoprotein	µg/l	LDL	mg/dl
Ammoniak	µmol/l	Leukozyten	/nl
Aspartat-Aminotransferase	U/l	Protein	g/l
C-Peptid	ng/ml	Pseudocholinesterase	kU/l
C-reaktives Protein	mg/l	Quick	%
Faktor II und VII	%	Serumharnstoff	mg/dl
Gamma-Glutamyltransferase	U/l	Serumkalium	mmol/l
Gesamtbilirubin	mg/dl	Serumkreatinin	mg/dl

Gesamtcholesterin	mg/dl	Serumnatrium	mmol/l
Glukose	mg/dl	Thrombozyten	/nl
Glutamatdehydrogenase	U/l	Triglyceride	mg/dl
Hämoglobin	g/dl		

3.3.2 Maximum Liver Function Capacity Test (LiMAx)

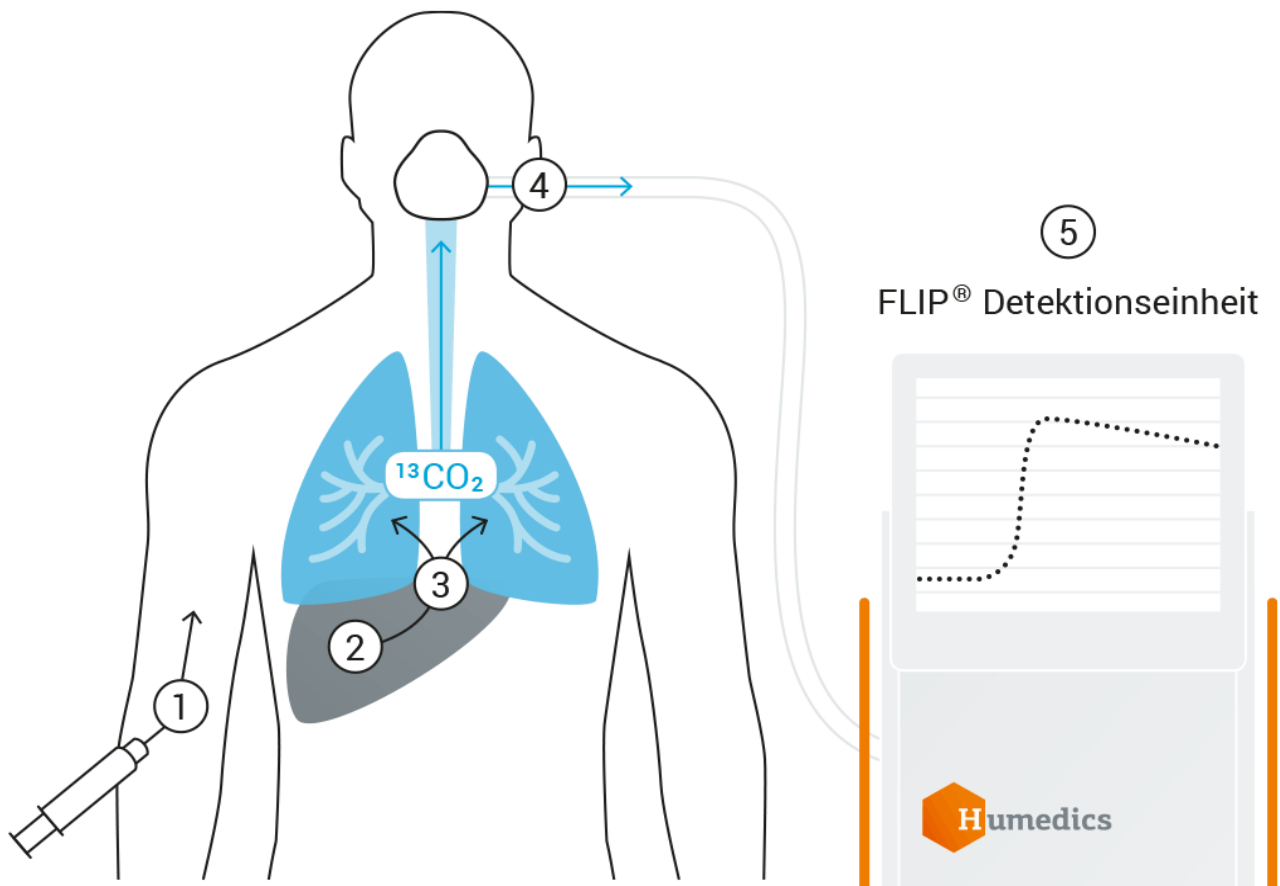
Der LiMAx-Test wurde am liegenden Patienten durchgeführt und erforderte eine 6-stündige Nahrungskarenz. Vor Injektion des ¹³C-Methacetin wurde in der Ausatemluft des Patienten die Ausgangsdifferenz zwischen ¹³CO₂ und ¹²CO₂ gemessen, was die individuelle Baseline des jeweiligen Patienten ergab. Dem Patienten wurde dann über eine Venenverweilkanüle ein Bolus von 2 mg/kg Körpergewicht ¹³C-Methacetin verabreicht und mit mindestens 20ml NaCl nachgespült.

Die Hepatozyten der Leber demethylieren das ¹³C-Methacetin zu Paracetamol und ¹³CO₂. Dies erfolgt durch das CYP1A2-Enzym des Cytochrom P450- Systems. Das CO₂ gelangt in die Lunge und wird dort abgeatmet. Das ¹³CO₂/ ¹²CO₂-Verhältnis der Ausatemluft wird dann über 60 Minuten zu definierten Zeitpunkten gemessen. Hieraus kann man den Maximalpunkt der ¹³CO₂- Ausatmung bestimmen. Aus der Differenz des ¹³CO₂/ ¹²CO₂- Verhältnisses am bestimmten Maximalpunkt und der initial bestimmten Baseline ergibt sich das DOBmax (maximales Delta-over-Baseline). Anschließend kann mithilfe einer Formel der LiMAx-Wert berechnet werden. Der LiMAx-Wert gibt somit die zum Zeitpunkt der Messung maximale Enzymumsatzrate wieder, welche die aktuelle Leberfunktionskapazität widerspiegelt.(47)

Formel 1: Berechnung des LiMAx (47)

$$\text{LiMAx} = (\text{DOBmax} \times \text{RPDB} \times \text{P} \times \text{M}) / \text{BW in } [\mu\text{g/h/kg}]$$

(RPDB= Pee Dee belemite limestone -Verhältnis von ¹³C/¹²C = 0,011237; P=CO₂ -Produktionsrate [300 mmol/h * Körperoberfläche in m²]; M= Molekulargewicht von ¹³C-Methacetin; BW= Körpergewicht in kg)



- ① Venöse Injektion ^{13}C -Methacetyl-Lösung
- ② Stoffwechsel Paracetamol + ^{13}C
- ③ Venöser Transport zur Lunge
- ④ Ausatmung
- ⑤ Messung und Auswertung

Abbildung 1: Modell des LiMAX- Tests (48)

Als Normalwerte gelten LiMAX Werte ab $315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, hierbei ist von einer normalen Leberfunktion auszugehen. Werte $<140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ deuten auf einen schweren Leberschaden mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion hin. Werte zwischen $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und $314 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ bedeuten eine eingeschränkte Leberfunktion.(36) Eine Leberfibrose ist bei LiMAX-Werte zwischen $250 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und $380 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zu erwarten, Werte unter $250 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ deuten auf eine Leberzirrhose hin.(49)

3.3.3 Indocyaningrün-Test

Zusätzlich wurde der Indocyaningrün-Test am liegenden Patienten durchgeführt. Hierfür wurde dem Patienten Indocyaningrün (0,5 mg/kg KG) im Bolus intravenös injiziert. Zuvor fand eine Nahrungskarenzzeit von mindestens acht Stunden statt.

Der fluoreszierende Farbstoff wird im Blut vor allem an Albumin gebunden und zur Leber transportiert. Dort erfolgt die Aufnahme in Hepatozyten und letztendlich die Ausscheidung über die Galle. Da das Indocyaningrün nicht am enterohepatischen Kreislauf teilnimmt, kann die Plasmaverschwinderate (PDR) des ICG mit der Leberleistung gleichgesetzt werden. Über einen Fingerclip wird das im Blut zirkulierende Indocyaningrün kontinuierlich gemessen und nach 15 Minuten die Plasmaverschwinderate eruiert. Das Ergebnis, die Plasmaverschwinderate des ICG, wird in Prozent pro Minute angegeben und sollte bei lebergesunden Patienten bei über 18%/min liegen.(46)

3.3.4 Child-Turcotte-Pugh-Score und MELD-Score

Neben den oben genannten Leberfunktionstests wurden bei Einschluss außerdem zwei laborparametrische Scores berechnet. Dies war zum einen der Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score und zum anderen der durch das United Network for Organ Sharing (UNOS) modifizierte Model for End-Stage Liver Disease (MELD)- Score. Der UNOS-MELD-Score wird im Folgenden nur noch MELD-Score genannt.

Die Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation wurde folgendermaßen eingeteilt:

Tabelle 2: Berechnung des Child-Turcotte-Pugh-Scores (50)

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- Wert (%)	> 70	40 – 70	< 40
Aszites	kein	mäßig	viel
Enzephalopathie	kein	Grad I – II	> Grad II
	Child-Turcotte-Pugh-Gruppe		
	A	B	C
Punkte	5 – 6	7 – 9	10 – 15

Pro Parameter werden 1 bis 3 Punkte vergeben. Somit erreicht man zwischen 5 und 15 Punkte. Diese werden dann in die drei Gruppen A, B und C eingeteilt. Die Leberfunktion sinkt mit steigendem Punktwert und nimmt somit in den Gruppen von A nach C ab.

Die Formel zur Berechnung des MELD-Scores lautet gemäß des United Network for Organ Sharing (UNOS):

Formel 2: Berechnung des MELD-Scores (33)

$\text{MELD} = 9.57 \times \log_e(\text{creatinine}) + 3.78 \times \text{Log}_e(\text{total bilirubin}) + 11.2 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 6.43$
--

Das UNOS modifizierte einzelne Parameter des MELD-Scores bei Aufnahme in ihr Allokationssystem für Lebertransplantationen. So wird der Mindestwert der Parameter für die Berechnung des Scores auf 1.0 gesetzt. Außerdem wird bei Dialysepatienten, die innerhalb der vorangegangenen Woche mindestens zwei Mal dialysiert wurden oder für 24 Stunden CVVHD (continuous veno-venous hemodialysis) bekamen, der Wert des Serumkreatinins automatisch auf 4.0 mg/dl gesetzt.(51) Aus der Berechnung des MELD-Scores ergibt sich ein Punktwert zwischen 6 und 40. Mit zunehmender Punktezahl steigt nicht nur die Anzahl der Komorbiditäten(52) deutlich an, sondern auch die 3-Monats-Mortalität.(30)

3.3.5 Fragebogen

Zusätzlich wurde bei Einschluss sowie bei den Follow-Up Terminen nach zwei, vier, sechs, acht, zehn und zwölf Monaten ein mehrseitiger Fragebogen ausgefüllt. Dieser beinhaltete Fragen nach Aszites, Anzahl von Aszitespunktionen, spontan bakterieller Peritonitis, Symptomen einer hepatischen Enzephalopathie und Varizen sowie Varizenblutung und Varizenbanding. Außerdem wurde nach portaler Hypertension, einer TIPS Anlage, der Notwendigkeit einer renalen Dialyse und der Einnahme relevanter Medikamente gefragt. Auch die Anzahl von Einweisungen in die Rettungsstelle und die Listung auf der Lebertransplantationsliste wurden dokumentiert. Bei dem Aszites unterscheidet man die drei Grade milder, moderater und ausgedehnter Aszites.(50) Sie werden folgendermaßen bestimmt:

Tabelle 3: Gradeinteilung des Aszites (53)

Grad I (mild)	minimaler, nur sonographisch nachweisbarer Aszites
Grad II (moderat)	mäßiger Aszites, symmetrische Distension des Abdomens
Grad III (ausgedehnt)	ausgedehnter Aszites, prall gespanntes Abdomens

Die hepatische Enzephalopathie wird nach den West-Haven Kriterien wie folgt eingeteilt:

Tabelle 4: Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE) nach den West-Haven-Kriterien(13), modifiziert nach Conn et al., MHE = minimale hepatische Enzephalopathie

Stadium	Klinischer Befund
Stadium 0 = MHE	Asymptomatische HE, nur durch pathologische psychometrische Tests erfassbar
Stadium 1	Beginnende Schläfrigkeit, Verwirrung, Konzentrationsschwäche, Verlangsamung, Stimmungsschwankungen, verwaschene Sprache, Schlafstörungen
Stadium 2	Stärkere Schläfrigkeit, Apathie, Desorientierung, Veränderungen der Schriftprobe, Flapping tremor (Asterixis) = grobschlägiges Händezittern (Flattertremor); EEG: Triphasische Wellen
Stadium 3	Patient schläft fast stets, ist jedoch weckbar, Korneal- und Sehnenreflexe erhalten, einsetzender Foetor hepaticus (Geruch nach roher Leber), Flapping tremor noch vorhanden, EEG-Veränderungen: Triphasische Wellen
Stadium 4	Leberausfallkoma (Coma hepaticum): tiefer Schlaf, Patient reagiert nicht mehr auf Schmerzreize, Kornealreflex erloschen, unverkennbarer Foetor hepaticus, Flapping tremor fehlt meistens, EEG-Veränderungen: Delta-Aktivität

3.4 Follow-Up-Untersuchung

Die Follow-Up-Untersuchungen fanden alle zwei Monate mittels eines Fragebogens statt. Darin wurden Fragen bezüglich der Lebensqualität der Patienten gestellt, welche u.a. Fragen nach Komplikationen der Leberzirrhose, Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten und allgemeinem Befinden beinhalteten (s.o.). Beim Erreichen eines Studienendpunkts wurde im Fall einer Lebertransplantation das Transplantationsdatum eruiert und im Todesfall beim Hausarzt, Krankenhaus oder über das zuständige Meldeamt Auskunft über Sterbedatum und Todesursache eingeholt.

3.5 Statistik

Es wurde für alle statistischen Auswertungen das IBM SPSS ® Statistics (Version 25) verwendet.

Die Normalverteilung der statistischen Daten wurde mittels des Shapiro-Wilk-Tests eruiert. Normalverteilte Daten werden mit dem Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Nicht normalverteilte Daten werden als Median mit Quartilen (25. und 75. Perzentile) aufgeführt. Der zentrale Grenzwertsatz als Theorem ermöglicht es, die Verteilung der statistischen Mittelwerte aus einer Gesamtheit zu betrachten und bei einer ausreichenden Anzahl an Variablen eine Normalverteilung annehmen zu können. In der hier durchgeführten Analyse wurde sich für die Aufführung sowohl des Mittelwerts als auch des Medians entschieden.

Die Signifikanzanalyse wurde bei zwei Subgruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests durchgeführt. Bei mehr als zwei Subgruppen erfolgte die Analyse mittels des Kruskal-Wallis-Tests beziehungsweise des exakten Tests nach Fisher für nominal verteilte Daten. Aufgrund der in den beiden Vergleichsgruppen der Patienten mit HCC (n= 8) und TIPS (n=10) grenzwertig niedrigen Patientenanzahl wurde der exakte Test nach Fisher dem Chi-Quadrat-Test vorgezogen.

Um Korrelationen zwischen den laborparametrischen Scores und den Leberfunktionstests darstellen zu können, wurde eine Korrelationsanalyse mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

Um die Ergebnisse einzelner Parameter sowie Scores und Tests mit der höchsten Sensitivität und Spezifität bewerten zu können, wurden receiver operating characteristic (ROC)-Analysen durchgeführt und die area under the receiver operating characteristic (AUROC) kalkuliert.

Cox-Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um anhand derer die Aussagekraft der verschiedenen Leberfunktionsscores und -tests in Bezug auf das Auftreten von verschiedenen Komplikationen der Leberzirrhose bestimmen und vergleichen zu können. Dazu wurde jeweils der Hazard ratio (HR), das Signifikanzniveau sowie das 95%-Koinfidenzintervall ermittelt.

Für die Berechnungen hinsichtlich der Überlebenszeiten wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Der jeweilige cut-off-Wert der Parameter wurde entweder anhand der ROC (receiver operating characteristic) - Analyse mittels Sensitivität und

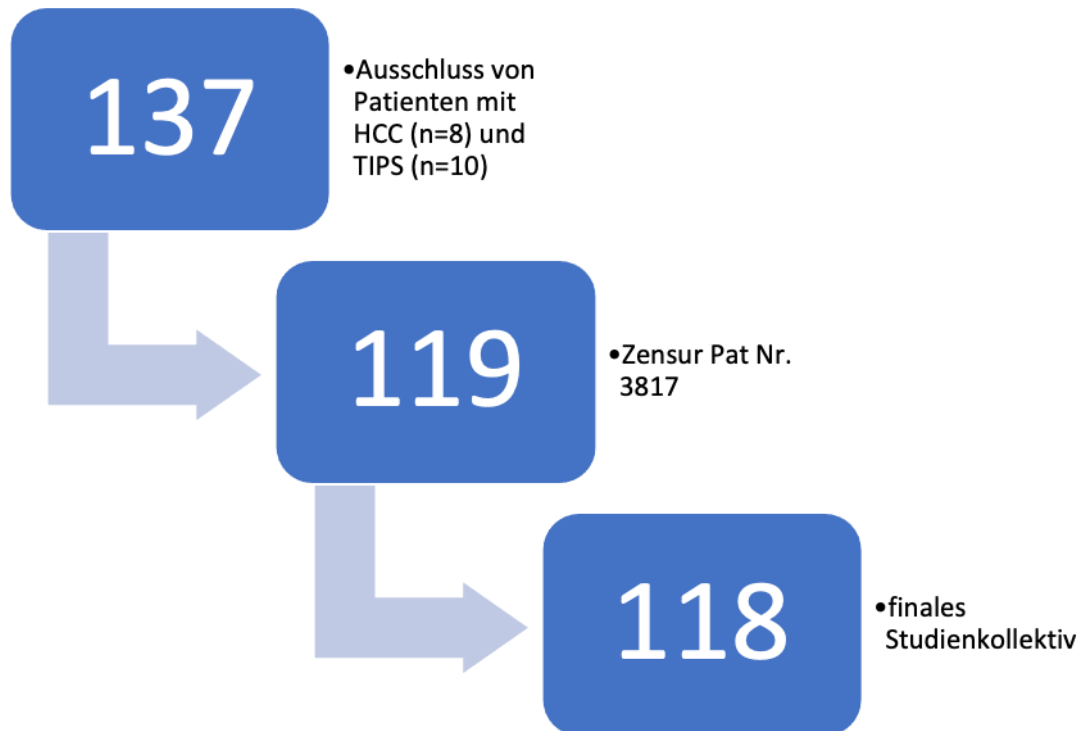
Spezifität ermittelt oder orientierte sich an gebräuchlichen cut-off-Werten aus der aktuellen Literatur. Die Signifikanzanalyse hinsichtlich des Überlebens erfolgte mittels des Log-Rank-Tests.

Im Hinblick auf Missing Data verzichteten wir auf Imputationsverfahren und fehlende Werte wurden in den jeweiligen Analysen ausgeschlossen.

Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Bei signifikanten Ergebnissen beträgt die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler 1. Art zu begehen, somit $<5\%$. Wir waren uns bewusst, dass in der hier dargestellten Analyse die Gefahr für eine Erhöhung des Fehlers 1. Art aufgrund des multiplen Testens bestand. Wegen des explorativen Settings entschieden wir uns aber bewusst gegen eine Adjustierung des Signifikanzniveaus.

4 Resultate

4.1 Patientenkollektiv



Insgesamt bestand das Patientenkollektiv aus 137 Patienten. Nach Ausschluss der Patienten mit bekanntem hepatozellulärem Karzinom (HCC) sowie der Patienten mit einem bereits bestehenden transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) verblieben 119 Patienten. Eine Patientin (Patientennummer 3817) wurde des Weiteren für die Analyse ausgeschlossen, da keine Daten zum Studienendpunkt eruiert werden konnten. Daher bestand das finale Studienkollektiv dieser Analyse aus insgesamt 118 Patienten. Acht Patienten hatten ein HCC bei Einschluss. In diesem Kollektiv war das mittlere Alter etwas höher als bei den anderen Studienteilnehmern. Außerdem stellte bei der Hälfte der Patienten mit HCC eine Virushepatitis die Ursache der Zirrhose dar, wohingegen in den anderen Gruppen die durch Alkohol bedingte Zirrhose die Hauptursache bildete. Zehn Patienten wurden aufgrund einer TIPS-Anlage ausgeschlossen. In dieser Gruppe fiel auf, dass es auch jüngere Patienten betraf (25. Perzentile 47,8 Jahre), die zugleich jedoch am schwersten betroffen waren. Die Hälfte der TIPS-Patienten wurde der Child-Turcotte-Pugh-Gruppe C zugeordnet, der LiMAX war deutlich niedriger und der MELD-Score deutlich höher als in den beiden anderen Gruppen. Die Zirrhose war ausschließlich alkoholtoxischer Genese und der Anteil der

Männer überwog stark. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich für die Genese der Zirrhose, den LiMAx-Test und den BMI-Wert (siehe auch Tabelle 5).

Tabelle 5: Patientencharakteristika des Studienkollektivs im Vergleich mit Patienten mit HCC und mit TIPS-Anlage, Mittelwert und Standardabweichung sowie Median mit 25. und 75. Perzentile

	Patienten ohne HCC und ohne TIPS (n=118)	Patienten mit HCC (n=8)	Patienten mit TIPS (n=10)	Signifikanz
Alter in Jahren	57,2 ± 10,8 57,6 (50,7-64,4)	61,0 ± 11,3 60,6 (51,5-71,9)	55,7 ± 9,0 59,1 (47,8-62,9)	0,740 (Kruskal-Wallis-Test)
Geschlecht weiblich männlich	45,8% 54,2%	50% 50%	20% 80%	0,297 (exakter Test nach Fisher)
BMI in kg/m²	28,1 ± 5,8 28,0 (23,9-31,3)	26,0 ± 5,5 25,7 (21,2-27,5)	24,6 ± 2,7 24,1 (22,7-25,7)	0,044 (Kruskal-Wallis-Test)
Genese Viral alkoholtoxisch NAFLD Rest (detaillierte Aufgliederung s. Abb. 2)	13,6% 42,4% 9,3% 34,8%	50,0% 37,5% 12,5% -	- 100% - -	0,050 (exakter Test nach Fisher)
MELD Score	13,6 ± 6,0 12,0 (9,0-16,8)	12,6 ± 6,0 12,0 (7,0-18,3)	16,3 ± 7,5 15,0 (10,5-20,3)	0,426 (Kruskal-Wallis-Test)
MELD- Gruppen MELD ≤ 14 MELD 15-18 MELD ≥ 19	61,0% 16,1% 22,9%	62,5% 12,5% 25,0%	50,0% 10,0% 40,0%	0,808 (exakter Test nach Fisher)
Child-Turcotte-Pugh- Gruppen A B C fehlend	43,2% 33,1% 16,9% 6,8%	50,0% 12,5% 37,5% -	30,0% 20,0% 50,0% -	0,116 (exakter Test nach Fisher)
LiMAx- Test in µg/kg/h	206,0 ± 160,0 162,5 (100,8 - 269,8)	201,0 ± 126,7 184,5 (75,3 - 333,3)	117,5 ± 137,6 67,5 (46,5 - 142,5)	0,034 (Kruskal-Wallis-Test)

Indocyaningrün-Test in %/min	8,7 ± 6,1 6,7 (4,3-12,1)	11,9 ± 9,0 6,5 (3,6-21,8)	6,6 ± 7,0 4,3 (2,7- 6,7)	0,228 (Kruskal-Wallis-Test)
-------------------------------------	-----------------------------	------------------------------	-----------------------------	--------------------------------

4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv bestand aus 118 Patienten. Davon waren 64 Männer (54,2%) und 54 Frauen (45,8%). Das mediane Alter betrug 57,6 Jahre (25. Perzentile 50,7, 75. Perzentile 64,4). Die Spanne reichte von 21,1 Jahre bis 78,8 Jahre. Der BMI lag im Durchschnitt bei $28,1 \pm 5,8$ kg/ m² und somit im übergewichtigen Bereich (siehe auch Tabelle 5). Die meisten der Studienpatienten waren im Rahmen einer Evaluation zur Lebertransplantation im Krankenhaus (46,6%). 40,7% wurden im ambulanten Setting rekrutiert und 12,7% befanden sich aus einem anderen Grund elektiv stationär in der Klinik.

4.1.2 Leberspezifische Patientencharakteristika

4.1.2.1 Ätiologie der Leberzirrhose

Hinsichtlich der Ätiologie der Zirrhose lag die alkoholische Genese mit 42,4% weit vor der viralen (13,6%) und der cholestatischen (11,8%). Die virale Genese beinhaltete Infektionen mit dem Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus, wobei letzteres mit einem Anteil von 11,9% weitaus häufiger als eine HBV-Infektion Ursache einer Zirrhose war. Zu den cholestatischen Erkrankungen zählten die primär biliäre Zirrhose sowie die primär sklerosierende Cholangitis. Das NAFLD (non-alcoholic-fatty-liver-disease) machte 9,3% aus. Weitere 5,1% fielen auf die Autoimmunhepatitis und 1,7% auf die Hämochromatose. Die restlichen 16,1% wurden kryptogener Natur oder einer anderen Ursache zugeordnet (siehe Abbildung 2).

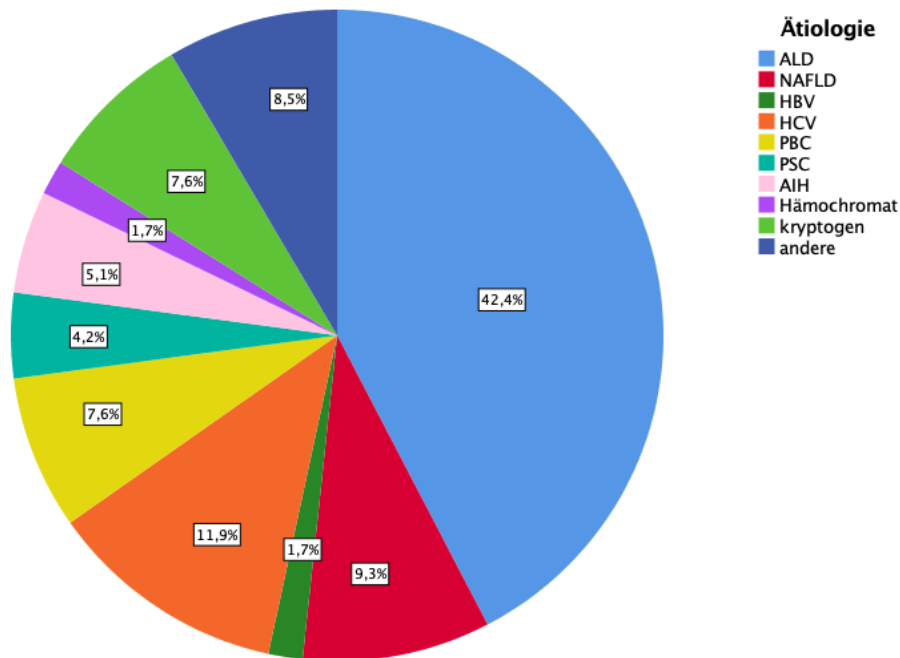


Abbildung 2: Ätiologie der Leberzirrhose

4.1.2.2 Laborparametrische Scores zur Schweregradeinteilung der Lebererkrankung

Es wurde bei Einschluss sowohl der MELD- als auch der Child-Turcotte-Pugh-Score zur Schweregradeinteilung der Leberzirrhose berechnet. Die Einteilung anhand der Child-Turcotte-Pugh-Gruppen zeigte, dass mit 43,2% die meisten Patienten der Gruppe A zugeordnet wurden, 33,1% der Gruppe B und 16,9% der Gruppe C. Bei acht Patienten (6,8%) konnte der Child-Turcotte-Pugh-Score nicht berechnet werden.

Betrachtet man den MELD-Score sowie den MELD-Natrium-Score, ergaben sich folgende Werte: Der Median des MELD-Scores betrug 12,0, der Wert der 25. Perzentile 9,0 und der der 75. Perzentile 16,8. Beim MELD-Natrium-Score lag der Median bei 13,0 (9,0-20,0). Der MELD-Score fehlte bei sechs, der MELD-Natrium-Score bei sieben Patienten. (siehe auch Tabelle 5)

4.1.2.3 Leberspezifische Funktionstests

4.1.2.3.1 LiMAx-Test

Der LiMAx wurde bei allen Patienten gemessen. Der Median betrug 162,5 µg/kg/h (25. Perzentile 100,8 µg/kg/h, 75. Perzentile 269,8 µg/kg/h). Das Minimum lag bei 14,0

µg/kg/h, der maximale Wert bei 896,0 µg/kg/h. 63,6% (n=75) der Patienten hatten einen LiMAx-Wert von > 118 µg/kg/h bei Studieneinschluss.

4.1.2.3.2 Indocyaningrün-Test

Der Indocyaningrün-Test konnte bei 114 der 118 Studienteilnehmern durchgeführt werden. Der mediane Wert lag bei 6,7%/min, wobei der Wert der 25. Perzentile 4,3%/min und der der 75. Perzentile 12,1%/min betrug.

4.1.2.4 Bestehende Komplikationen der Leberzirrhose bei Einschluss

44,1% (n=52) der Patienten gaben bei Einschluss an, aktuell an Aszites zu leiden. Die Gradeinteilung ergab, dass 36,5% der Patienten mit Aszites davon als „mild“ (Grad 1) und 63,5% als „moderate“ bzw. „severe“ (Grad 2 und 3) eingestuft wurden.

Anzeichen einer hepatischen Enzephalopathie wurden bei 34,7% bei Einschluss dokumentiert. Dabei wurden alle Patienten den Enzephalopathie Graden I und II zugeordnet, keiner der Patienten den Graden III und IV. Bei 29,7% (n=35) wurde bei Einschluss ein Ikterus beobachtet. Eine Dialyse in den letzten 14 Tagen vor Einschluss erhielten lediglich zwei Studienteilnehmer.

4.1.2.5 Komplikationen der Leberzirrhose in der medizinischen Vorgeschichte

Bei Einschluss gaben 82 Patienten (69,5%) an, bereits Komplikationen der Zirrhose in der Vergangenheit gehabt zu haben. Die restlichen etwa 1/3 der Patienten verneinten die Frage nach bereits aufgetretenen Folgeerscheinungen der Zirrhose. Bei 35,6% trat in der Vergangenheit bereits Aszites auf, der mittels Parazentese therapiert wurde. Die schwerwiegende Komplikation in Form einer spontan bakteriellen Peritonitis hatten acht Patienten (6,8%) bereits vor Einschluss entwickelt. 81 Patienten und somit 68,6% der Studienteilnehmer gaben an, bekannte Ösophagusvarizen zu haben. In der Vergangenheit war es in 24,6% (n=29) bzw. 37,3% (n=44) der Fälle zu einer Blutung bzw. einem Varizenbanding gekommen. Eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Episode einer hepatischen Enzephalopathie war bei 25,4% (n=30) der Patienten erfolgt. Bereits eine hepatische Enzephalopathie gehabt zu haben bejahten 28,0% (n=33).

4.1.3 Laborwerte

Die Analyse der Laborwerte des Studienkollektivs bei Einschluss zeigte - wie zu erwarten - teilweise erhöhte Leberwerte (Gamma-Glutamyltransferase, Gesamtbilirubin)

und eine leichte Erhöhung des Ammoniaks. Außerdem fiel eine erniedrigte Pseudocholinesterase sowie eine Thrombozytopenie auf. Das Albumin lag im unteren Normbereich (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Laborwerte bei Einschluss, Mittelwert und Standardabweichung sowie Median mit 25. und 75. Perzentile

	Gesamtkollektiv (n=118)
Albumin (g/l)	35,7 ± 6,0 35,7 (31,5-40,5)
Alpha-Fetoprotein (µg/l)	8,7 ± 24,0 3,6 (2,4 – 6,4)
ALT (U/l)	46,2 ± 46,0 34,0 (23,0-46,5)
Ammoniak (µmol/l)	64,7 ± 47,9 54,9 (39,4 – 74,9)
Alkalische Phosphatase (U/l)	144,3 ± 114,0 112,0 (78,0-163,0)
AST (U/l)	61,4 ± 47,5 47,0 (34,0-64,0)
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	2,9 ± 4,4 1,2 (0,7-2,6)
CRP (mg/l)	0,9 ± 1,3 0,4 (0,2-1,0)
Gamma-Glutamyltransferase (U/l)	141,2 ± 215,0 72,0 (42,0 – 138,5)
Hämoglobin (g/dl)	11,9 ± 2,3 12,1 (10,1-13,6)
INR	1,4 ± 0,4 1,3 (1,1-1,5)
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 1,0 0,9 (0,7-1,2)

Leukozyten (/nl)	6,0 ± 2,5 5,6 (4,5 – 7,2)
Natrium (mmol/l)	137,8 ± 4,6 139,0 (136,0 – 141,0)
Pseudocholinesterase (kU/l)	4,2 ± 2,1 3,9 (2,4-5,6)
Thrombozyten (/nl)	125,8 ± 80,0 111,0 (71,0 – 152,0)

4.2 Patientenstatus nach zwölf Monaten

4.2.1 Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr verstarben insgesamt 18 Patienten, 13 davon wiesen eine Todesursache in Zusammenhang mit der Lebererkrankung auf. Ein Patient verstarb 370 Tage nach Studieneinschluss und somit knapp nach dem Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten. Er zählte demnach nicht zu dem Kollektiv der verstorbenen Patienten. Betrachtet man die Patientencharakteristika der nach zwölf Monaten verstorbenen im Vergleich zu den überlebenden Studienteilnehmern, zeigten sich für alle laborparametrischen Scores sowie für die Leberfunktionstests signifikante Ergebnisse. Auch für die einzelnen Bestandteile ergaben sich größtenteils signifikante Unterschiede. Die einzige Ausnahme bildete das Bilirubin. So zeigte sich keine Signifikanz in der Analyse des Bilirubins. Für Albumin, Natrium, Kreatinin und INR als Einzelparameter wurden signifikante Ergebnisse ermittelt. Außerdem erwies sich der p-Wert für die Pseudocholinesterase als statistisch signifikant.

Tabelle 7: Vergleich Patientencharakteristika - verstorbene und nicht verstorbene Patienten nach 12 Monaten

	verstorbene Patienten (n=18)	Nicht verstorbene Patienten (n=100)	Signifikanz
Alter in Jahren	56,3 ± 8,5 56,3 (52,3-59,0)	57,4 ± 11,2 58,7 (50,3-64,4)	0,491

Geschlecht weiblich männlich	27,8% 72,2%	49,0% 51,0%	0,098
BMI in kg/m²	28,5 ± 4,3 28,9 (24,8-32,2)	28,0 ± 6,0 27,9 (23,8-31,2)	0,479
Genese viral alkoholtoxisch NAFLD cholestatisch Rest	11,1% 55,6% 11,1% - 22,3%	14,0% 40,0% 9,0% 14,0% 23,0%	0,446
MELD Score	18,7 ± 6,8 16,0 (13,5-25,0)	12,7 ± 5,3 11,0 (9,0-16,0)	<0,001
MELD- Gruppen MELD ≤ 14 MELD 15-18 MELD ≥ 19	27,8% 27,8% 44,4%	67,0% 14,0% 19,0%	0,002
Child-Turcotte-Pugh-Gruppen A B C fehlend	11,1% 44,4% 38,9% 5,6%	49,0% 31,0% 13,0% 7,0%	0,001
LiMAx- Test in µg/kg/h	127,3 ± 96,6 87,5 (63,3-217,8)	220,1 ± 164,8 175,0 (109,3-278,5)	0,007
Indocyaningrün-Test in %/min	5,3 ± 3,3 4,8 (2,9-7,0)	9,2 ± 6,2 7,3 (4,6-12,9)	0,009
Albumin (g/l)	33,2 ± 7,7 31,8 (26,2-37,2)	36,2 ± 5,5 36,2 (32,6-40,9)	0,044
ALT (U/l)	31,9 ± 15,1 31,0 (21,8-39,0)	48,9 ± 49,4 35,0 (23,0-49,0)	0,154
Ammoniak (µmol/l)	67,7 ± 33,1 59,1 (39,0-94,8)	64,1 ± 50,2 53,4 (39,4-70,8)	0,449

Alkalische Phosphatase (U/l)	123,5 ± 67,4 99,5 (72,8-159,3)	148,3 ± 120,7 114,0 (79,0-172,0)	0,490
AST (U/l)	60,1 ± 38,8 51,5 (35,0-72,5)	61,9 ± 49,1 46,0 (34,0-64,0)	0,618
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	4,2 ± 6,2 2,0 (1,0-5,7)	2,2 ± 4,0 1,2 (0,7-2,4)	0,121
Gamma-Glutamyltransferase (U/l)	81,3 ± 86,7 44,5 (32,0-99,0)	152,6 ± 230,0 86,0 (48,0-144,0)	0,051
INR	1,6 ± 0,6 1,5 (1,2-1,7)	1,3 ± 0,3 1,3 (1,1-1,4)	0,003
Kreatinin (mg/dl)	1,6 ± 1,2 1,2 (0,9-1,8)	1,0 ± 0,9 0,9 (0,7-1,2)	0,006
Leukozyten (/nl)	6,3 ± 3,1 5,6 (4,2-6,4)	6,0 ± 2,4 5,6 (4,5-7,4)	0,966
Natrium (mmol/l)	135,3 ± 5,9 136,0 (131,0-140,3)	138,3 ± 4,2 139,0 (137,0-141,0)	0,036
Pseudocholinesterase (kU/l)	3,0 ± 1,4 2,7 (1,9-3,8)	4,4 ± 2,1 4,1 (2,7-5,6)	0,007
Thrombozyten (/nl)	101,7 ± 43,5 95,0 (69,3-131,5)	130,3 ± 84,3 112,0 (71,0-158,0)	0,254

4.2.2 Analyse der Antwortraten

Hinsichtlich der Antwortraten auf die Fragebögen in den zweimonatigen Follow-ups ergaben sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 8: Analyse der Antwortraten

	Fragebogen zurück (n/%)	Kein Fragebogen zurück (n/%)	Transplantation neu/ folgend (n/%)	Tod neu/ folgend (n/%)
Einschluss	102 (86,4%)	16 (13,6%)	-	-

2 Monate	82 (69,5%)	28 (23,7%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)
4 Monate	75 (63,6%)	26 (22%)	8 (6,8%)	9 (7,6%)
6 Monate	72 (61,0%)	27 (22,9%)	8 (6,8%)	11 (9,3%)
8 Monate	65 (55,1%)	27 (22,9%)	12 (10,2%)	14 (11,9%)
10 Monate	57 (48,3%)	32 (27,1)	13 (11,0%)	16 (13,6%)
12 Monate	50 (42,4%)	35 (29,7%)	14 (11,9%)	18 (15,3%)

4.3 Korrelationsanalysen der laborparametrischen Scores und Leberfunktionstests

Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman konnte sowohl für den MELD- und den Child-Turcotte-Pugh-Score als auch für den Indocyaningrün-Test und den LiMAX-Test jeweils untereinander eine deutliche Korrelation aufgezeigt werden. Zudem erwiesen sich alle Analysen als signifikant ($p < 0,001$). (siehe Tabelle 9 und Abbildung 3)

Tabelle 9: Korrelation der laborparametrischen Scores und Leberfunktionstests

		LIMAX	MELD	CTP	ICG
LiMAX	Korrelationskoeffizient r p-Wert	1,000 -	-0,654 <0,001	-0,625 <0,001	0,762 <0,001
MELD	Korrelationskoeffizient r p-Wert	-0,654 <0,001	1,000 -	0,797 <0,001	-0,730 <0,001
CTP	Korrelationskoeffizient r p-Wert	-0,625 <0,001	0,797 <0,001	1,000 -	-0,715 <0,001
ICG	Korrelationskoeffizient r p-Wert	0,762 <0,001	-0,730 <0,001	-0,715 <0,001	1,000 -

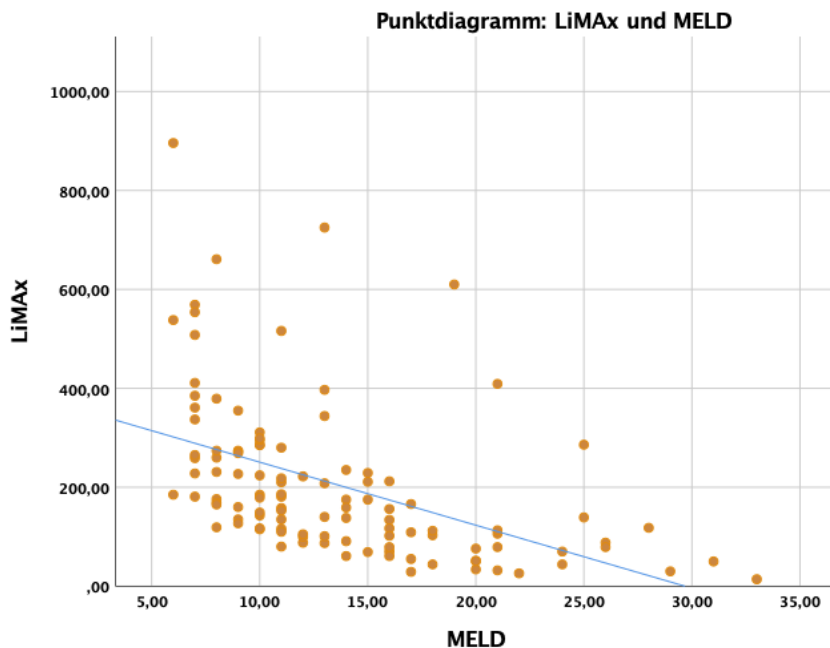


Abbildung 3: Punktdiagramm zur Korrelation zwischen LiMAx-Wert und MELD-Score

4.4 Auftreten von Ereignissen im Beobachtungszeitraum

4.4.1 Beobachtungszeitraum sechs Monate

Nach sechs Monaten waren noch 88 der Patienten in der Datenanalyse. Von diesen Patienten erreichten uns weiterhin die Follow-up Fragebögen. Für die Studienendpunkte wurde dennoch das gesamte Patientenkollektiv (n=118) in die Analyse einbezogen, da man auch ohne Erhalt der Fragebögen in einigen Fällen relevante Informationen zum Beispiel zu Transplantation oder Tod bekam.

4.4.1.1 Aszites und Aszitesdekompensation innerhalb von sechs Monaten

Betrachtet man das Auftreten von Aszites sowie dessen Komplikationen wie einer Parazentese oder einer spontan bakteriellen Peritonitis, ergaben sich folgende Ergebnisse. 62,5% (n=55) hatten weder bei Einschluss noch während des Beobachtungszeitraums von sechs Monaten Aszites. Von den analysierten Patienten hatten 34,1% (n=30) schon bei Einschluss Aszites. Betrachtet man den Zeitraum von sechs Monaten, zeigte sich, dass bei insgesamt 30,7% (n=27) Aszites in dieser Zeitspanne auftrat. Nur drei dieser Patienten hatten dabei neu aufgetretenen Aszites,

die anderen hatten schon bei Einschluss die Frage nach aktuell bestehendem Aszites bejaht. Eine Parazentese wurde bei sechs Patienten (6,8%) notwendig und die schwerwiegende Komplikation einer spontan bakteriellen Peritonitis trat lediglich bei zwei Patienten auf.

4.4.1.2 Weitere Komplikationen der Leberzirrhose innerhalb von sechs Monaten

63,6% (n=56) der Patienten zeigten Anzeichen einer hepatischen Enzephalopathie. Varizen waren bei 64,8% (n=57) bereits bei Einschluss bekannt. Nur bei zwei Patienten traten Varizen neu auf. Bei vier Patienten kam es zu einer Varizenblutung. Ein Varizenbanding wurde innerhalb der sechs Monate bei 18 Patienten (20,5%) durchgeführt. Dabei war es lediglich bei zwei Patienten ein erstmaliges Ereignis. 36,4% (n=32) gaben an, bereits früher ein Varizenbanding gehabt zu haben. Bei 61,4% (n=54) wurde weder in der Vergangenheit noch in den sechs Monaten der Analyse ein Varizenbanding durchgeführt. Ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) wurde bei acht Patienten neu angelegt. Insgesamt entwickelten 69,3% (n=61) der Patienten im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten mindestens eine Komplikation der Leberzirrhose. Dazu gehörten Aszites, Parazentese, spontan bakterielle Peritonitis, hepatische Enzephalopathie, Varizen mit -blutung oder -banding und die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (siehe Abbildung 4 und Tabelle 10).

4.4.1.3 Studienendpunkte innerhalb von sechs Monaten

Innerhalb der ersten sechs Monate wurden acht Patienten (6,8%) lebertransplantiert. Insgesamt elf Patienten verstarben, wovon neun (7,6%) auf einen „liver related death“ zurückzuführen waren. Die anderen zwei Todesursachen wurden als unklar deklariert. Insgesamt erreichten 16,1% (n=19) der Patienten nach sechs Monaten einen der Studienendpunkte (Lebertransplantation oder Tod). (siehe Abbildung 5 und Tabelle 11)

4.4.2 Beobachtungszeitraum zwölf Monate

Für die Datenauswertung des Auftretens von Komplikationen der Leberzirrhose im Zeitraum von zwölf Monaten standen ebenfalls 88 Patientenauskünfte zur Verfügung. Diese Anzahl bezog den gesamten Zeitraum der zwölf Monate mit ein. Es fiel auf, dass die Anzahl an Patientenauskünften nach sechs und zwölf Monaten identisch war. Dies ergab sich daraus, dass alle Patienten, die in den Monaten sechs bis zwölf des

Beobachtungszeitraums Daten übermittelten, auch in den ersten sechs Monaten der Studie an mindestens einem Follow-up teilnahmen. Betrachtet man nur die Monate sechs bis zwölf, standen noch 66 Patientenauskünfte zur Verfügung. Wie bereits auch bei der Analyse nach sechs Monaten wurde für die Analyse der Studienendpunkte erneut das gesamte Patientenkollektiv (n=118) eingesetzt.

4.4.2.1 Aszites und Aszitesdekompensation innerhalb von zwölf Monaten

Im Verlauf von zwölf Monaten hatten 28 Patienten (31,8%) der Analysegruppe Aszites. Eine Parazentese wurde bei sieben Patienten durchgeführt. Die Anzahl der spontan bakteriellen Peritonitiden blieb wie auch schon bei der Analyse nach sechs Monaten bei zwei Fällen. Von Anzeichen einer hepatischen Enzephalopathie berichteten insgesamt 60 Patienten.

4.4.2.2 Weitere Komplikationen der Leberzirrhose innerhalb von zwölf Monaten

Die Anzahl der zwei neu aufgetretenen Varizen im Vergleich zur Analyse nach sechs Monaten änderte sich nicht. Es kam zu insgesamt fünf Varizenblutungen. Auch wenn eine Varizenblutung ein risikoreiches und häufig letales Ereignis darstellt, starb von den fünf Patienten mit Blutung lediglich eine Patientin. Diese gab jeweils im 6- und 8-Monats-Follow-up an, eine Varizenblutung zu haben. 16 Tage nach dem 8-Monats-Follow-up verstarb die Patientin dann, die Todesursache blieb jedoch in unserer Analyse unbekannt. Ein Varizenbanding wurde bei 24 Patienten (27,3%) durchgeführt, davon war es lediglich bei zwei Patienten erstmalig. Einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) bekamen insgesamt neun Patienten, dies ist einer mehr als in der sechs Monatsanalyse. Innerhalb von zwölf Monaten entwickelten insgesamt 72,7% der Patienten mindestens eine Komplikation ihrer Lebererkrankung. Dazu gehörten Aszites, Parazentese, spontan bakterielle Peritonitis, hepatische Enzephalopathie, Varizen mit -blutung oder -banding und die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (siehe Abbildung 4 und Tabelle 10).

4.4.2.3 Studienendpunkte innerhalb von zwölf Monaten

Eine Lebertransplantation wurde bei insgesamt 14 Patienten durchgeführt, da acht davon bereits in der sechs Monatsanalyse erwähnt wurden, fanden demnach sechs Transplantationen in der zweiten Hälfte des Analysezeitraums statt. 18 Patienten

(15,3%) verstarben innerhalb eines Jahres. 13 davon wiesen eine Todesursache in Zusammenhang mit der Lebererkrankung auf, vier wurden als unklar bezeichnet und bei einem Patienten stand die Todesursache nicht in Zusammenhang mit der Lebererkrankung. Insgesamt erreichten 32 (27,1%) Patienten Studienendpunkte (Transplantation oder Tod). (siehe Abbildung 5 und Tabelle 11)

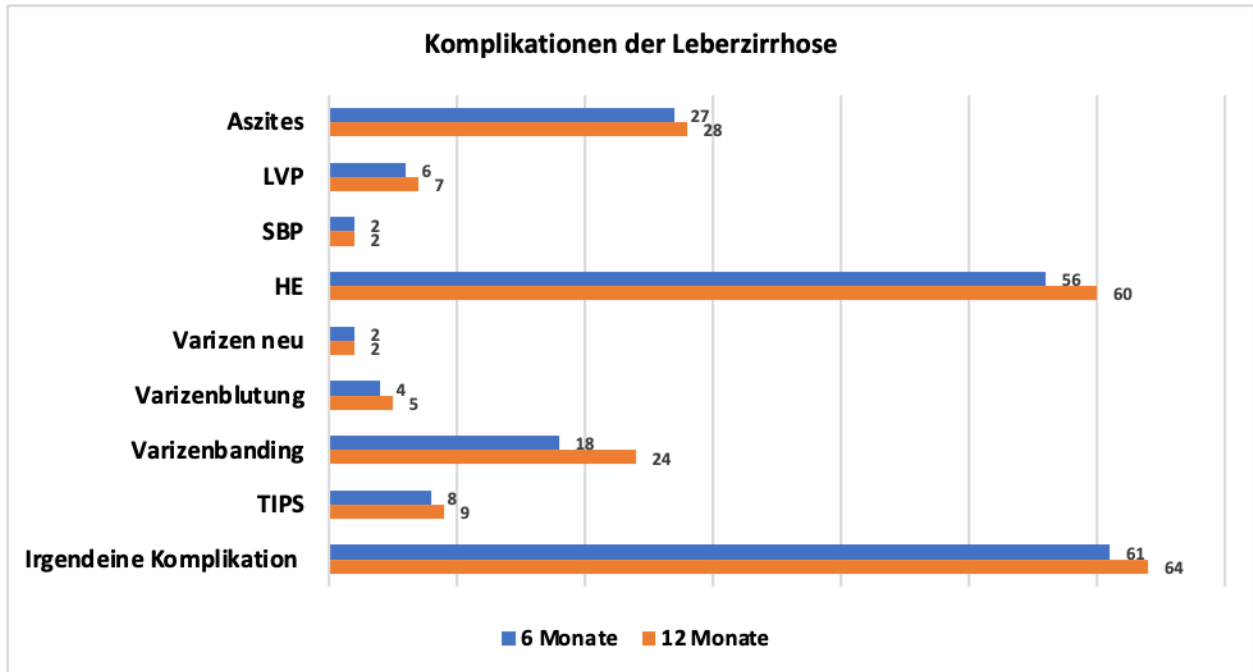


Abbildung 4: Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose innerhalb von 6 und 12 Monaten

Tabelle 10: Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose innerhalb von 6 und 12 Monaten

	6 Monate	12 Monate
Aszites	27 (30,7%)	28 (31,8%)
LVP	6 (6,8%)	7 (8%)
SBP	2 (2,3%)	2 (2,3%)
HE	56 (63,6%)	60 (68,2%)
Varizen neu	2 (2,3%)	2 (2,3%)
Varizenblutung	4 (4,5%)	5 (5,7%)
Varizenbanding	18 (20,5%)	24 (27,3%)
erstmalig	2 (2,3%)	2 (2,3%)
TIPS	8 (6,8%) (n=118)	9 (7,6%) (n=118)

Irgendeine Komplikation	61 (69,3%)	64 (72,7%)
--------------------------------	------------	------------

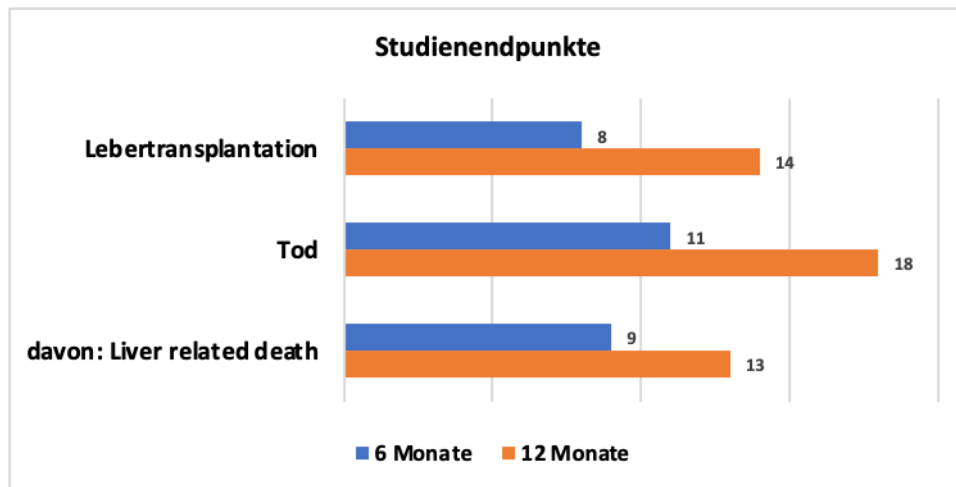


Abbildung 5: Studienendpunkte nach 6 und 12 Monaten

Tabelle 11: Studienendpunkte nach 6 und 12 Monaten

	6 Monate	12 Monate
Lebertransplantation	8 (6,8%)	14 (11,9%)
Tod	11(9,3%)	18 (15,3%)
davon: Liver related death	9 (7,6%)	13 (11,0%)

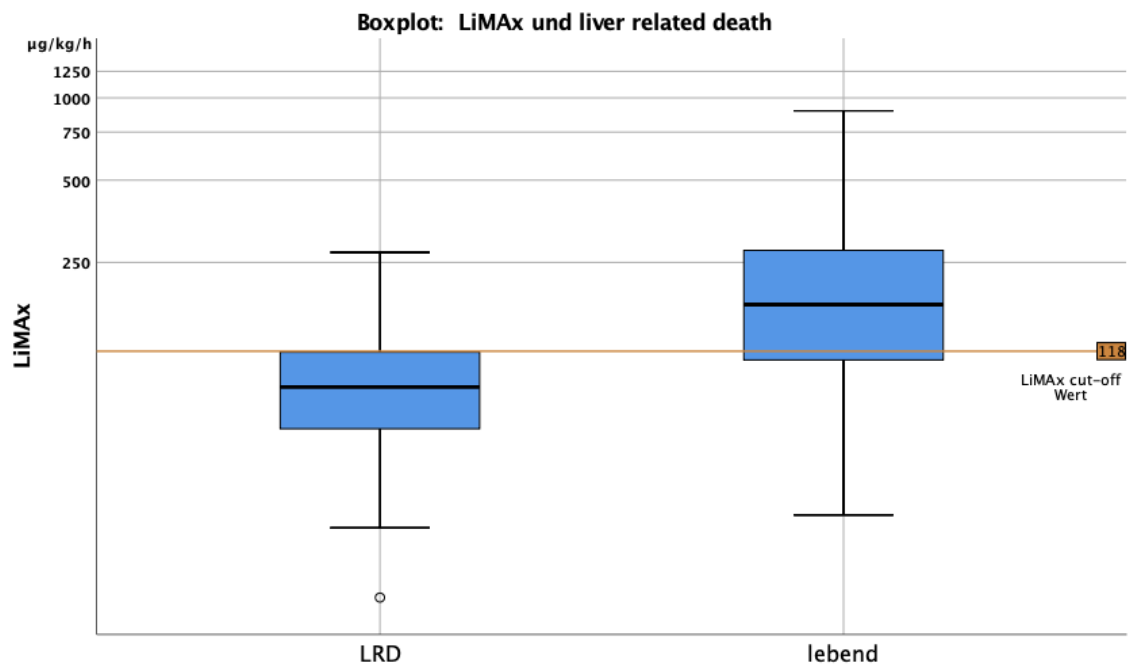


Abbildung 6: Boxplot zu LiMAX und leberassoziiertem Versterben innerhalb von 12 Monaten

4.5 Wertigkeit der Zirrhosekomplikationen

4.5.1 Cox-Regressionsanalyse und Hazard ratios

Tabelle 12: Cox-Regressionsanalyse mit Hazard ratios 6 Monate, n.a. = nicht anwendbar

	MELD < 15			MELD < 19			LiMAX ≤ 118 µg/kg/h			CTP < C			ICG ≤ 7 %/min		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Aszites Dekompensation	2,15	0,61-7,61	0,237	1,32	0,17-10,46	0,791	0,54	0,15-1,91	0,338	0,59	0,12-2,92	0,517	0,751	0,22-2,53	0,644
SBP	525,74	n. a.	0,672	0,04	n. a.	0,848	32,86	n. a.	0,715	0,13	n. a.	0,807	0,013	n. a.	0,580
Aszites Dekompensation Kombination	2,79	0,94-8,30	0,066	3,58	0,98-13,04	0,053	0,43	0,15-1,29	0,134	1,02	0,40-2,61	0,975	0,70	0,24-2,01	0,507
HE	0,70	0,28-1,70	0,426	1,34	0,40-4,42	0,635	1,12	0,52-2,40	0,771	1,46	0,89-2,40	0,132	0,78	0,41-1,48	0,440
Varizen Dekompensation	1,91	0,46-8,01	0,376	1,57	0,19-12,83	0,675	1,53	0,33-7,23	0,590	1,66	0,77-3,55	0,196	0,73	0,22-2,40	0,606
Jegliche Zirrhosekomplikation	0,87	0,43-1,77	0,706	1,73	0,68-4,40	0,253	1,08	0,57-2,04	0,820	1,13	0,72-1,78	0,589	1,09	0,59-1,72	0,969
LRD	7,46	1,54-36,02	0,012	4,15	1,11-15,56	0,035	0,05	0,01-0,42	0,005	2,25	1,07-4,71	0,032	0,401	0,11-1,48	0,171

Tabelle 13: Cox-Regressionsanalyse mit Hazard ratios 12 Monate, n.a. = nicht anwendbar

	MELD < 15			MELD < 19			LIMAx <= 118 µg/kg/h			CTP < C			ICG <= 7 %/min		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Aszites Dekompensation	1,42	0,30-6,86	0,659	0,05	0,00-89791,32	0,678	0,62	0,16-2,47	0,497	0,74	0,17-3,33	0,697	0,62	0,17-2,22	0,459
SBP	3031,76	n. a.	0,745	0,05	n. a.	0,890	28,17	n. a.	0,758	0,18	n. a.	0,835	0,01	n. a.	0,590
Aszites Dekompensation Kombination	3,20	1,12-9,25	0,032	4,67	1,29-16,85	0,019	0,43	0,15-1,24	0,118	1,08	0,44-2,65	0,860	0,60	0,22-1,70	0,338
HE	1,06	0,48-2,33	0,895	2,78	0,96-8,06	0,060	0,92	0,44-1,96	0,832	1,68	1,07-2,66	0,026	0,83	0,45-1,53	0,551
Varizen Dekompensation	2,85	0,68-11,93	0,152	2,41	0,30-19,61	0,412	1,24	0,27-5,78	0,776	1,93	1,00-3,70	0,049	0,97	0,30-3,18	0,962
Jegliche Zirrhosekomplikation	1,11	0,58-2,14	0,754	2,65	1,11-6,34	0,028	1,08	0,58-2,03	0,804	1,27	0,86-1,88	0,231	1,10	0,66-1,85	0,708
LRD	6,99	1,88-25,94	0,004	4,12	1,30-13,09	0,016	0,08	0,02-0,37	0,001	2,01	1,04-3,91	0,039	0,56	0,19-1,62	0,281

In den Cox-Regressionsanalysen mit Berechnung der Hazard ratios zeigte sich, dass bis auf eine Ausnahme alle evaluierten Parameter sowohl in der 6- als auch in der 12-Monats-Analyse hinsichtlich des „liver related death“ signifikante Werte erzielen konnten. Einzige Ausnahme hierzu bildete der ICG-Test mit $p=0,281$ (zwölf Monate) bzw. $p=0,171$ (sechs Monate) für „liver related death“ innerhalb von zwölf Monaten. In der 12-Monats-Analyse zeigte sowohl der MELD-Score mit dem cut-off-Wert 19 als auch 15 zudem signifikante p-Werte für die Kombinationsvariable der Aszitesdekompensation. Allein der MELD-Score mit dem cut-off-Wert 19 konnte das Auftreten irgendeiner Zirrhosekomplikation prognostizieren. Für die 6-Monats-Analyse ergaben sich keine zusätzlichen signifikanten Ergebnisse. Der ICG-Test mit dem cut-off-Wert von 7%/min war der einzige Parameter, der weder in der 6- noch in der 12-Monats-Analyse jegliche Signifikanz zeigte. Interessante Ergebnisse ergaben sich für die Analyse des CTP-Scores. Obwohl der Child-Turcotte-Pugh Score sowohl Aszites als auch die hepatische Enzephalopathie in der Wertung berücksichtigt, konnte der Score lediglich bezüglich der hepatischen Enzephalopathie ein signifikantes Ergebnis (HR 1,68, 95% CI 1,07-2,66; $p=0,026$) in der 12-Monats-Analyse erzielen, im Hinblick auf Aszites-assoziierte Parameter jedoch nicht. Der CTP-Score konnte außerdem für den Parameter der Varizen-Dekompensation als einziger der Tests und Scores mit HR 1,93, 95% CI 1,00-3,70; $p=0,049$ einen signifikanten Wert aufweisen.

In den Subgruppenanalysen mit Patienten mit einem MELD Score <19 bzw. der CTP-Gruppe B zeigten sich in der 12-Monats-Analyse keine relevanten signifikanten Ergebnisse (Tabelle nicht dargestellt).

4.5.2 Kaplan-Meier-Analysen und receiver operating characteristics (ROC)-Analysen

4.5.2.1 Aszitesdekompensation

Als Aszitesdekompensation wurden sowohl das Auftreten von Aszites als auch eine stattgehabte Parazentese oder spontan bakterielle Peritonitis zusammengefasst. In der 6-Monatsanalyse konnten weder der LiMAX noch der Child-Turcotte-Pugh-Score als Prognosefaktor überzeugen. Hier zeigten jedoch der MELD-Score mit dem cut-off-Wert 19 ($p=0,038$) sowie der ICG-Test ($p=0,042$) signifikante Ergebnisse. Betrachtet man die Kombinationsvariable aus Aszites und Parazentese erreichte der ICG-Test einen

deutlich signifikanten Vorhersagewert mit $p=0,004$, mit $p=0,008$ galt dies auch für die 12-Monats-Analyse.

In der 12-Monats-Analyse konnte der MELD-Score sowohl mit dem cut-off-Wert von 15 als auch 19 signifikante Ergebnisse für den Kombinationsparameter der Aszitesdekompensation (Aszites, Parazentese, spontan bakterielle Peritonitis) erzielen. Der p-Wert betrug $p=0,023$ für den cut-off-Wert 15 und $p=0,009$ für den cut-off-Wert 19. Auch der CTP-Score ($p=0,002$) sowie der ICG-Test ($p=0,049$) konnten hier signifikante Werte erzielen. Lediglich der LiMAX Test zeigte hier kein signifikantes Ergebnis ($p=0,107$).

In der receiver operating characteristics (ROC)-Analyse mit Berechnung der Fläche unter der Kurve (Area Under the Receiver Operating Characteris) zeigten sich weder in der 6- noch in der 12-Monats-Analyse aussagekräftige Resultate. Die einzige Ausnahme bildete der Child-Turcotte-Pugh-Score bezüglich der Kombinationsvariablen aus Aszites und dessen Komplikationen der spontan bakteriellen Peritonitis und der Parazentese mit CPS-6 Monate [0,70 (95% CI 0,57-0,82)] $p=0,027$ und CPS-12 Monate [0,68 (95% CI 0,55-0,81)] $p=0,038$ (siehe Abbildung 7).

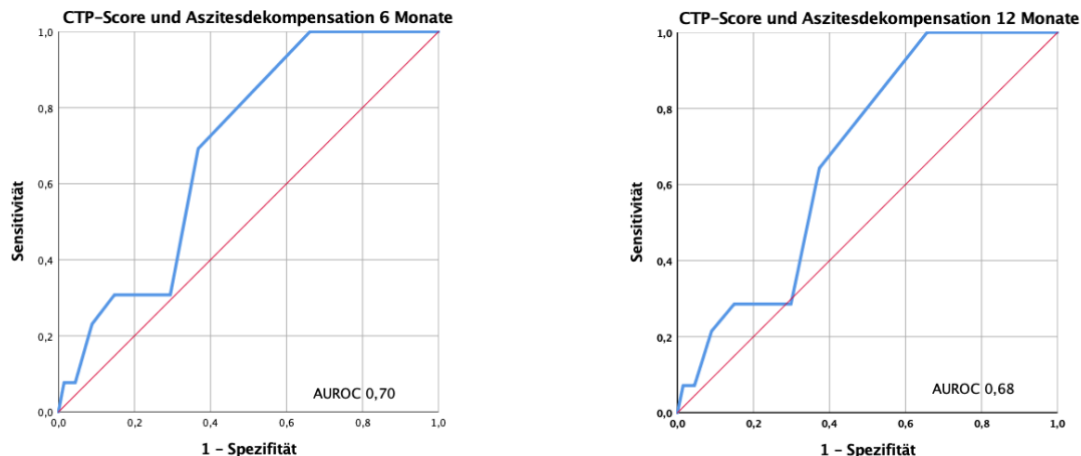


Abbildung 7: ROC-Kurve mit AUROC für CTP-Score und Aszitesdekompensation für 6 und 12 Monate

Großer Vorteil des Child-Turcotte-Pugh-Scores war in der Analyse hinsichtlich der Komplikationen, die mit Aszites assoziiert sind, dass Aszites (sowie auch die hepatische Enzephalopathie) Inhaltsvariablen des Child-Turcotte-Pugh-Scores darstellen. Somit war ein besseres Abschneiden des CTP-Scores nicht nur wahrscheinlich, sondern auch zu erwarten. Umso auffälliger war es, dass der CTP-Score in den Kaplan-Meier-

Analysen weder in der 6- noch in der 12-Monatsanalyse für die Kombinationsvariable aus den zwei Parametern Aszites und Parazentese eine Signifikanz erzielen konnte.

4.5.2.2 Weitere Komplikationen der Leberzirrhose

Fasst man alle in der Studie erfassten Komplikationen der Leberzirrhose zusammen, beinhaltet dies Aszites, Parazentese, spontan bakterielle Peritonitis, hepatische Enzephalopathie und Varizen mit Varizenblutung und -banding. In der 12-Monatsanalyse bot für diese Kombinationsvariable aus allen Komplikationen nur der MELD-Score mit dem cut-off von 19 ein signifikantes Ergebnis ($p=0,019$). Bei Patienten mit einem MELD-Score <15 sowie für den LiMax-Test, den ICG-Test und den CTP-Score ergaben sich keine signifikanten Resultate. Der MELD-Score mit dem cut-off-Wert von 19 konnte außerdem mit $p=0,042$ neben dem CTP-Score ($p=0,047$) ein signifikantes Ergebnis für die hepatische Enzephalopathie erzielen. In der gesamten 6-Monatsanalyse zeigte sich kein signifikantes Ergebnis, weder in der allumgreifenden Kombinationsvariablen aus allen Komplikationen noch für die Parameter hepatische Enzephalopathie oder Varizendekompensation. Auch im Hinblick auf die 6- und 12-Monats-Analyse der AUROC zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

4.5.3 Subgruppenanalysen

4.5.3.1 Subgruppenanalyse MELD <19

Für diese Analyse bestand das Kollektiv aus allen Patienten mit einem MELD-Score <19 . Gerade in dieser Gruppe fällt es noch schwer, die schwerer Erkrankten zu identifizieren und adäquat zu führen. Ziel sollte es also sein, ein Auswahlkriterium zu finden, um innerhalb dieser Gruppe die Patienten abzugrenzen, die anfälliger für weitere Komplikationen sind und engere Betreuung benötigen. Betrachtet man die Analyse der Überlebenszeit hinsichtlich des LiMax-Tests mit dem bekannten cut-off-Wert von $118 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, zeigte sich hier ein deutlich signifikantes Ergebnis ($p=0,004$). Auch die Unterteilung in die Child-Turcotte-Pugh Gruppen A und B gegenüber C sowie der ICG-Test erzielten in der Subgruppe signifikante Ergebnisse ($p=0,010$ und $p=0,016$). Führt man eine receiver operating characteristics (ROC)-Analyse durch und berechnet dann die Fläche unter der Kurve (Area Under the Receiver Operating Characteris – AUROC), zeigten sich folgende Resultate für das Ereignis eines „liver related death“. Führend war der CTP-Score mit dem cut-off-Wert CTP-Gruppe $<C$ mit

CTP [0,85 (95% CI 0,74-0,95)] $p=0,002$. Für den LiMAX- und den ICG-Test ergaben sich keine signifikanten p -Werte. Der LiMAX erzielte die AUROC LiMAX [0,72 (95% CI 0,52-0,93)] $p=0,055$) und der ICG-Test [0,73 (95% CI 0,56-0,91)] $p=0,059$. Hinsichtlich einzelner Laborparameter überzeugte das Albumin [0,86 (95% CI 0,74-0,97)] $p=0,002$ und das Bilirubin [0,76 (95% CI 0,54-0,97)] $p=0,025$.

Bezüglich des Auftretens anderer Komplikationen der Zirrhose erwies sich der LiMAX in dieser Subgruppe nicht als prognostisch gewinnbringend. Es fiel auf, dass der CTP-Score signifikante Ergebnisse für alle Aszites-assoziierten Kombinationsparameter aus Aszites, spontan bakterieller Peritonitis und Parazentese erreichte, was aufgrund der Zusammensetzung des Child-Turcotte-Pugh Scores aus u.a. Aszites und hepatischer Enzephalopathie jedoch leicht zu erklären ist. Für die hepatische Enzephalopathie selbst ergab sich jedoch mit $p=0,323$ keine Signifikanz. Der ICG-Test konnte deckungsgleich zum CTP-Score für die Kombinationsvariablen aus Aszites, Parazentese und spontan bakterieller Peritonitis mit $p=0,010$ und $p=0,030$ signifikante Ergebnisse erzielen. Hinsichtlich der AUROCs ergaben sich weder für die Einzelvariablen noch für Kombinationsvariablen der Zirrhosekomplikationen aussagekräftige signifikante Werte. Der Child-Turcotte-Pugh Score erreichte für die Aszites-assoziierte Kombinationsvariable zwar einen signifikanten p -Wert ($p=0,037$), mit einer AUROC von 0,301 ist jedoch nicht von einem relevanten Prognosefaktor auszugehen.

4.5.3.2 Subgruppenanalyse CTP-Gruppe B

Analog zur Analyse mit der MELD-Gruppe <19 wurde die Subgruppe mit Patienten der Child-Turcotte-Pugh Gruppe B aus ähnlichen Gründen ausgewählt. Auch hier sammelt sich eine Gruppe, die zwischen den leicht betroffenen Patienten der CTP-Gruppe A und den schwer kranken Patienten der CTP-Gruppe C steht. Es bedarf einer passenderen Zuordnung, um dem divergentem Patientenspektrum innerhalb dieser Subgruppe gerecht zu werden. Der LiMAX-Test zeigte hier ein signifikantes Ergebnis mit $p=0,041$ für die kombinierte Variable aller Zirrhosekomplikationen. In dieser Kategorie waren im Vergleich weder der MELD- noch der CTP-Score oder der ICG-Test signifikant. Der LiMAX kann also im Vergleich am besten das Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose bei Patienten der Child-Turcotte-Pugh Gruppe B aufzeigen. Zuletzt zeigte die Analyse des „liver related death“, dass der LiMAX mit $p=0,194$ zwar nicht signifikant

war, es jedoch dennoch ersichtlich wurde, dass die Patienten mit einem LiMAx-Wert ≤ 118 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ früher und häufiger verstarben. 16 der insgesamt 39 Patienten in der CTP-Gruppe B hatten einen LiMAx-Wert ≤ 118 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, dies macht 41,0% aus. Es verstarben insgesamt sechs Patienten der CTP-Gruppe B. Davon fielen 66,7% ($n=4$) auf Patienten mit einem LiMAx-Wert ≤ 118 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Betrachtet man die Zeit bis zum Eintreffen des Todesfalls, stehen 16, 53, 85 und 209 Tage auf der Seite der Patienten mit einem LiMAx-Wert ≤ 118 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ gegenüber 182 und 217 Tage auf der Seite der Patienten mit einem höheren LiMAx-Wert. Weder der MELD-Score mit dem cut-off-Wert 15 noch mit 19 konnte in der Subgruppenanalyse signifikante Resultate erzielen. Lediglich der ICG-Test mit dem cut-off-Wert von 7%/min wies für den Parameter „liver related death“ mit $p=0,020$ ein signifikantes und für die Aszitesdekompensation (Aszites, Parazentese) mit $p=0,051$ ein knapp nicht signifikantes Ergebnis auf.

Hinsichtlich der Area Under the Receiver Operating Characteris (AUROC) zeigte sich weder für den Parameter „liver related death“ noch für irgendeine andere Zirrhosekomplikation ein signifikantes Ergebnis in Bezug auf MELD-Score, ICG- und LiMAx-Test.

4.6 Wertigkeit hinsichtlich der Diagnose eines „liver related death“

4.6.1 Area Under the Receiver Operating Characteristics (AUROC)

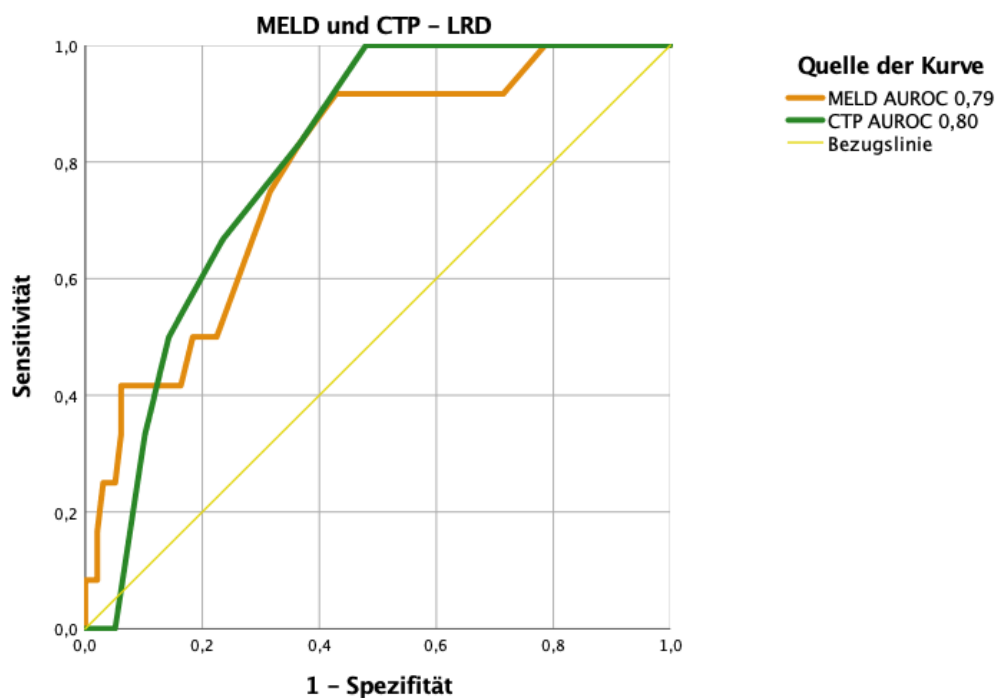
Um die prognostische Güte einzelner Tests und Scores sowie verschiedener Laborwerte evaluieren und vergleichen zu können, wurde eine receiver operating characteristics (ROC)-Analyse durchgeführt und dann die Fläche unter der Kurve (Area Under the Receiver Operating Characteris – AUROC) berechnet. Ein perfekter Test würde den Wert 1 erzielen und es würde sich ein Punkt in der linken oberen Ecke des Diagramms befinden. Bei einem AUROC-Wert von 0,5 besteht keine Urteilsfähigkeit durch den analysierten Parameter. Je näher der Wert an 1 ist, desto höher ist demnach die prognostische Güte.

Hier werden die Werte der AUROCs in Bezug auf das Ereignis, innerhalb von zwölf Monaten an einem „liver related death“ zu versterben, gezeigt. Betrachtet man die Einzelparameter des MELD- und Child-Turcotte-Pugh-Scores sowie den Laborwert für das Serumnatrium, ergeben sich folgende AUROC-Werte: Der INR hatte in dieser Auswahl die höchste prognostische Güte mit AUROC [0,74 (95% CI 0,60-0,88)]

p=0,005. Damit lag er dennoch unter den AUROC-Werten der laborparametrischen Scores und der beiden Leberfunktionstests. Als nächstes folgte das Albumin mit AUROC [0,72 (95% CI 0,57-0,88)] p=0,010. Für Bilirubin, Natrium und Kreatinin betragen die AUROC-Werte jeweils <0,7. Dabei lag das Bilirubin bei [0,67 (95% CI 0,50-0,85)] p=0,050, das Natrium bei [0,65 (95% CI 0,46-0,84)] p=0,080 und das Kreatinin bildete mit [0,60 (95% CI 0,44-0,77)] p=0,228 das Schlusslicht.

Für den Child-Turcotte-Pugh-Score ergab sich die größte AUROC [0,80 (95% CI 0,71 0,90)] p=0,001. Eng hierauf schloss sich der MELD-Score an mit AUROC [0,79 (95% CI 0,66-0,91)] p=0,001. Darauf folgte der LiMAx [0,77 (95% CI 0,64-0,91)] p=0,001. Zuletzt kam der ICG-Test [0,74 (95% CI 0,61-0,87)] p=0,008.

Die gleiche Reihenfolge mit insgesamt jedoch höheren Werten für die jeweilige Fläche unter der Kurve ergab sich für die Scores und Tests in der 6-Monats-Analyse. Hierbei ergab sich für den LiMAx die AUROC [0,84 (95% CI 0,75-0,93)] p=0,001.



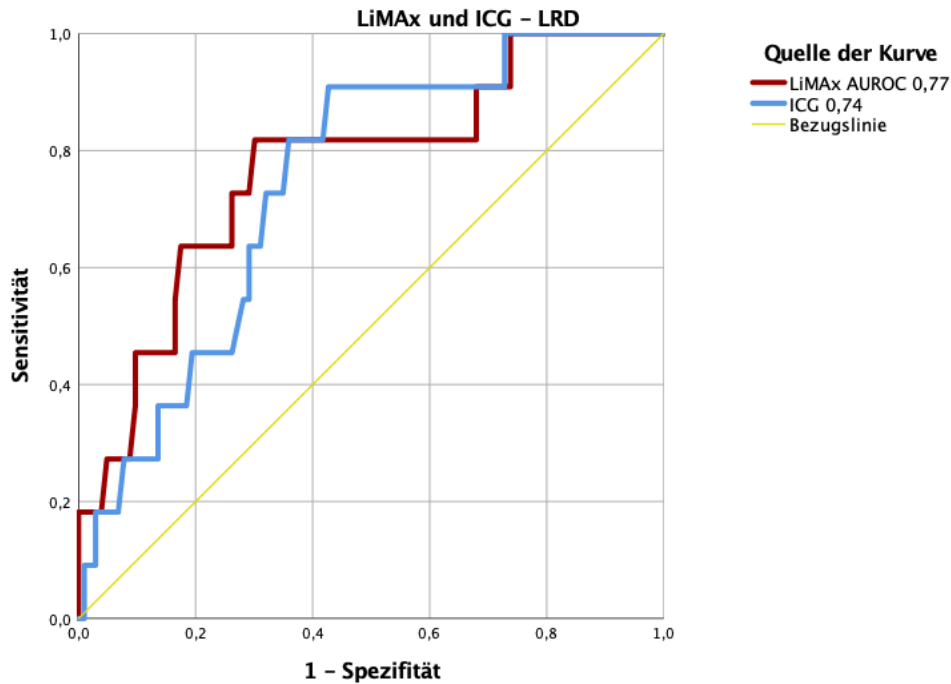


Abbildung 8: ROC-Kurve mit AUROC für MELD-Score, CTP-Score, LiMAx und ICG

4.6.2 Überlebenszeitanalysen

Für die Überlebenszeitanalysen wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Der jeweilige cut-off-Wert eines Parameters wurde anhand der ROC (receiver operating characteristic)- Analyse ermittelt. Transplantierte Patienten und verstorbene Patienten, die nicht an einem „liver related death“ verstarben, wurden zensiert. Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels des Log-Rank-Tests. Es wurden jeweils Überlebenszeitanalysen über sechs und zwölf Monate durchgeführt.

4.6.2.1 Kaplan-Meier Analyse des LiMAx

Sowohl für die Analyse der Überlebenszeit nach sechs als auch nach zwölf Monaten zeigte der LiMAx cut-off Wert von 118 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ signifikante Ergebnisse. Der cut-off-Wert von 118 ergab sich aus der ROC-Analyse als der Wert mit der besten Sensitivität (0,85) und Spezifität (0,70). Als Ereignis wurden lediglich die Todesfälle bezeichnet, die als „liver related death“ deklariert waren. Insgesamt verstarben nach sechs Monaten neun Patienten (7,6%) an einem „liver related death“. Davon hatten alle bei Einschluss einen LiMAx-Wert von $\leq 118 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. In der Analyse für zwölf Monate verstarben insgesamt 13 Patienten (11%) an einem „liver related death“. Hierunter lagen 85,0% (n=11) bei

Einschluss mit dem LiMAX-Wert $\leq 118 \mu\text{g/kg/h}$. Es zeigt sich, dass der LiMAX-Test zuverlässig als Faktor für die Überlebensprognose bei Patienten mit Lebererkrankung dienen kann.

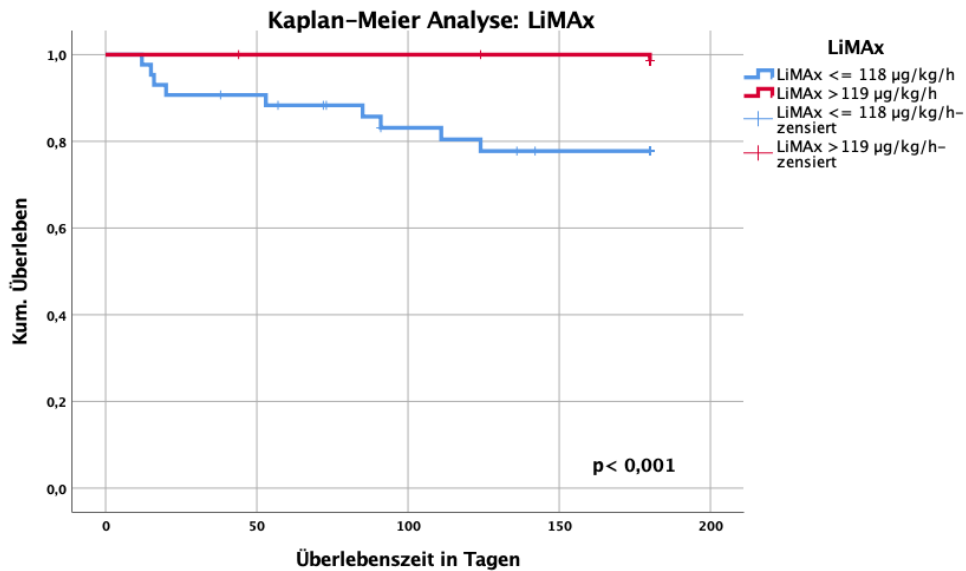


Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse des LiMAX und 6-Monats-Überleben

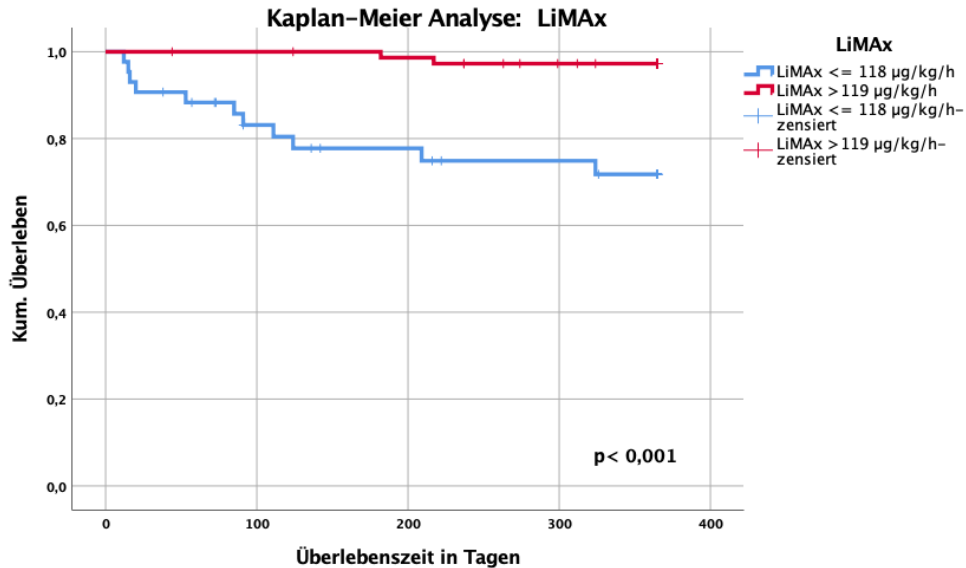


Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse des LiMAX und 12-Monats-Überleben

4.6.2.2 Kaplan-Meier Analyse des MELD-Scores

In der Analyse der Überlebenszeit in Bezug auf den MELD-Score wurden zwei verschiedenen cut-off-Werte verwendet, zum einen ein MELD-Score ≥ 15 und zum

anderen ein MELD-Score ≥ 19 . Diese Auswahl beruhte auf in der Literatur verwendeten cut-off-Werten (nach Perkins JD, erschienen in Liver Transplantation(54) sowie nach der UNOS Policy(34)). Für einen MELD-Score von < 15 hatte sich gezeigt, dass es für Patienten keinen Überlebensvorteil durch eine Transplantation gibt. Daher hat sich dieser cut-off-Wert als relevanter Faktor für die Listung auf einer Lebertransplantationsliste etabliert. Ab einem MELD-Score von 19 wird nach OPTN/UNOS Policy die Erhebung von Laborwertkontrollen deutlich intensiviert, was eine Aggravation der Krankheit mit Zunahme der Mortalität widerspiegelt. Statt alle drei Monate (wie bei einem MELD-Score zwischen 11 und 18) werden die Laborwerte alle 30 Tage kontrolliert. In den Überlebenszeitanalysen hinsichtlich des MELD-Scores wurde der Zeitraum von zwölf Monaten betrachtet. Für beide cut-off-Werte zeigten sich signifikante Ergebnisse.

Hinsichtlich des cut-off-Werts von 15 ergaben sich folgende Resultate: Von den insgesamt 107 Patienten wiesen 65,4% (n=70) einen MELD-Score von < 15 auf. Es verstarben innerhalb der zwölf Monate insgesamt zwölf Patienten (11,2%). Drei Verstorbene hatte einen MELD-Score < 15 , dies macht 25% der Verstorbenen insgesamt aus und 4,3% innerhalb der Gruppe mit einem MELD-Score < 15 . Die restlichen 75% (n=9) der Verstorbenen wiesen einen MELD-Score von ≥ 15 auf. Dies macht innerhalb der Gruppe 24,3% aus.

Betrachtet man die Analyse mit der Unterteilung in den MELD-Score ≥ 19 und < 19 zeigt sich Folgendes: Von den 107 Patienten hatten 82,2% (n=88) einen MELD-Score von < 19 . Sieben der insgesamt zwölf Verstorbenen waren in dieser Gruppe. Dies macht 58,3% der Verstorbenen aus und 8,0% innerhalb der MELD-Gruppe mit einem Score < 19 . Die restlichen fünf Verstorbenen wiesen einen MELD-Score von ≥ 19 auf. Dies sind 41,6% der insgesamt Verstorbenen und 26,3% der entsprechenden MELD-Gruppe. Insgesamt 1/3 (n=4) der Verstorbenen befand sich in dem Zwischenbereich mit einem MELD-Score zwischen 15 und 18.

Auch in der 6-Monats-Analyse ergaben sich hinsichtlich der beiden cut-off-Werte des MELD-Scores signifikante Ergebnisse (MELD mit cut-off-Wert 15: $p=0,003$, MELD mit cut-off-Wert 19: $p=0,022$).

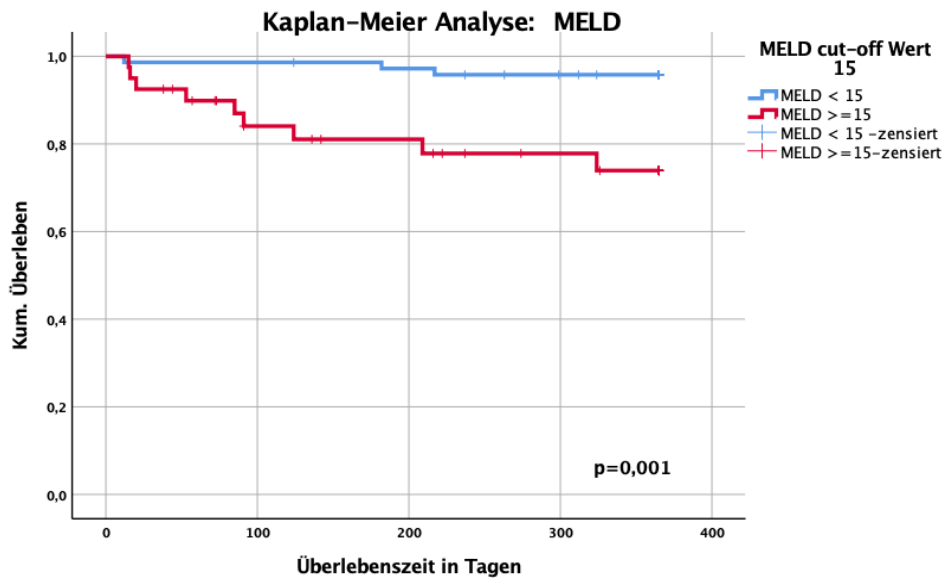


Abbildung 11: Kaplan-Meier Analyse des MELD-Scores (cut-off-Wert 15) und 12-Monats-Überleben

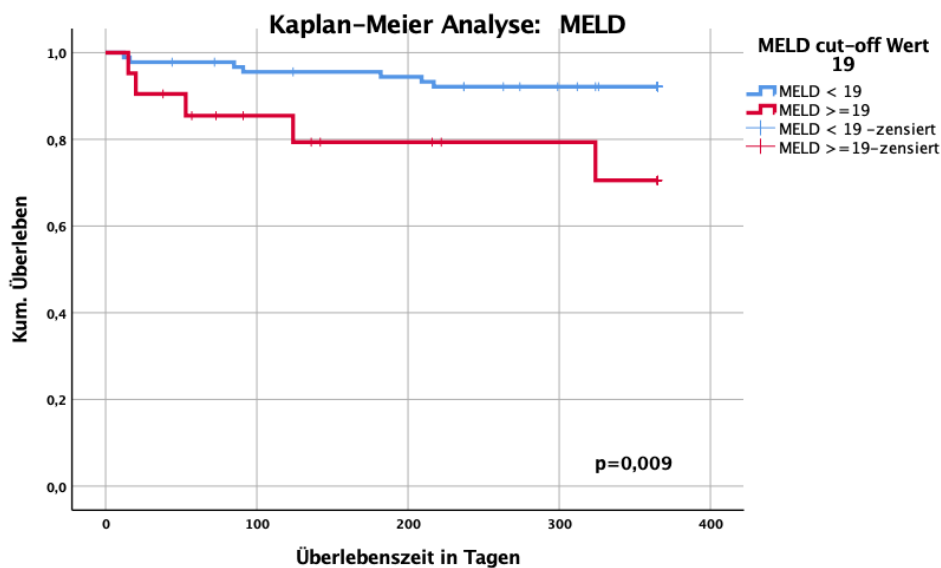


Abbildung 12: Kaplan-Meier Analyse des MELD-Scores (cut-off-Wert 19) und 12-Monats-Überleben

4.6.2.3 Kaplan-Meier Analyse des Child-Turcotte-Pugh-Scores

Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Überlebenszeit hinsichtlich der Child-Turcotte-Pugh-Gruppen A, B und C. Wie auch in der Analyse mit dem LiMax-Test sowie mit beiden MELD-cut-off-Werten zeigte sich auch hier ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Betrachtet man die Child-Turcotte-Pugh Gruppen A und B zusammen gegenüber der CTP-Gruppe C betrug der p-Wert $p=0,001$. Innerhalb der CTP-Gruppe A ($n=51$) verstarb kein Patient. Jeweils sechs Patienten verstarben in den CTP Gruppen B ($n=39$) und C ($n=20$), was in der Gruppe B 15,4% und in der Gruppe C 30% entsprach. In der 6-Monats-Analyse betrug der p-Wert $p=0,001$ für die Einteilung nach den einzelnen CTP-Gruppe A, B und C und $p=0,002$ für den cut-off-Wert CTP-Gruppe $<C$.

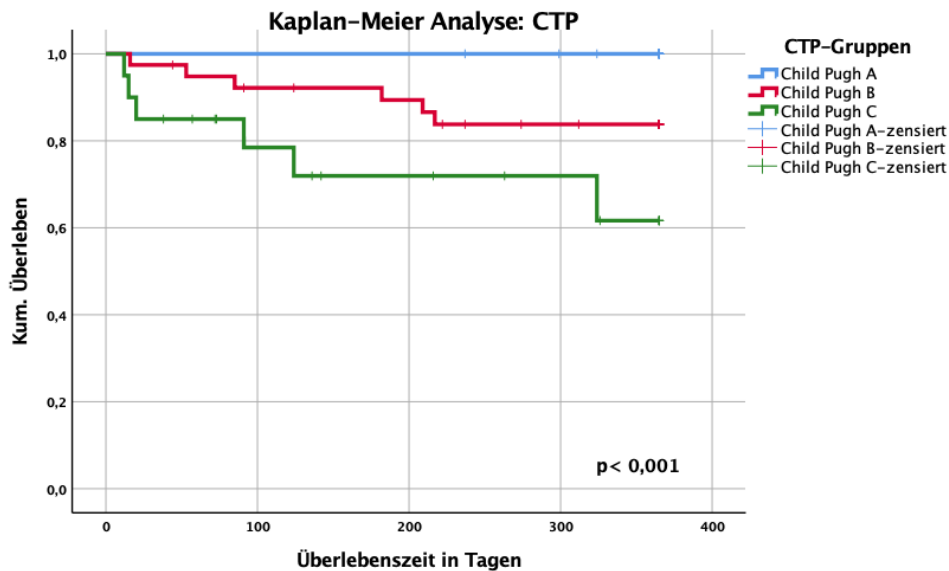


Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse der Child-Turcotte-Pugh-Gruppen und 12-Monats-Überleben

4.6.2.4 Kaplan-Meier Analyse des ICG-Tests

In der Kaplan-Meier Analyse für den ICG-Test mit einem cut-off-Wert von $\leq 7\%/min$ ergab sich ein signifikanter p-Wert von $p=0,001$. Von den insgesamt 13 verstorbenen Patienten innerhalb der zwölf Monate wiesen zehn Studienteilnehmer (76,9% aller Verstorbenen) einen ICG-Wert $\leq 7\%/min$ auf, lediglich ein Patient einen Wert $>7\%/min$ und bei zwei Patienten fehlte der ICG-Wert. In der 6-Monats-Analyse betrug der p-Wert $p=0,037$.

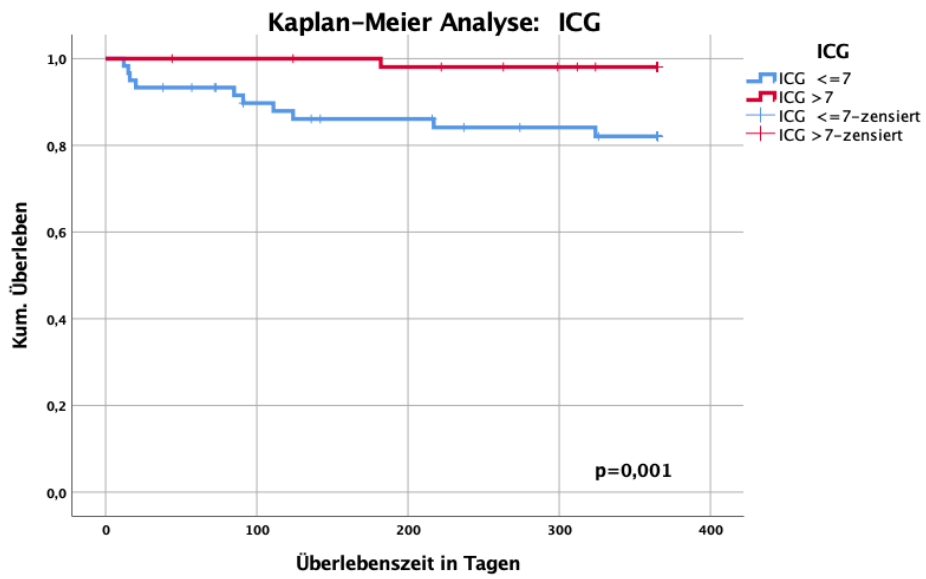


Abbildung 14: Kaplan-Meier Analyse des ICG-Tests und 12-Monats-Überleben

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Das Patientenkollektiv dieser prospektiven Studie bestand initial aus 137 Patienten mit Leberzirrhose, von denen nach Ausschluss von Patienten mit HCC und TIPS-Anlage sowie einer Studienteilnehmerin mit fehlenden Daten noch 118 für die endgültige Analysegruppe blieben. Zum Einschlusszeitpunkt wurden verschiedene Laborwerte bestimmt sowie der MELD- und der Child-Turcotte-Pugh-Score als laborparametrischer Ansatz zur Bestimmung des Schweregrads der Lebererkrankung. Außerdem wurden die beiden Leberfunktionstests LiMAx und Indocyaningrün-Test durchgeführt. Es erfolgte die Beobachtung über zwölf Monate. In dieser Zeit wurden Komplikationen der Leberzirrhose sowie Studienendpunkte (Tod und Lebertransplantation) erfasst. Ziel war es, die verschiedenen Scores und Tests hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft im Hinblick auf die verschiedenen Komplikationen der Leberzirrhose sowie das Versterben zu vergleichen und zu bewerten. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf dem LiMAx-Test sowie dem MELD-Score mit zwei verschiedenen cut-off-Werten, dem Child-Turcotte-Pugh-Score und dem ICG-Test. In den Überlebenszeitanalysen konnten sowohl der MELD- und CTP-Score als auch der LiMAx-Test und der ICG-Test signifikante Ergebnisse erzielen. Alle analysierten Scores und Tests zeigten zudem, dass sie bei Patienten mit noch solider Leberfunktion (MELD <19) gut als Marker für das Risiko, innerhalb von zwölf Monaten an einem „liver related death“ zu versterben, eingesetzt werden können. In der Subgruppenanalyse mit Patienten der CTP-Gruppe B konnte einzig der LiMAx-Test einen validen Prognosefaktor für das Auftreten einer Zirrhosekomplikation darstellen. Hinsichtlich des Gesamtkollektivs konnte der MELD-Score hingegen besser das Auftreten einer Aszitesdekompensation sowie das Auftreten einer Dekompensation der Lebererkrankung überhaupt abbilden. Im Hinblick auf ausgewählte Laborwerte und dem Eintreten eines „liver related death“ konnte der INR vor dem Albumin in der ROC-Analyse mit Berechnung der AUROC die höchste prognostische Güte eines einzelnen Laborwerts aufweisen.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Studiendesign

Studien dieser Größe gab es nach unserem aktuellen Kenntnisstand in Deutschland bisher nicht. Zu dem LiMAX-Test gibt es bereits eine Vielzahl an nationalen und internationalen Studien, jedoch wenige in diesem Ausmaß mit dieser Vielfalt an analysierten Parametern. Außerdem handelt es sich hier um eine longitudinale Studie mit mehreren Messzeitpunkten.

Aufgrund der Tatsache, dass die Auswertung der Daten von dem Rücklauf der Patientenfragebögen und somit von der Erreichbarkeit sowie Kooperation der Studienteilnehmer abhängig war, ergaben sich zu den unterschiedlichen Evaluierungszeitpunkten sehr unterschiedliche Anzahlen und in der Auswertung insgesamt teilweise niedrige Mengen einzelner eingetretener Ereignisse. Durch Zusammenfassen der Zeiträume halbjährlich wurde versucht, dadurch eine valide Aussagekraft der Daten zu erzielen.

Eine Schwachstelle ist sicherlich die Art der Evaluierung der Komplikationen im Verlauf. Dies erfolgte lediglich aufgrund der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen. Wenn möglich wurden die Angaben noch durch eventuell vorhandene Arztbriefe validiert. Insgesamt musste man sich jedoch auf die subjektiven Aussagen der Patienten verlassen. Ob man eine Transplantation oder eine Varizenblutung hatte, kann man wahrscheinlich noch adäquat beantworten. Die Frage nach Aszites oder einer hepatischen Enzephalopathie ist dabei schon schwieriger zu beantworten. In dieser Analyse wurde eine hepatische Enzephalopathie aus der Frage nach Verwirrtheit, Konzentrationsschwäche und Fatigue abgeleitet. Dies korreliert gut mit den Symptomen einer hepatischen Enzephalopathie in Stadium I nach den West-Haven Kriterien. In ähnlich aufgebauten Studien (34, 55), wie zum Beispiel in einer Studie über den Methacetin-Atemtest bei Patienten mit Leberzirrhose(34), wurde hingegen in keiner Weise aufgeklärt, wie die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie gestellt wurde. Um diesen kritischen Punkt in der Datenevaluierung, hier am Beispiel der Diagnose der hepatischen Enzephalopathie dargestellt, zu relativieren, sei gesagt, dass es insgesamt eine Herausforderung darstellt, vor allem eine geringgradige hepatische Enzephalopathie zu erkennen(56). Hierzu dienen verschiedene Tests. Goldstandard ist der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), der anhand einer Reihe von

„paper and pencil“-Tests schon Anzeichen einer leichten hepatischen Enzephalopathie detektieren kann(57). Außerdem gibt es mittlerweile eine App für Smartphones (EncephalApp), deren Ziel es ist, bereits leichte hepatische Enzephalopathien entdecken zu können(58). Für schwerere hepatischen Enzephalopathien, die klinisch relevant waren, wurde in dem hier analysierten Patientenkollektiv die Frage nach einem vorausgegangenem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer hepatischen Enzephalopathie gestellt.

5.2.2 Patientenkollektiv

5.2.2.1 Ausschluss der Patienten mit transjugulärem intrahepatischem portosystemischem Shunt

Patienten mit Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) wurden initial ausgeschlossen. Ein Grund dafür war, dass Patienten mit einer TIPS-Anlage meist bereits eine sehr fortgeschrittene Leberparenchymveränderung aufweisen. Außerdem wird durch eine TIPS-Anlage der hepatische Fluss verändert und das Auftreten von Komplikationen wie beispielsweise einer hepatischen Enzephalopathie begünstigt.(59) Dies wurde auch in dem hier dargestellten Patientenkollektiv repräsentiert. Der LiMax-Median der Patienten mit TIPS betrug 67,5 µg/kg/h (46,5-142,5) im Vergleich zu 162,5 µg/kg/h (100,8-269,8) bei den Patienten ohne TIPS und ohne HCC. Um das hier gewählte Patientenkollektiv nicht zu verzerren, wurden Patienten mit TIPS demnach ausgeschlossen. Es konnte jedoch bereits in anderen Studien gezeigt werden, dass sich der LiMax-Test bei Patienten nach TIPS-Anlage als Verlaufsparemeter zur Prädiktion von Komplikationen, die mit der Leberfunktion assoziiert sind (wie beispielsweise eine hepatische Enzephalopathie oder Leberversagen) eignet.(42)

5.2.2.2 Ausschluss der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

Auch wenn sich in dem hier dargestellten Studienkollektiv die Patienten ohne HCC nur wenig und statistisch nicht signifikant von den Patienten mit HCC abgrenzten, zeigten sich dennoch Tendenzen. Dass keine statistisch signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden konnten, liegt mitunter an der geringen Anzahl in der HCC-Gruppe (n=8). Deshalb lassen sich aus den einzelnen Trends auch keine allgemeinen Aussagen treffen. Einen deutlichen Unterschied sah man in der Ätiologie der Zirrhose.

Dieskorrelierte auch mit Daten aus anderen Studien. Außerdem schienen die Patienten mit HCC im Durchschnitt etwas älter zu sein und einen höheren medianen LiMax-Ausgangswert aufzuweisen. Beide Trends konnten auch Wong et al. beobachten, wobei sich deren Studie mit dem MELD-Score befasste.(60) Eine Besonderheit in der Patientengruppe mit hepatozellulärem Karzinom bestand wie erwähnt in der Ätiologie der Zirrhose. Während Alkohol mit 42,4% im Gesamtkollektiv die häufigste Ursache der Leberzirrhose darstellte, fiel bei Patienten mit HCC auf, dass hier eine virale Infektion mit HBV oder HCV häufigster Auslöser war. Hier standen 50% in der Gruppe mit den HCC-Patienten gegenüber 13,6% viraler Leberzirrhosen bei den Patienten ohne HCC. Diese Beobachtung, dass eine chronische Virusinfektion mit HBV oder HCV bei Patienten mit HCC die häufigste Ursache darstellt, gilt sowohl für Deutschland als auch weltweit.(61, 62) Außerdem gibt es weitere Argumente, die es erschweren, Patienten mit einem hepatozellulärem Karzinom mit Patienten ohne maligne Erkrankung zu vergleichen. Eine Anpassung der OPTN/ UNOS Policy für das Allokationssystem von Lebertransplantationen bei Patienten mit HCC sah für HCC-Patienten sogenannte MELD „exception points“ vor, die bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom anhand verschiedener Kriterien einen höheren MELD-Score vergaben, der sich automatisch alle drei Monate erhöhte.(63) Damit wollte man dem Risiko der schnellen Tumorprogression entgegenwirken. Es wird angenommen, dass die Gefahr der Ausbreitung der Krebserkrankung größer ist als das Risiko, während der Zeit auf der Transplantationswarteliste an Komplikationen der Zirrhose zu versterben. Außerdem stellt die Lebertransplantation auch eine valide onkologische Therapieoption beim HCC dar, da neben der zirrhotischen Leber auch der Tumor an sich entfernt wird.(64) Studien haben nach Einführung des modifizierten MELD-Scores aufgezeigt, dass HCC-Patienten dadurch scheinbar einen Vorteil gegenüber nicht-HCC-Patienten in Bezug auf Lebertransplantationen erlangten. Als Folge wurde ein modifizierter MELD-Score ins Leben gerufen, um den Umständen eines HCC-Patienten besser entsprechen zu können. Dieser HCC-MELD-Score beinhaltet neben dem MELD-Score außerdem das alpha-Fetoprotein sowie die Tumorgröße. Diese Größen fließen auch in die Allokationsrichtlinien der OPTN/ UNOS ein.(65) Die Suche nach einem optimalen Allokationssystem für Lebertransplantationen ist eine große Herausforderung und es wird in Zukunft sicherlich noch einige Modifizierungen und Anpassungen geben. Betrachtet man den Stellenwert des LiMax-Tests hinsichtlich des Managements von HCC-Patienten, konnte bereits gezeigt werden, dass die präoperative Leberfunktion,

bestimmt mit Hilfe des LiMAX-Tests, einen signifikanten Einflussfaktor auf das rezidivfreie Überleben nach kurativer Hepatektomie bei HCC-Patienten darzustellen scheint.(66)

5.2.3 Laborparametrische Scores und Leberfunktionstests

5.2.3.1 Child-Turcotte-Pugh-Score und MELD-Score

Der MELD- sowie der CTP- Score sind aktuell die zwei bedeutendsten Instrumente zur Bestimmung des Schweregrads und der Prognose einer Lebererkrankung. Je nach Studie wird der eine oder andere Score bevorzugt. In einer großen Metaanalyse über den Vergleich von MELD- und CTP-Score kam man zu dem Ergebnis, dass beide Scores in den meisten Fällen eine ähnliche prognostische Signifikanz aufwiesen. Jedoch konnte jeder der Scores für spezielle Untergruppen eigene Vorteile aufweisen, sodass noch zu erschließen bleibt, für welche Patienten welcher Score am besten geeignet ist.(67) Auch wenn beide Scores Limitationen aufweisen, sind sie dennoch zum aktuellen Zeitpunkt die zwei wichtigsten Parameter zur Einschätzung von Patienten mit Leberzirrhose. Zur Etablierung neuartiger Leberfunktionstests ist der Vergleich mit dem MELD- und CTP-Score demnach unumgänglich.

In der Einleitung wurde auf beide Scores bereits näher eingegangen, deswegen erfolgt hier nur noch eine kurze Ausführung. Eine der wesentlichen Limitationen des Child-Turcotte-Pugh-Scores ist die Subjektivität und Untersucherabhängigkeit bei zwei der fünf Kriterien. Dabei handelt es sich um Aszites und die hepatische Enzephalopathie.(67) Diese können zudem von medikamentöser Therapie wie beispielsweise mit Lactulose oder Diuretika weiter beeinflusst werden. Zuletzt ist das Fehlen einer Evaluation der Nierenbeteiligung zu nennen. Die Nierenfunktion gilt als verlässlicher prognostischer Marker bei Patienten mit Leberzirrhose.(68) Im MELD-Score wird dies mit Kreatinin als Parameter berücksichtigt. Allerdings ist Kreatinin unter anderem stark abhängig von der Muskelmasse, was bedeutet, dass Frauen häufig einen niedrigeren Kreatininwert haben.(69) Der MELD-Score wurde 2016 modifiziert und Serumnatrium als weiterer Parameter in den Score integriert. Hyponatriämie wurde mit höherer Mortalität nach Lebertransplantationen assoziiert. Außerdem korrelierte ein erniedrigter Serumnatriumspiegel auch mit einer erhöhten Sterberate bei Patienten auf der Lebertransplantationsliste.(70)

5.2.3.2 LiMAx-Test und Indocyaningrün-Test

Mit dem LiMAx-Test begann sich seit Anfang der Jahrtausendwende ein neuer Test zur Bestimmung der Leberfunktion zu etablieren. Wie beim bekannten ¹³C-Methacetin Atemtest wurde auch hier das Methacetin als Substrat ausgewählt. Der wichtige Unterschied besteht jedoch in der Applikationsart. Während beim Methacetin-Atemtest das Substrat oral verabreicht wird und somit der individuellen gastrointestinalen Absorption unterliegt, wird beim LiMAx-Test das Methacetin intravenös zugeführt. Somit umgeht man den Einfluss durch orale Resorption komplett und es verbleibt die Demethylierung des ¹³C-Methacetin durch das CYP1A2-Enzym des Cytochrom P450-Systems in der Leber und die Ausatmung des ¹³CO₂ über die Atemluft. Aus der biochemischen Physiologie des LiMAx-Tests kann man bereits ableiten, dass hier die reale Leberfunktion gemessen wird. Das bekannte Problem der Verfälschung von Ergebnissen durch Medikamenteneinnahme wurde von Stockmann als „insgesamt gering, im Einzelfall relevant“(47) eingeschätzt.

Indocyaningrün wurde schon seit Jahrzehnten als Testsubstrat verwendet und ist daher gut erforscht. Die Limitationen des Indocyaningrün-Tests wurden in der Literatur ausführlich beschrieben. Allgemein ist die Elimination des Indocyaningrüns abhängig vom Blutfluss in der Leber, der Leberfunktion und der Exkretion. Dabei ist es nicht möglich, von einer erniedrigten ICG-PDR auf die jeweilige Ursache zu schließen.(71) Besonders relevant für das hier vorhandene Patientenkollektiv ist der Einfluss auf die ICG-PDR durch eine Hyperbilirubinämie zum Beispiel im Rahmen einer Cholestase. Es kommt zu einer Konkurrenzsituation an den Transportern, die sowohl Bilirubin und Gallensäure als auch das ICG transportieren. Da ICG als schwächerer Bindungspartner gilt, ist die Plasmaverschwinderate des ICG bei Patienten mit erhöhten Cholestaseparametern eingeschränkt.(72)

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Baseline Charakteristika und Ätiologie

Das Patientenkollektiv zeigte insgesamt ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, der BMI lag mit 28,0 kg/m² (23,9-31,3) im übergewichtigen Bereich und es fielen bei Einschluss unter anderem erhöhte Werte für die Gamma-Glutamyltransferase sowie das Gesamtbilirubin auf. Hinsichtlich der Ätiologie stellte die alkoholische Genese mit

42,4% die häufigste Ursache der Leberzirrhose dar, weit vor der viralen (13,6%) und der cholestatischen (11,8%). Innerhalb der viralen Gruppe war die Hepatitis-C Infektion mit 11,8% weitaus häufiger vertreten als eine Hepatitis-B Infektion. Vergleicht man dieses Kollektiv mit anderen Studien, zeigte sich, dass die Patientengruppen der verschiedenen Studien im Hinblick auf die Ätiologie der Leberzirrhose doch sehr heterogen waren. In einer Studie aus den USA, die den Methacetin-Atemtest bei Patienten mit Leberzirrhose untersuchte, die entweder für die Transplantationslistung evaluiert wurden oder bereits gelistet waren, war die häufigste Ätiologie der Zirrhose eine Hepatitis-C Infektion (45,5%), erst danach folgten Alkohol (13,3%) und eine NASH (10,3%). Was die Geschlechteraufteilung und den BMI betraf, zeigte sich eine Übereinstimmung mit unserem Patientenkollektiv. (34) Wiegand et al. berichten davon, dass 44% der Leberzirrhosen durch alkoholische Lebererkrankungen, 20% durch eine Kombination aus Alkohol und Hepatitis C-Infektion sowie 19% durch Hepatitis-B- und 12% durch Hepatitis-C-Infektionen bedingt seien.(73) Der in unserem Patientenkollektiv eher geringe Anteil an Patienten mit viraler Leberzirrhose (13,6%) lässt sich womöglich dadurch erklären, dass Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom von der Studie ausgeschlossen wurden. In der Patientengruppe mit HCC bildete die virale Genese die Hauptursache der Leberzirrhose. Chronische Virushepatitiden gelten als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines HCC, weltweit gesehen stellt die Hepatitis-B-Infektion die Hauptursache eines HCC dar.(74) Da diese Patienten für unsere Studie im Vorhinein ausgeschlossen wurden, ist es wahrscheinlich, dass dadurch der Anteil an viralen Leberzirrhosen vergleichsweise gering erscheint. Letztendlich wurde die Zirrhosegenese bei Studieneinschluss primär anamnestisch evaluiert. In Berlin ist der Alkoholismus prominent, sodass es zu einer möglichen Unterrepräsentation der Patienten mit einer Leberzirrhose aufgrund eines NAFLD zugunsten der äthyltoxischen Genese gekommen sein könnte.

Betrachtet man den MELD-Score, zeigte sich folgende Verteilung: 61,0% der Patienten hatten bei Einschluss einen MELD-Score ≤ 14 , 16,1% einen MELD-Score zwischen 15-18 und 22,9% einen MELD-Score ≥ 19 . Dementsprechend hatten 39,0% einen MELD-Score ≥ 15 . Im Vergleich dazu unterschied sich die Verteilung in der Studie von Stravitz et al. hinsichtlich des Schweregrads. Hier hatten zwar auch 38,8% der Studienteilnehmer einen MELD-Score ≥ 15 , jedoch lediglich 13,9% einen MELD-Score ≥ 19 (34). Bei Stravitz et al. war die Anzahl der Patienten mit einem MELD-Score

zwischen 15 und 18 demnach vergleichsweise größer und das Kollektiv beinhaltete somit weniger schwer Erkrankte (MELD \geq 19) als unser Studienkollektiv.

In unserem Kollektiv verteilten sich die Child-Turcotte-Pugh-Gruppen wie folgt: 46,4% waren der CTP-Gruppe A zuzuordnen, 35,5% der Gruppe B und 18,2% der Gruppe C. In einer Studie aus dem Jahr 2017 mit 123 Studienteilnehmern zum 13C-Methacetin Atemtest waren 47,2% der Patienten der CTP-Gruppe A zugehörig, 40,7% der Gruppe B und 12,2% der Gruppe C (37). Wie auch schon beim MELD-Score zeigte sich hier, dass die Anzahl der leichter Erkrankten (CTP-Gruppe A) übereinstimmte. Die Aufteilung in die CTP-Gruppen B und C divergierte jedoch, sodass auch hier unser Kollektiv eine höhere Anzahl an schwer erkrankten Patienten (CTP-Gruppe C) aufwies als das Vergleichskollektiv.

5.3.2 Ergebnisse der laborparametrischen Scores und Funktionstests

Im Hinblick auf den Patientenstatus nach zwölf Monaten und den Vergleich der Einschlusswerte der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten zeigten sich signifikante Unterschiede für den MELD- und CTP-Score sowie den LiMax- und ICG-Test. Außerdem unterschieden sich auch einige Laborparameter statistisch signifikant, darunter der INR und das Kreatinin. Für alle evaluierten Tests und Scores zeigte sich eine deutliche Korrelation untereinander (jeweils $p < 0,001$). Nach zwölf Monaten waren 18 Patienten (15,3%) verstorben, davon 13 (11,0% des Gesamtkollektivs und 72,2% der verstorbenen Patienten) an einem „liver related death“. 72,7% der Studienteilnehmer entwickelten im Beobachtungszeitraum mindestens eine Komplikationsform der Zirrhose, der höchste Prozentsatz fiel dabei auf die hepatische Enzephalopathie (68,2%). Dies könnte jedoch auch an der eher niedrigschwelligen Interpretation der Diagnosestellung der HE liegen, mit der sich bereits kritisch auseinandergesetzt wurde. Am zweithäufigsten entwickelte sich ein Aszites im Verlauf (31,8%). In der Studie von Stravitz et al. entwickelten insgesamt deutlicher weniger Patienten Komplikationen.(34) Innerhalb eines Jahres stand in diesem Studienkollektiv die Entwicklung eines Aszites mit 15,2% an der Spitze, gefolgt von der hepatischen Enzephalopathie (13,9%). Rund 1/3 der Studienteilnehmer entwickelten mindestens eine Zirrhose-assoziierte Komplikation. Ein großer Unterschied in dieser Studie war die Form der Evaluation der Follow-ups. Während die Follow-ups in unserem Studienkollektiv via Fragebogen durchgeführt wurden, wurden die Patienten bei Stravitz

et al. in regelmäßigen Intervallen klinisch gesehen, die Anamnese und aktuelle Medikationsliste wurden erfragt sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Dadurch konnte mit Sicherheit eine valide Aussage zu den jeweils entstandenen Komplikationen erreicht werden. In einer anderen Studie mit 227 Patienten mit Leberzirrhose entwickelten 142 (63%) innerhalb von 15 ± 8 Monaten eine bis maximal fünf Episoden einer Zirrhosekomplikation.⁽⁷⁵⁾ In dieser Studie umfassten die definierten Komplikationen neben einer spontan bakteriellen Peritonitis, einer Enzephalopathie, einem hepatorenalem Syndrom und einer Ösophagusvarizenblutung auch eine Erhöhung des Child-Turcotte-Pugh Scores um mindestens zwei Punkte.

In den Cox-Regressionsanalysen zeigten sich in der 6-Monatsanalyse lediglich signifikante Ergebnisse für die Variable „liver related death“, wobei der ICG-Test als einziger der analysierten Tests bzw. Scores hier keine Signifikanz erreichte. In der 12-Monatsanalyse ergaben sich vorwiegend signifikante Ergebnisse für den MELD-Score mit dem cut-off Wert 19 und den Child-Turcotte-Pugh Score mit dem cut-off-Wert CTP-Gruppe < C. Dabei handelte es sich bei dem MELD-Score um die Aszitesdekompensation und die Vorhersage irgendeiner Komplikation der Leberzirrhose. Der CTP-Score konnte für die Variablen hepatische Enzephalopathie und Varizendekompensation signifikante Ergebnisse erreichen. Die hepatische Enzephalopathie ist als Parameter im CTP-Score enthalten, sodass dies als logische Folge erscheint. Dahingegen fällt auf, dass sich für den Aszites, welcher auch ein Bestandteil des CTP-Scores ist, keine statistisch signifikanten Werte in dieser Analyse ergaben. Bezüglich des „liver related death“ erzielte neben den beiden MELD-Gruppen auch der LiMAX und der CTP-Score einen signifikanten Wert. Wie auch schon in der 6-Monats-Analyse konnte hier alleinig der ICG-Test mit $p=0,281$ nicht überzeugen.

Die Bewertung der prognostischen Güte erfolgte mit Hilfe der AUROC und erbrachte für alle verwendeten Scores und Funktionstests hinsichtlich des „liver related death“ sowohl in der 6- als auch in der 12-Monatsanalyse valide Ergebnisse. Dabei stand der Child-Turcotte-Pugh-Score an der Spitze, gefolgt vom MELD-Score, dem LiMAX und am Ende dem ICG-Test. Hinsichtlich der Laborparameter erreichten lediglich der INR und das Albumin Werte $> 0,7$, Bilirubin, Natrium und Kreatinin erzielten Werte zwischen 0,60 und 0,67. Im Hinblick auf die einzelnen klinischen Komplikationen der Leberzirrhose konnten mittels der AUROC keine relevanten Ergebnisse analysiert werden.

Im Vergleich der Scores und Funktionstests bezüglich des Auftretens einzelner Komplikationen der Zirrhose fiel auf, dass im Gesamtkollektiv der MELD-Score mit einem cut-off-Wert von 19 die besten Ergebnisse erzielen konnte und einen validen Prognosefaktor sowohl für Aszites in Kombination mit einer spontan bakteriellen Peritonitis oder Parazentese als auch für das Auftreten irgendeiner Zirrhosekomplikation darstellte. Weder der MELD-Score mit einem cut-off-Wert von 15 noch der LiMAx- oder ICG-Test konnten hier ähnlich signifikante Resultate erzielen. Lediglich der Child-Turcotte-Pugh-Score konnte für die hepatische Enzephalopathie und die Varizendekompensation signifikante p-Werte erreichen, die Hazards ratios waren hier jedoch deutlich niedriger als beim MELD-Score und dessen signifikanten Parametern. In den Überlebenszeitanalysen konnten alle analysierten Variablen (MELD-Score mit cut-off-Wert 15 und 19, LiMAx-Test und CTP-Score) in ihrer Aussagekraft überzeugen.

Betrachtet man jeweils die Subgruppen mit Patienten aus der CTP Gruppe B bzw. einem MELD-Score <19, zeigte der LiMAx-Test neben dem MELD- und CTP-Score sowie dem ICG-Test für verschiedene Parameter signifikante Ergebnisse auf. Zum einen konnten sich der LiMAx-Test sowie auch der CTP-Score und ICG-Test als prognostischer Marker für einen „liver related death“ in der Gruppe mit einem MELD-Score <19 bewähren. Hinsichtlich der Aszitesdekompensation war der LiMAx-Test jedoch dem CTP-Score und dem ICG-Test unterlegen. Zum anderen konnte alleinig der LiMAx-Test bei Patienten aus der CTP Gruppe B das Auftreten einer Zirrhosekomplikation prognostizieren. In dieser Subgruppe konnte sonst lediglich der ICG-Test einen signifikanten Wert für die Variable „liver related death“ erzielen. Die Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass der LiMAx-Test möglicherweise dafür geeignet ist, um in Subgruppen den Schweregrad der Erkrankung bzw. das Risiko, an einem „liver related death“ zu versterben, weiter zu differenzieren.

5.4 Vergleich mit anderen Studien und Ausblick in die Zukunft

Auch wenn in der hier entstandenen Arbeit der LiMAx-Test nur begrenzt signifikante Ergebnisse liefern konnte, wurde in zahlreichen anderen Studien bereits mehrfach von den Erfolgen und Vorteilen des LiMAx-Tests gegenüber anderen Leberfunktionstests sowie laborparametrischen Scores berichtet. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass sich der LiMAx-Test nicht nur zur akkuraten Bestimmung der Leberfunktion,

sondern auch als prognostischer Marker bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sehr gut eignet.(76) Auch in spezifischeren medizinischen Fragestellungen konnte der LiMAx-Test überzeugen. Es stellte sich heraus, dass der LiMAx-Test die Diagnostik und somit auch die Therapieoptionen bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen verbesserte, indem die präoperative Leberfunktion nach Chemotherapie bestimmt wurde.(41) Als weiteres Beispiel ist zu nennen, dass die Einführung des LiMAx-Tests in das präoperative Management die Rate für postoperatives Leberversagen sowie postoperative Sterblichkeit in Zusammenhang mit Leberversagen senken konnte.(43)

Der LiMAx als Test zur Bestimmung der Leberfunktion bezog bisher die Nierenfunktion nicht mit ein. Da diese jedoch ein wichtiger Parameter in der Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose ist, wurde ein modifizierter LiMAx mit Berücksichtigung des Serumkreatinins entwickelt, der sogenannte CreLiMAx Score.(40)

Die Kombination aus einem etablierten Score oder Funktionstest und einem einzelnen validen Laborwert oder einem weiteren Test ist ein gängiges Vorgehen zur Optimierung der Diagnostik, der Therapie und somit des Outcomes der Patienten. So wurde der MELD-Score durch einen weiteren Laborwert zum MELD-Natrium-Score ergänzt.(70) Im Jahr 2010 wurde von Zipprich et al. erstmals die Kombination aus MELD-Score und Indocyaningrün-Test evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine Kombination der beiden Instrumente die Prognosegenauigkeit bei Patienten mit einer mittelschweren bis fortgeschrittenen Zirrhose verbesserte.(77) Der MELD-ICG konnte signifikante Ergebnisse bei Patienten mit einem MELD-Score zwischen 10 und 30 erzielen. Diese Spannbreite repräsentiert ein sehr heterogenes Kollektiv, in dem es bisher schwer war, innerhalb der Gruppe die Kränkeren zu erfassen und adäquat zu betreuen. Außerdem trifft es auch in den für die Transplantationsallokation relevanten MELD-Score-Bereich. Für den MELD-ICG-Score konnte bereits in weiteren Studien gezeigt werden, dass er sowohl die Sterblichkeit in der postoperativen Frühphase bei Patienten nach Lebertransplantation(78) prognostizieren kann, als auch eine frühe Transplantatdysfunktion (EAD)(79). Abgesehen davon konnten keine weiteren Ergebnisse recherchiert werden, sodass es scheint, als habe sich der MELD-ICG nicht in größerem Rahmen durchsetzen und beweisen können.

In dieser Analyse stellte der LiMAx-Test in einzelnen Subgruppe (Child-Turcotte-Pugh Gruppe B und MELD <19) für verschiedene Parameter einen signifikanten Prognosefaktor dar. Im Vergleich zum Indocyaningrün-Test wies der LiMAx eine höhere

prognostische Güte auf, die anhand der AUROC bestimmt wurde. In zukünftigen Studien könnte es daher von Interesse sein, auch eine Kombination aus dem LiMAX-Test und dem MELD-Score im Hinblick auf die kombinierte Aussagekraft zu untersuchen. Des Weiteren eignen sich womöglich einzelne Laborparameter, wie es beispielsweise mit dem CreLiMAX und Kreatinin bereits getestet wurde, um den schon aussagekräftigen und prognostisch starken Leberfunktionstest mit einem laborparametrischen Element zu verbinden. Welche Laborwerte dafür in Frage kommen, kann anhand von statistischen Analysen getestet werden. In der hier vorliegenden Arbeit wiesen unter den evaluierten Parametern der INR (AUROC [0,74 (95% CI 0,60-0,88)] $p=0,005$) und das Albumin (AUROC [0,72 (95% CI 0,57-0,88)] $p=0,009$) die höchste prognostische Güte anhand der berechneten AUROC auf. Das Kreatinin unterschied sich außerdem signifikant ($p= 0,015$) bei den Patienten, die nach zwölf Monaten verstorben waren, im Vergleich zu den nicht verstorbenen Patienten. In einer anderen Studie zeigte sich zum Beispiel das Bilirubin als valider Parameter(80). Ein weiterer Faktor, der bedeutend für die Prognose der Leberzirrhose ist, ist die Messung des Pfortaderdrucks anhand des „hepatic venous pressure gradient“ (HVPG). Es gibt bereits Studien, in denen sich der HVPG als valider Prognosewert für das Überleben sowie für die Wahrscheinlichkeit einer Dekompensation bei Patienten mit Leberzirrhose erwies(81). Es könnte auch ein interessanter Ansatz für zukünftige Studien sein, den HVPG in Verbindung mit dem LiMAX-Test zu evaluieren.

Auch wenn der LiMAX-Test bereits eine Vielzahl an validen Analysedaten geliefert hat, fehlen noch weitere Studienergebnisse sowie Resultate aus der ersten Modifikation des LiMAX-Tests im Rahmen des CreLiMAX. Darüber hinaus bietet der LiMAX als eigenständiger Leberfunktionstest und valider Prognoseparameter für das Überleben und das Auftreten von Zirrhose-assoziierten Komplikationen viele weitere Ansatzpunkte für zukünftige Analysen. Beispielsweise steht die Evaluation des LiMAX-Tests in Kombination mit ausgewählten Laborwerten oder Scores mit dem Ziel der stetigen Optimierung der Versorgung von Patienten mit Leberzirrhose noch am Anfang.

6 Literaturverzeichnis

1. Klinke R, Baumann R. Physiologie. Physiologie der Leber. 6. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
2. van Gulik TM, van Gulik MM, Koning HH. [Prometheus and liver regeneration: the dissection of a myth]. Ned Tijdschr Geneesk. 2018;162.
3. Power C, Rasko JE. Whither prometheus' liver? Greek myth and the science of regeneration. Ann Intern Med. 2008;149(6):421-426.
4. Kalra A, Tuma F. Physiology, Liver. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2019.
5. Schmidt HHJ. Aufbau und Funktion der Leber. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. Harrisons Innere Medizin. 19. Auflage ed: ABW Verlag; 2016.
6. Kirsch J. Form, Abschnitte und Lage der Leber. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G, editors. Duale Reihe Anatomie. 4., aktualisierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2017.
7. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Innere Organe ; 118 Tabellen: Thieme; 2009.
8. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. Surg Clin North Am. 2010;90(4):643-653.
9. Braun F, Becker T, Bröring DC, Heller M. Anatomie der Leber. In: Henne-Bruns D, editor. Duale Reihe Chirurgie. 4., aktualisierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2012.
10. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Leber. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, editors. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
11. Harrison TR, Zeitz M. Harrisons Gastroenterologie und Hepatologie: ABW, Wissenschaftsverlag; 2011.
12. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet. 2008;371(9615):838-851.
13. Herold G. Innere Medizin 2017. Berlin, Boston: Berlin, Boston: De Gruyter; 2017.
14. Statistisches Bundesamt (Accessed September 1, 2020) DESTATIS - Statistisches Bundesamt. Available at: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=previous&levelindex=4&levelid=1573472352584&levelid=1573472256079&step=3> [
15. WHO World Health Organization (Accessed November 11, 2019) Available at: [https://www.who.int/uat-portal/data/indicators/indicator-details/GHO/liver-cirrhosis-age-standardized-death-rates-\(15-\)-per-100-000-population](https://www.who.int/uat-portal/data/indicators/indicator-details/GHO/liver-cirrhosis-age-standardized-death-rates-(15-)-per-100-000-population) [
16. Weiss J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. Deutsches Ärzteblatt International. 2014;111(26):447-452.

17. Kumar A, Sharma P, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol.* 2008;27(2):74-80.
18. Kang W, Kim SU, Ahn SH. Non-invasive prediction of forthcoming cirrhosis-related complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2613-2623.
19. Hilzenrat N, Sherker AH. Esophageal varices: pathophysiology, approach, and clinical dilemmas. *Int J Hepatol.* 2012;2012:795063.
20. Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2013;110(8):126-132, I.
21. Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, Rössle M, Schepke M. S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *Z Gastroenterol.* 2011;49(06):749-779.
22. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *Journal of Hepatology.* 2003;38:69-89.
23. Häussinger D, Wettstein M, Kudlek C. Spontan bakterielle Peritonitis: Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2000;97(42):2789-.
24. Fernandez J, Bauer TM, Navasa M, Rodes J. Diagnosis, treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14(6):975-990.
25. Wolf G, Schrenck Tv. Das hepatorenale Syndrom: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2000;97(43):2858-.
26. Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2012;109(10):180-187.
27. Cordoba J, Minguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):70-80.
28. Schmidt H. Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2007;104(34-35):2324-.
29. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1079-1089.
30. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001;7(7):567-580.
31. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-649.
32. Kaplan DE, Dai F, Skanderson M, Aytaman A, Baytarian M, D'Addeo K, Fox R, Hunt K, Knott A, Mehta R, Pedrosa M, Pocha C, Valderrama A, Taddei T. Recalibrating the Child-Turcotte-Pugh Score to Improve Prediction of Transplant-Free Survival in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(11):3309-3320.
33. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805.

34. Stravitz RT, Reuben A, Mizrahi M, Lalazar G, Brown K, Gordon SC, Ilan Y, Sanyal A. Use of the methacetin breath test to classify the risk of cirrhotic complications and mortality in patients evaluated/listed for liver transplantation. *J Hepatol.* 2015;63(6):1345-1351.
35. Manka P, Bechmann LP, Tacke F, Sowa JP, Schlattjan M, Kalsch J, Jochum C, Paul A, Saner FH, Trautwein C, Gerken G, Canbay A. Serum sodium based modification of the MELD does not improve prediction of outcome in acute liver failure. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:58.
36. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford).* 2010;12(2):139-146.
37. Moran S, Mina A, Duque X, Ortiz-Olvera N, Rodriguez-Leal G, Alfredo Sierra-Ramírez J, Medina-Santillán R, Mera RM, Uribe M. The utility of the¹³C-methacetin breath test in predicting the long-term survival of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Breath Research.* 2017;11(3):036011.
38. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M. Reliable assessment of liver function using LiMAx. *J Surg Res.* 2015;193(1):184-189.
39. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg.* 2009;250(1):119-125.
40. Jara M, Dziodzio T, Malinowski M, Luttgert K, Nikolov R, Ritschl PV, Ollinger R, Pratschke J, Stockmann M. Prospective Assessment of Liver Function by an Enzymatic Liver Function Test to Estimate Short-Term Survival in Patients with Liver Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(2):576-584.
41. Lock JF, Westphal T, Rubin T, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Bednarsch J, Stockmann M. LiMAx Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology.* 2017;24(9):2447-2455.
42. Reichert MC, Schulz A, Massmann A, Buecker A, Glanemann M, Lammert F, Malinowski M. Predictive Power of Liver Maximum Function Capacity Test in Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Patients: A Pilot Study. *Digestive Diseases.* 2019.
43. Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, Pratschke J, Stockmann M. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB.* 2015;17(7):651-658.
44. De Gasperi A, Mazza E, Prospero M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol.* 2016;8(7):355-367.
45. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Cecinato P, Turco L, Calvanese C, Simoni P, Guardigli M, Arena R, Cucchetti A, Colecchia A, Festi D, Golfieri R, Mazzella G. Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal

- hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 2014;59(2):643-650.
46. Cooke AR, Harrison DD, Skyring AP. Use of indocyanine green as a test of liver function. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1963;8(3):244-250.
 47. Stockmann, M. (Accessed November 12, 2019) Habilitationsschrift: Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test). In: Freie Universität Berlin. Available at: https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/11367/Habil_Stockmann_20g_final_o.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 48. Humedics. (Accessed August 15, 2020) Available at: <https://www.humedics.eu/de>.
 49. Jara, M. (Accessed August 15, 2020) Habilitationsschrift: Untersuchung leberfunktionsorientierter Behandlungsstrategien in der onkologischen Leberchirurgie und Transplantationsmedizin. In: Freie Universität Berlin. Available at: https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/26007/Habilitationsschrift_M.Jara.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 50. Wiest R, Schölmerich J. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik und Therapie des Aszites. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2006;103(28-29):1972-1981.
 51. UNOS. (Accessed November 12, 2019) In: United Network for Organ Sharing. Available at: https://www.unos.org/wp-content/uploads/unos/MELD_PELD_Calculator_Documentation.pdf
 52. Roth JA, Chrobak C, Schädelin S, Hug BL. MELD score as a predictor of mortality, length of hospital stay, and disease burden: A single-center retrospective study in 39,323 inpatients. *Medicine*. 2017;96(24):e7155-e7155.
 53. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006;55(suppl 6):vi1-vi12.
 54. Perkins JD, Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix OK, Carithers RL, Jr., Reyes JD. Should liver transplantation in patients with model for end-stage liver disease scores ≤ 14 be avoided? A decision analysis approach. *Liver Transpl*. 2009;15(2):242-254.
 55. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, Sauerbruch T. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1167-1174.
 56. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2048-2061.
 57. Nabi E, Bajaj JS. Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Current gastroenterology reports*. 2014;16(1):362-362.
 58. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M, Matherly S, Luketic V, Stravitz RT, Fuchs M, Thacker LR, Gilles H, White MB, Unser A, Hovermale J, Gavis E, Noble NA, Wade JB. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(10):1828-1835.e1821.

59. Malinowski M, Reichert M, Maßmann A, Igel S, Glanemann M, Lammert F. Signifikanter Abfall der Leberfunktion im LiMAx-Test nach transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPS)2017.
60. Wong SN, Reddy KR, Keeffe EB, Han S-H, Gaglio PJ, Perrillo RP, Tran TT, Pruett TL, Lok ASF. Comparison of clinical outcomes in chronic hepatitis B liver transplant candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*. 2007;13(3):334-342.
61. Van Thiel DH, Ramadori G. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2011;42(4):191-194.
62. Greten TF, Wedemeyer H, Manns MP. Prävention Virus-assoziiertes Karzinomentsstehung: Am Beispiel des hepatozellulären Karzinoms. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2006;103(26):1817-.
63. Bhat M, Ghali P, Dupont B, Hilzenrat R, Tazari M, Roy A, Chaudhury P, Alvarez F, Carrier M, Bilodeau M. Proposal of a novel MELD exception point system for hepatocellular carcinoma based on tumor characteristics and dynamics. *Journal of Hepatology*. 2017;66(2):374-381.
64. Guerrini GP, Pinelli D, Marini E, Corno V, Guizzetti M, Zambelli M, Aluffi A, Lincini L, Fagioli S, Lucianetti A, Colledan M. Value of HCC-MELD Score in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation. *Progress in Transplantation*. 2017;28(1):63-69.
65. Pillai A, Couri T, Charlton M. Liver Allocation Policies in the USA: Past, Present, and the Future. *Dig Dis Sci*. 2019;64(4):985-992.
66. Blüthner E, Bednarsch J, Malinowski M, Binder P, Pratschke J, Stockmann M, Kaffarnik M. Dynamic liver function is an independent predictor of recurrence-free survival after curative liver resection for HCC - A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*. 2019;71:56-65.
67. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*. 2016;95(8):e2877.
68. Gotthardt D, Weiss KH, Baumgartner M, Zahn A, Stremmel W, Schmidt J, Bruckner T, Sauer P. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:72.
69. Yoo JJ, Kim SG, Kim YS, Lee B, Lee MH, Jeong SW, Jang JY, Lee SH, Kim HS, Kim YD, Cheon GJ. Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. *J Hepatol*. 2019;70(5):847-854.
70. Godfrey EL, Kueht ML, Rana A, Awad S. MELD-Na (the new MELD) and perioperative outcomes in emergency surgery. *Am J Surg*. 2018;216(3):407-413.
71. Sakka SG. Assessment of liver perfusion and function by indocyanine green in the perioperative setting and in critically ill patients. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(5):787-796.
72. de Graaf W, Hausler S, Heger M, van Ginhoven TM, van Cappellen G, Bennink RJ, Kullak-Ublick GA, Hesselmann R, van Gulik TM, Stieger B. Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. *J Hepatol*. 2011;54(4):738-745.

73. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(6):85-91.
74. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450-1462.
75. Huo TI, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Occurrence of cirrhosis-related complications is a time-dependent prognostic predictor independent of baseline model for end-stage liver disease score. *Liver Int*. 2006;26(1):55-61.
76. Buechter M, Kersting S, Gerken G, Kahraman A. Enzymatic liver function measured by LiMAx - a reliable diagnostic and prognostic tool in chronic liver disease. *Scientific reports*. 2019;9(1):13577.
77. Zipprich A, Kuss O, Rogowski S, Kleber G, Lotterer E, Seufferlein T, Fleig WE, Dollinger MM. Incorporating indocyanin green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut*. 2010;59(7):963-968.
78. Klinzing S, Brandi G, Stehberger PA, Raptis DA, Bechir M. The combination of MELD score and ICG liver testing predicts length of stay in the ICU and hospital mortality in liver transplant recipients. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:103.
79. Yunhua T, Weiqiang J, Maogen C, Sai Y, Zhiheng Z, Dongping W, Zhiyong G, Xiaoshun H. The combination of indocyanine green clearance test and model for end-stage liver disease score predicts early graft outcome after liver transplantation. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(3):471-479.
80. Jara M, Malinowski M, Luttgert 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. *Transpl Int*. 2015;28(1):52-58.
81. Ripoll C, Banares R, Rincon D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M, Clemente G, Nunez O, Matilla A, Molinero LM. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005;42(4):793-801.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antonia Rothkäppel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auftreten von leberfunktionsassoziierten Komplikationen und Versterben von 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

8 Anteilserklärung an Publikationen

Antonia Rothkäppel hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1:

Tomasz Dziodzio, Robert Öllinger, Wenzel Schöning, Antonia Rothkäppel, Radoslav Nikolov, Andrzej Juraszek, Paul V. Ritschl, Martin Stockmann, Johann Pratschke, Maximilian Jara, „*Validation of a new prognostic model to predict short and medium-term survival in patients with liver cirrhosis*“, in BMC Gastroenterology, Ausgabe 1/2020

Beitrag im Einzelnen:

Durchführung der Studien-Follow-ups im Intervall von zwei Monaten für insgesamt zwölf Monate (Fragebogenerfassung und -auswertung), Eruiierung von Studienendpunkten (Tod/ Lebertransplantation) und Ermittlung von Todesursachen, systematische Erfassung der Daten, Datenvalidierung mittels SPSS, Mithilfe bei der statistischen Datenauswertung, Korrektur des finalen Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9 Lebenslauf

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

10 Publikationsliste

Tomasz Dziodzio, Robert Öllinger, Wenzel Schöning, **Antonia Rothkäppel**, Radoslav Nikolov, Andrzej Juraszek, Paul V. Ritschl, Martin Stockmann, Johann Pratschke, Maximilian Jara, „*Validation of a new prognostic model to predict short and medium-term survival in patients with liver cirrhosis*”, in BMC Gastroenterology, Ausgabe 1/2020, Article number: 265 (2020)

11 Danksagung

Vielen Dank an alle, die in jeglicher Form an dieser Dissertation beteiligt waren.

Sei es durch tatkräftige fachliche Unterstützung während der Durchführung der Studie mit darauffolgender Auswertung der Daten und letztendlich dem sinnvollen Niederschreiben der Ergebnisse, oder durch aufbauende, motivierende Worte im langen Prozess der Fertigstellung sowie geduldiges Korrekturlesen der Arbeit.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Martin Stockmann für die Möglichkeit, diese Dissertation durchführen zu können.

Ein ganz besonders großer Dank geht an meinen Doktorarbeitsbetreuer und im Verlauf Erstbetreuer, PD Dr. med. Maximilian Jara. Danke unter anderem für die vielen face-to-face und facetime-Meetings.