

*Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. Thomas Seufferlein*

Prognostische Klassifikation der Leberzirrhose

eine kritische Evaluation derzeitiger Modellberechnungen und
Vorschläge zu deren Modifikation unter besonderer Berücksichtigung
hämodynamischer Veränderungen in Folge der portalen Hypertension

Habilitation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.

vorgelegt der medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

*von Matthias Maximilian Dollinger
geboren am 04. August 1966 in Neuendettelsau*

Gutachter:

1. Professor Dr. med. Frank Lammert, Universität des Saarlandes
2. Professor Dr. med. Markus M. Lerch, Universität Greifswald
3. Professor Dr. med. Professor h.c. (VRC) Helmut K. Seitz, Universität Heidelberg

Eröffnung des Habilitationsverfahrens: 16. November 2010

Datum der Verteidigung: 19. April 2011

REFERAT

Zielsetzung: Die Prognose einer Leberzirrhose bildet die Grundlage jeder ärztlichen Entscheidung bei Behandlung und Betreuung eines Patienten und seiner Angehörigen. Wissenschaftlich und klinisch gebräuchliche prognostische Modelle sind die Baveno IV-Klassifikation, der Model for End-stage Liver Disease (MELD) Score und der Child-Turcotte-Pugh (CTP) Score. Sie beruhen jedoch auf Datensätzen verschiedener Dekaden und verwenden empirische Parameter, die die zentralen pathophysiologischen Veränderungen - die veränderte Hämodynamik und verminderte Leberperfusion auf Grund der portalen Hypertension - nur indirekt wiedergeben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an Hand aktueller epidemiologischer Daten und unter besonderer Berücksichtigung hämodynamischer Untersuchungen die Klassifikationen zu validieren sowie neue prädiktive Faktoren zu etablieren, um die Modelle in ihrer Aussagekraft verbessern zu können.

Patienten und Methodik: Für die unizentrischen, klinischen Kohortenstudien wurden die Daten von 713 konsekutiven Patienten retrospektiv ausgewertet, die zwischen November 1995 und Dezember 2004 im Rahmen der Abklärung einer Leberzirrhose hämodynamisch untersucht wurden. Die Kohorte umfasst circa 40% aller Patienten, die in dieser Zeit unter dem Verdacht einer Zirrhose an das Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg überwiesen wurden. Als Einschlusskriterium für die weiterführenden Analysen galt neben der Indikation zur portal-venösen und systemischen Druckmessung der histologische Nachweis der Zirrhose. Ausschlusskriterium für alle Studien war der Nachweis einer malignen Erkrankung einschließlich eines hepatozellulären Karzinoms. Die demographischen und klinischen Daten der Kohorte wurden mit Hilfe der Patientenakten erhoben, Überleben und Todesursache durch Erhebung bei den zuständigen Landesbehörden. Die Datenakquisition erfolgte bis zum Ende der Nachbeobachtung am 30. November 2006. Primärer Zielparameter der Studien war das Gesamtüberleben der Patienten, sekundärer Zielparameter die Identifizierung prognostisch relevanter Faktoren. Die statistischen Überlebensanalysen erfolgten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode, die Relevanz und relative Wichtung prädiktiver Faktoren wurde mittels uni- und multivariater Cox-Regressionsanalysen ermittelt. Die diskriminative Fähigkeit einzelner Parameter wurde schließlich in einem logistischen Regressionsmodell unter Verwendung der concordance statistic (c-statistic) als Maß der Fläche unter der receiver operating curve (ROC)-Kurve (AUC) bewertet.

Ergebnisse: 1) Die Einteilung der Baveno IV-Klassifikation in eine kompensierte und dekompenzierte Leberzirrhose ließ sich in der unabhängigen Patientenkohorte validieren, ebenso die weitere Trennung der kompensierten Phase in Stadium 1 und 2 bei Nachweis

von Varizen. Als prädiktiver Faktor etablierte sich in dieser Phase ein Lebervenendruckgradient (HVPG) über 10 mmHg als Zeichen der portalen Hypertension. Eine unterschiedliche Prognose für Stadium 3 (Aszites mit/ohne Varizen) und 4 (Varizenblutung mit/ohne Aszites) bei dekompensierter Zirrhose ließ sich dagegen in der aktuellen Kohorte nicht nachweisen, während Aszites mit/ohne Varizenblutung als modifiziertes Kriterium der Stadieneinteilung mit einer höheren Letalität assoziiert war. Als prädiktive Faktoren der dekompensierten Zirrhose etablierten sich MELD Score und Thrombozytenzahl. 2) Unter den vier untersuchten metabolischen Leberfunktionstesten war die Indocyaningrün (ICG)-Clearance einzig unabhängiger prädiktiver Faktor für Patienten mit Leberzirrhose, bezüglich der prognostischen Aussagekraft zumindest vergleichbar mit MELD und CTP Score sowie dem HVPG. In einem gemeinsamen Regressionsmodell komplementierten sich ICG-Clearance und MELD Score, notwendige Voraussetzung für die Etablierung eines MELD-ICG Scores. Durch den neuen Score gewannen insbesondere Patienten mit intermediär bis fortgeschrittener Lebererkrankung (MELD 10 bis 30) bei eingeschränkter ICG-Clearance durchschnittlich 5 bis 10 Punkten hinzu. Verglichen mit dem MELD Score und dem kürzlich publizierten MELD-Na Score erwies sich der MELD-ICG in der Validierung als robustester prognostischer Parameter, unabhängig von individuell durchgeführten therapeutischen Interventionen. 3) In der Patientenkohorte ließen sich drei Gruppen mit pulmonalem Hochdruck unterscheiden, ohne dass eine Assoziation zwischen pulmonaler Hämodynamik und MELD bzw. CTP Score oder HVPG nachweisbar war. Bei 5% der Kohorte war der erhöhte pulmonalarterielle Druck auf die hyperdynamie systemische Zirkulation zurückzuführen. Prognose und prädiktive Faktoren unterschieden sich für diese Patienten nicht von denen anderer Patienten mit Zirrhose. 4% der Kohorte hatten einen sekundär erhöhten pulmonalen Druck bei chronischer Linksherz- oder Lungenerkrankung, die Patienten verstarben in der Regel an der am weitesten fortgeschrittenen Organerkrankung. Nur 2% der Kohorte erfüllen die modifizierten Kriterien der portopulmonalen Hypertonie, basierend auf dem einzig prädiktiven Marker, dem transpulmonalen Gradienten. Die signifikant höhere Letalität dieser Patienten im Vergleich zu anderen Patienten mit Zirrhose ließ sich weder durch MELD noch CTP Score abbilden.

Schlussfolgerungen: 1) Die Baveno IV-Klassifikation eignet sich auch in aktuellen Patientenkollektiven, den natürlichen Verlauf der Leberzirrhose zu kategorisieren, um selektive Analysen der prädiktiven Faktoren für Dekompensation und Letalität zu ermöglichen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose markiert die Manifestation von portaler Hypertension und Varizen den Wechsel in ein prognostisch schlechteres Stadium, bei dekompensierter Zirrhose ist es der Aszites. Der MELD Score ist lediglich im Rahmen der Dekompensation prognostisch wegweisend. 2) Bei Leberzirrhose ist die ICG-Clearance als Maß der hepatischen Durchblutung dem MELD und CTP Score

prognostisch ebenbürtig, MELD Score und ICG-Clearance komplementieren sich sogar in der Bewertung der Patienten. Diese Interaktion lässt sich in einer modifizierten Formel des MELD Scores - dem MELD-ICG Score - ausdrücken. Der neue Score ist klinisch insbesondere für die auch in der Organtransplantation wichtige Subgruppe der Patienten mit intermediärer bis fortgeschrittener Lebererkrankung relevant und erwies sich in der Validierung robuster als die etablierten Scores MELD und MELD-Na. 3) Jeder zehnte Patient mit Leberzirrhose hat einen erhöhten pulmonal-arteriellen Druck, eine Assoziation mit Leberfunktion oder HVPG findet sich nicht. Bei der Hälfte dieser Patienten ist der erhöhte pulmonale Druck eine Reaktion auf die hyperdynamische Zirkulation bei Zirrhose, MELD und CTP Score behalten ihre prädiktive Aussagekraft. Etwa ein Drittel hat eine kardiopulmonale Grunderkrankung, je nach Ausprägung ist diese oder die Zirrhose für den Krankheitsverlauf relevanter. Lediglich 2% der Patienten leiden unter der prognostisch ungünstigen portopulmonalen Hypertonie. Einzig prädiktiver Parameter ist der transpulmonale Gradient, der als neues Kriterium für Diagnose und Prognose validiert werden muss. Die fehlende Erfassung durch den MELD Score rechtfertigt die Einstufung der portopulmonalen Hypertonie als „Standard Exemption“ für die Organallokation bei Lebertransplantation.

ABKÜRZUNGEN

MELD	Model for End-stage Liver Disease
CTP	Child-Turcotte-Pugh
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IPAH	idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie
POPH	portopulmonale Hypertonie
mPAP	mittlerer pulmonalerterieller Druck
PAOP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
TPG	transpulmonale Gradient
ZVD	zentralen Venendruck
MAD	mittleren arteriellen Druckes
HMV	Herzminutenvolumen
HI	Herzindex
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
PVR	pulmonaler vaskulärer Widerstand
FHVP	freie hepatische Venendruck
WHVP	hepatische Venenverschlussdruck
HVPG	hepatischer Venendruckgradient
KO	Körperoberfläche
KG	Kilogramm
INR	international normalized ratio
NO	Nitric oxide
ICG	Indocyaningrün
Na	Natrium
MEGX	Methylethylenglycinoxylidid
GEK	Galactose-Eliminationskapazität
HR	hazard ratio
ROC	receiver operating curve
AUC	area under the curve
SD	Standardabweichung
CI	Konfidenzintervall
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
LTx	Lebertransplantation

INHALTSVERZEICHNIS

REFERAT	i
ABKÜRZUNGEN	v
INHALTSVERZEICHNIS	vi
1. EINLEITUNG	1
1.1 Natürlicher Verlauf der Leberzirrhose und prognostische Modelle	3
1.1.1 Baveno IV-Klassifikation	4
1.1.2 Child-Pugh Score.....	6
1.1.3 MELD Score	8
1.2 Portopulmonale Hypertonie	11
1.2.1 Definition und Pathogenese	12
1.2.2 Epidemiologie und klinische Präsentation	13
1.2.3 Prognose und Therapeutische Möglichkeiten	15
1.3 Portale Hypertension und Prognose	16
2. ZIELSTELLUNG	19
3. PATIENTEN UND METHODIK	20
3.1 Hämodynamische Untersuchungen	20
3.2 Metabolische Funktionsteste	21
3.3 Datenakquisition und Studiendesign	22
3.4 Statistische Analyse zu „Validierung der Baveno IV-Klassifikation“	23
3.5 Statistische Analyse zu „MELD-ICG als prognostisches Modell bei Leberzirrhose“	24
3.6 Statistische Analyse zu „Pulmonale Hypertonie im Kontext einer Leberzirrhose“	26
4. ERGEBNISSE	28
4.1 Validierung der Baveno IV-Klassifikation	28
4.1.1 Kompensierte und dekompenzierte Zirrhose	31
4.1.2 Prädiktive Faktoren bei kompensierter und dekompenzierter Zirrhose.....	31
4.1.3 4-Stadien Klassifikation	35
4.1.4 Prädiktive Faktoren in der 4-Stadienklassifikation.....	35
4.1.5 Zusammenfassung	37
4.2 MELD-ICG Score als prognostisches Modell bei Leberzirrhose	38
4.2.1 Klinische Kohorte.....	41
4.2.2 ICG-Halbwertszeit als prädiktiver Faktor	41
4.2.3 Interaktion zwischen MELD Score und ICG-Clearance	43
4.2.4 MELD-ICG Score	45
4.2.5 Zusammenfassung	48
4.3 Pulmonale Hypertonie im Kontext einer Leberzirrhose	49
4.3.1 Klinische Kohorte.....	53
4.3.2 Kardiopulmonale Hypertonie	53
4.3.3 Pulmonalarterielle Hypertonie	55
4.3.4 Therapie und Mortalität.....	58
4.3.5 Zusammenfassung	61
5. DISKUSSION	62
5.1 Baveno IV-Klassifikation	62
5.2 ICG-MELD	64
5.3 Pulmonale Hypertension im Kontext einer Leberzirrhose	66
5.4 Methodische Einschränkungen	68
5.5 Klinischer Ausblick.....	69

6. LITERATUR.....	71
EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	83
DANKSAGUNG	84
THESEN	85
LEBENS LAUF	87

1. EINLEITUNG

Der Begriff Lebererkrankung umfasst eine Vielfalt von krankhaften Leberveränderungen mit unterschiedlichen Ursachen, Symptomen, Verläufen und Prognosen. Zu ihnen zählen einige der weltweit häufigsten Infektionskrankheiten wie die Hepatitis B und C - 5-7% bzw. 2-3% der Weltbevölkerung gelten als chronisch infiziert - oder die Folgen eines Alkoholabusus, verantwortlich für höhere globale Krankheitschäden als der Tabakabusus [1]. In Deutschland wird die Zahl der akut und chronisch Lebererkrankten laut dem Gesundheitsbericht der Bundesregierung auf 4-5 Millionen geschätzt, darunter ca. 1 Million mit Leberzirrhose [2]. Im Vergleich zu anderen Industrienationen zeigt sich eine hohe Mortalität vor allem im Osten Deutschlands, aber auch bei jüngeren Patienten [2]. Unter den 30- bis 45-jährigen stellen Lebererkrankungen die häufigste krankheitsbedingte Todesursache dar. Dies führt zu einem hohen Verlust an Lebensjahren und als Folge nicht nur zu hohen direkten Krankheitskosten, sondern im Vergleich zu anderen Krankheiten auch zu erheblichen indirekten Kosten [2].

Neben dem seltenen akuten Leberversagen bestimmt überwiegend die Leberzirrhose als Endstadium jedes chronischen Schadens den Verlauf und die individuelle Prognose einer Lebererkrankung. Je nach Ursache versterben 30-70% der Patienten mit Leberzirrhose innerhalb von 10 Jahren, 60% davon innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung [3]. Die Prognose richtet sich nach der Leberfunktion, als direkte Todesursache stehen jedoch die - meist extrahepatischen - Komplikationen als Folge der portalen Hypertension im Vordergrund. Der natürliche Verlauf der Zirrhose ist dabei initial durch eine asymptomatische „kompensierte“ Phase mit meist normalem Pfortaderdruck gekennzeichnet. Bei fortschreitender Erkrankung nimmt die Leberfunktion ab und der portale Druck steigt. Folgen sind ein zunehmender Ikterus, Aszites, Varizenblutungen oder Enzephalopathie als Zeichen der „Dekompensation“ [4-5].

Die Prognose des einzelnen Patienten variiert erheblich, je nach Grunderkrankung, der Möglichkeit, diese zu therapieren, und dem Auftreten eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC), das in westlichen Industrieländern zu über 80% mit einer Leberzirrhose als Präkanzerose assoziiert ist [6]. Ein akkurates System zur Stadieneinteilung kann dabei dem behandelnden Arzt eine Aussage darüber geben, ob der Patient eine spezifische Therapie erhalten kann, oder durch diese weiter dekompensiert. Ultimatim müssen sich Patient und Arzt mit der Frage nach einer Lebertransplantation und dem „Ersatz“ des erkrankten Organs auseinandersetzen. Hier sind die Anforderungen an ein prognostisches Modell besonders hoch, um den optimalen Zeitpunkt einer Transplantation zu bestimmen und damit die Verwaltung eines Allokationssystems für Spenderorgane zu

ermöglichen [7-8]. Die Suche nach dem „perfekten“ System beschäftigt daher Hepatologen seit der Einführung des Child-Turcotte-Pugh (CTP) Scores vor über 30 Jahren [9] und führte zuletzt zur Etablierung des „Model for end-stage liver disease“ oder MELD Scores [10]. Die immer noch bestehenden Mängel der derzeitig verwendeten Klassifikationen lassen sich jedoch an Hand der vielen „Standard Exeptions“ – der Diagnosen, die von dem Punktesystem auf der Warteliste zur Lebertransplantation ausgenommen sind – ersehen (Tabelle 1a). Patienten mit einer entsprechenden Erkrankung erhalten meist zusätzliche Punkte, gestaffelt nach der Wartezeit, um ihren individuellen Fall kompetitiv mit den übrigen gelisteten Patienten vergleichen zu können [11].

Tabelle 1a Standard Exeptions des Allokationssystem für die Lebertransplantation nach den Richtlinien der Bundesärztekammer [11]

Erkrankung
<ul style="list-style-type: none"> • HCC (Mailand-Kriterien) • Hepatoblastom/Hämangioendotheliom • Mukoviszidose/Polyzystische Degeneration/M. Osler • Hyperoxalurie/Harnstoffzyklusdefekte/FAP (Amyloidose) • Hepatopulmonales Syndrom (PaO₂ < 60 mmHg) • Portopulmonale Hypertension (mPAP 25-35 mmHg) • Kinder < 16 Jahre • Dysfunktion nach Lebertransplantation (auch small-for-size) • Biliäre Sepsis (rez. Sepsis trotz Antibiose, auch nach Lebertransplantation) • PSC (rez. Sepsis, Splenomegalie, BMI-Reduktion (2 von 3)) • Cholangiokarzinom (< 3cm, keine Metastasen)

Als Sonderfall einer Komplikationen bei Zirrhose erweist sich das HCC, das unabhängig von Grunderkrankung und Verlauf der Leberzirrhose weltweit zu über einer Million Todesfälle pro Jahr führt [12]. Auf Grund eingeschränkter Therapiemöglichkeiten hat sich die Prognose des HCC in den letzten 20 Jahren kaum gebessert mit einer Inzidenzrate, die nur unwesentlich über der Letalitätsrate liegt [13]. Ein vorrangiges Problem ist, dass Patienten in nur maximal 30-40% in kurativ behandelbaren Stadien diagnostiziert werden und palliative Therapieoptionen erst seit 2008 zur Verfügung stehen [14-15]. Für das HCC wurden daher eigene Klassifikationen entwickelt, die sowohl Leberfunktion als auch den Progress der malignen Erkrankung mit einbeziehen [16]. Generell gilt das HCC jedoch als

Ausschlusskriterium für die prognostischen Modelle, die bei Patienten mit Leberzirrhose Verwendung finden, und dies wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls so gehandhabt.

Auch für eine Reihe von anderen Lebererkrankungen mit spezifischer Ätiologie wurden eigene prognostische Modelle entwickelt, z.B. das akut-auf-chronische Leberversagen bei alkoholischer Hepatitis, das auf einer reversiblen akut, toxischen Schädigung der Leber beruht [17-18]. Die Möglichkeit einer raschen Besserung der Symptome unter Alkoholabstinenz bildet sogar Teil einiger Klassifikationen, die wiederholte Labormessungen innerhalb der ersten Woche berücksichtigen [19]. Ähnlich ist die dekompensierte Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis B zunehmend besser zu therapieren [20] und im Verlauf nicht nur von der Leberfunktion, sondern auch von der Aktivität der viralen Infektion abhängig [21]. Im Gegensatz hierzu kann bei cholestatischen Erkrankungen wie der primär biliären Zirrhose (PBC) oder der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) der Bilirubin-Wert im Serum gegenüber anderen Ätiologien der Zirrhose überproportional ansteigen, ohne die Prognose linear zu verschlechtern. Entsprechende Modelle reduzieren daher die Wichtung dieses Parameters [22-24]. Schließlich zeigen auch etablierte prognostische Modelle der Intensivmedizin wie der APACHE II Score oder der SOFA Score eine gute Korrelation für das Überleben der Patienten mit Leberzirrhose, die beatmet auf der Intensivstation behandelt werden müssen [25-27]. Im direkten Vergleich erweisen sich aber CTP und MELD Score häufig als ebenso robust und werden auf Grund ihrer breiteren Anwendungsmöglichkeiten meist bevorzugt [28].

1.1 Natürlicher Verlauf der Leberzirrhose und prognostische Modelle

Aszites, Enzephalopathie und Varizenblutung stellen klinisch die frühesten und häufigsten Komplikationen der Leberzirrhose dar [4, 29]. Es ist daher nicht überraschend, dass alle derzeit üblichen Prognosesysteme der Zirrhose auf der Bewertung der klinischen Symptome selbst oder deren messtechnisch erfassbaren Markern wie Albumin, Nierenfunktion, endoskopischer Nachweis von Varizen oder der akkuraten Messung des Pfortaderhochdrucks als „hepatic venous pressure gradient“ (HVPG) beruhen. Sowohl empirisch [9], als auch in der multivariaten Analyse [10], erwiesen sich die entsprechenden Parameter als die prädiktiv robustesten für die Betrachtung des Gesamtüberlebens in einer unselektierten, an einer Leberzirrhose erkrankten Population. Auf den ersten Blick entstehen daher die Unterschiede zwischen den einzelnen Prognosesystemen lediglich auf Grund der verschiedenen Validierungsmethoden. Weit wichtiger erscheint jedoch in der Selektion der Parameter die primäre Absicht der Verfasser den natürlichen Verlauf der Leberzirrhose akkurat darzustellen

(Stadieneinteilung nach D'Amico), einen klinisch einfach anzuwendenden (Child-Turcotte-Pugh Score) oder einen möglichst objektiven (MELD Score) Test zu etablieren.

1.1.1 Baveno IV-Klassifikation

Der natürliche Verlauf der Leberzirrhose ist von zwei Phasen geprägt, der kompensierten Phase bei noch normalem oder gering erhöhtem Pfortaderdruck und ohne relevanten Symptome, und der dekompensierten Phase mit abnehmender Leberfunktionsleistung, erhöhtem Pfortaderdruck und extrahepatischen Komplikationen wie Ikterus, Varizen, Aszites und Enzephalopathie (Abbildung 1.1.1a). Diese Beobachtung führte D'Amico et al. zu einer Metaanalyse von 118 Studien mit insgesamt 23.797 Patienten, die die Prognose der Leberzirrhose thematisch untersuchten und eine multivariate Analyse der prädiktiven Faktoren vornahm [30]. Das mediane Überleben eines Patienten mit kompensierter Zirrhose betrug dabei 12 Jahre, mit dekompensierter Zirrhose 2 Jahre.



Abbildung 1.1.1a Natürlicher Verlauf der Leberzirrhose [31]

Zusätzlich werteten die Autoren die Daten eigener Patienten aus, die sich über einen Zeitraum von 30 Jahren in ihrer Behandlung befanden und in Studien eingeschlossen wurden [32]. In Abhängigkeit der erhobenen Parameter konnten sie die zwei Phasen weiter differenzieren und definierten jeweils zwei Stadien innerhalb der kompensierten und dekompensierten Phase mit spezifischer 1-Jahresletalität (Abbildung 1.1.1b). Als Zeichen der fortschreitenden Dekompensation erwiesen sich Varizen (Stadium 2), Aszites (Stadium 3) und die Varizenblutung (Stadium 4). Die Einteilung war dabei nicht statisch, sondern zeigte einen steten Progress der Patienten zu den prognostisch ungünstigeren Stadien. Innerhalb von 10 Jahren „dekompensierten“ 70% der Patienten mit zuvor asymptomatischer Zirrhose.

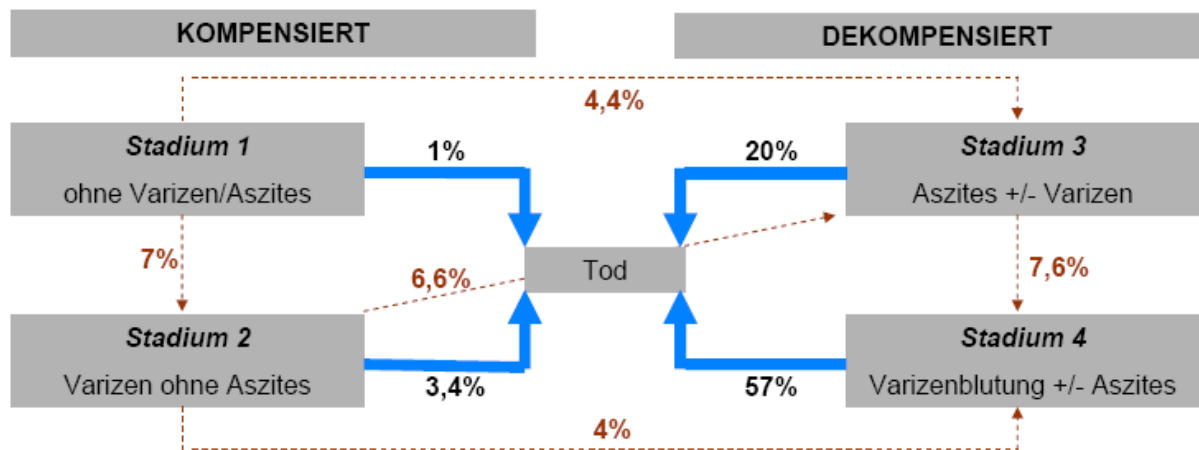


Abbildung 1.1.1b Stadieneinteilung der Leberzirrhose mit 1-Jahresletalität (→) und Progress (-.->) der Patienten in % [30]

In den 118 Studien der Metaanalyse wurden insgesamt 174 prädiktive Faktoren statistisch evaluiert. In der Gesamtgruppe etablierte sich als prognostisch beste Variable der Child-Pugh Score, gefolgt von den Einzelfaktoren des Scores (Albumin, Bilirubin, Quick-Wert, Aszites und Enzephalopathie) und dem einzig unabhängigen Faktor, dem Alter. Weitere prognostisch signifikante Variablen, die jedoch nur in wenigen Studien untersucht wurden, waren HVPG, der MELD Score sowie das Auftreten eines HCC. Wurden dagegen Patienten mit kompensierter oder dekompenzierter Zirrhose getrennt analysiert, erwiesen sich Faktoren assoziiert mit der portalen Hypertension (Varizen, Thrombozytenzahl und Milzgröße) für die kompensierten Stadien, Faktoren assoziiert mit der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, Serum-Natriumkonzentration und Aszites) für die dekompenzierten Stadien als robuster.

Insgesamt erstellt die Stadieneinteilung nach D'Amico eine klinisch leicht reproduzierbare, auf objektiven Kriterien beruhende Prognose eines Patienten mit Leberzirrhose (Abbildung 1.1.1c). Die Stadien beschreiben dabei eher den natürlichen Verlauf ohne Berücksichtigung der Grunderkrankung und sind weder dafür konzipiert noch getestet, eine prognostische Aussage zu einem einzelnen Patient z.B. vor einer geplanten Intervention zu treffen. Die Untersuchungen zeigen jedoch deutlich, dass auf Grund der unterschiedlichen prädiktiven Faktoren in den einzelnen Phasen der Zirrhose eine Analyse aller Patienten in einer homogenen Gesamtgruppe zu einer Klassifikation führt, die Ausnahmeregelungen zulassen muss. Die neue Stadieneinteilung wurde daher auf der internationalen Baveno IV Konferenz zur portalen Hypertension offiziell befürwortet und akzeptiert, und soll insbesondere als Basis für zukünftige Studien dienen [31].

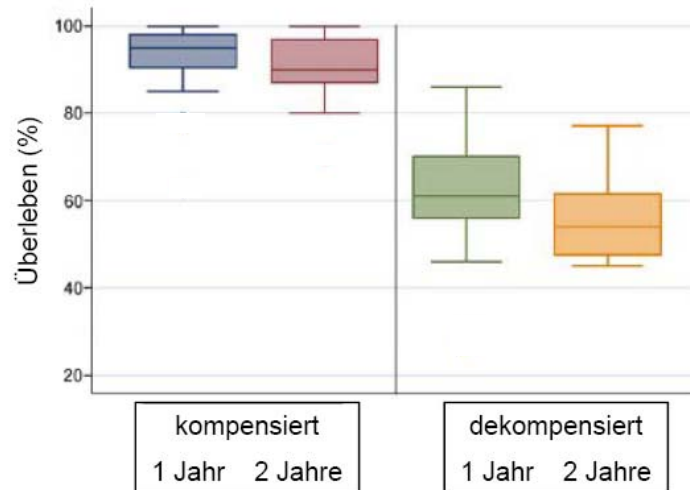


Abbildung 1.1.1c Kompensierte und dekompensierte Phase der Leberzirrhose mit dem jeweiligen 1- und 2-Jahresüberleben [30].

1.1.2 Child-Pugh Score

Der Child Score oder auch Child-Turcotte Score wurde erstmals 1964 publiziert und diente ursprünglich dazu, den Erfolg einer chirurgischen Shuntanlage zur Therapie der portalen Hypertension vorherzusagen [33]. In dieser ersten Version enthielt das prognostische Modell mit Bilirubin und Albumin im Serum zwei kontinuierliche, mit Aszites, Enzephalopathie und Ernährungsstatus drei diskontinuierliche Variablen. 1973 erschien ein modifiziertes System, der Child-Turcotte-Pugh Score (CTP Score), bei dem als einzige Veränderung ein Austausch des Ernährungsstatus gegen den Gerinnungsstatus in Form der Prothrombinzeit bzw. des Quick-Wertes vorgenommen wurde [9]. Für jeden der einzelnen Variablen erhält der Patient zwischen einem und drei Punkten, je nach Höhe oder Ausprägung des prädiktiven Faktors (Tabelle 1.1.2a). Nach Addieren der Punkte werden drei Stadien unterschieden, Child A mit maximal 6 Punkten, Child B mit einer Punktzahl zwischen 7 und 9, und Child C mit 10 oder mehr Punkten.

Tabelle 1.1.2a Child-Turcotte-Pugh Score und seine Parameter [9]

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin	> 3,5 g/dl	2,8–3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
Aszites	fehlend	gering	ausgeprägt
Gesamtbilirubin	≤ 2 mg/dl ≤ 34 μmol/l	2–3 mg/dl 34–51 μmol/l	≥ 3 mg/dl ≥ 51 μmol/l
Quick	> 70 %	40–70 %	< 40 %
Enzephalopathie	keine	leicht (Grad I–II)	Präkoma, Koma (Grad III–IV)

Weltweit ist der CTP Score die heute immer noch meist angewandte Klassifikation der Leberzirrhose. Er wurde über die Jahre in Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlichster Ätiologie getestet [28, 34] und erlaubt eine valide Aussage zur Lebenserwartung zum jeweiligen Zeitpunkt der Untersuchung (Abbildung 1.1.2a). Auch in konkreten klinischen Situationen - vor hepatobiliären und nicht-abdominellen Operationen oder im Rahmen der Intensivstation – kann für den individuellen Patienten eine Prognose erstellt werden [35-36]. Bis vor einigen Jahren bildete der Score daher auch noch die Grundlage für das Allokationssystem vor Lebertransplantation.

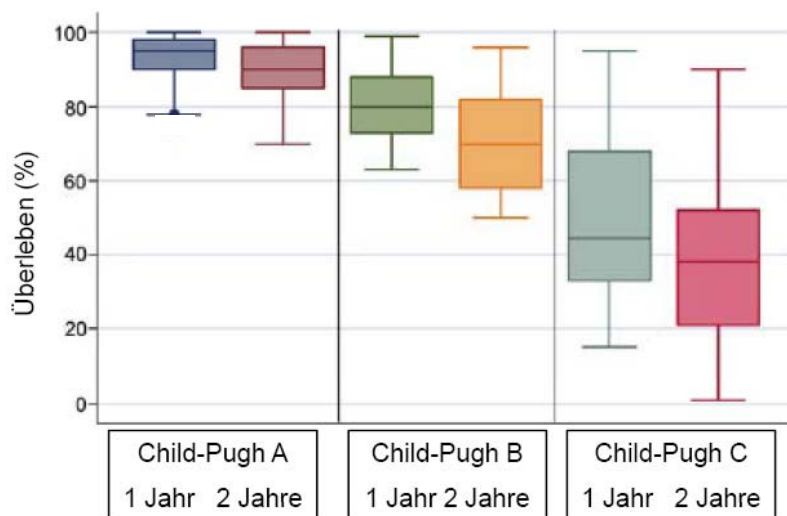


Abbildung 1.1.2a 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit Leberzirrhose der Stadien Child-Pugh A, B oder C [30].

Der größte Vorteil des CTP Score liegt in seiner einfachen Berechnung, da er auf klinischen Beobachtungen und einfachen Laborparametern beruht. Gerade deswegen wird er aber auch vielfach kritisiert, insbesondere die subjektive Erfassung der Variablen Aszites oder Enzephalopathie (Tabelle 1.1.2b) erlauben einen weiten Spielraum der Bewertung für den behandelnden Arzt. Obwohl die Laborparameter auf den ersten Blick als objektiv erscheinen, stellt die Einteilung in drei Stadien mit den jeweiligen Grenzwerten ebenfalls ein Problem dar, da sich Patienten weder beim Übergang von einem Stadium zum anderen dramatisch verschlechtern, noch Patienten mit klinisch extrem schlechten Werten korrekt abgebildet werden. Schließlich wurden die fünf Variablen in der ursprünglichen Fassung des Modells empirisch bestimmt, es erfolgte nie eine multivariate Analyse, um die Wichtung der einzelnen Parameter zu bestimmen. In der entsprechenden Analyse für den MELD Score erhielt dagegen die Gerinnung zum Beispiel ein dreifach höheres Gewicht als das Bilirubin [10]. Es wurden daher verschiedene Versuche unternommen, den CTP Score durch eine Inkorporation anderer prädiktiver Faktoren wie

Varizen oder HVPG als Zeichen der portalen Hypertension oder Leberfunktionsanalysen mittels Aminopyrin, Lidocain und Indocyaningrün zu verbessern. Keines der neuen Modelle konnte sich jedoch durchsetzen [37-40].

Tabelle 1.1.2b Klinische Stadien der Enzephalopathie

Latente HE	normale Bewusstseinslage, nur in psychometrischen Tests zu erfassen
Stadium I	Verlangsamung, rasche Ermüdbarkeit, Sprachstörungen, Merkstörungen, Apathie, Fingertremor
Stadium II	Persönlichkeitsveränderungen, Verwirrtheit, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Flapping Tremor
Stadium III	Verwirrtheit, Somnolenz, Hyperreflexie, Rigidität, Foetor hepaticus
Stadium IV	Koma, erloschene Reflexe, starker Foetor hepaticus

1.1.3 MELD Score

Ebenso wie der CTP Score wurde der MELD ursprünglich dafür konzipiert, den Erfolg einer spezifischen klinischen Intervention, in diesem Falle der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS), vorherzusagen [41]. In einer multivariaten Cox Regressionsanalyse zeigten sich die vier Variablen Bilirubin und Kreatinin im Serum, die Gerinnung standardisiert und methodenunabhängig als International Normalized Ratio (INR) sowie die Ätiologie der Zirrhose (alkoholisch und cholestatisch versus anderen Ätiologien) als statistisch signifikant in der Vorhersage der Prognose. Um jedoch den Einfluss sehr hoher oder sehr niedriger Laborwerte auszugleichen, wurde deren Logarithmus in das Modell eingegeben. Basierend auf der Regressionsanalyse erhielt jede Variable einen Koeffizienten, der die Wichtung bezüglich der Mortalität ausdrückte.

Auf Grund der scheinbar objektiven, untersucherunabhängigen Parameter bot sich der MELD insbesondere für die Allokation von Spenderorganen zur Lebertransplantation an. Nach einer Modifikation, in der die Variable Ätiologie der Zirrhose eliminiert wurde, etablierte sich das Modell als sogenannter MELD Score für die Vorhersage insbesondere des kurzfristigen 3- und 6-Monateüberlebens [42]. Die vereinfachte Version enthält die drei Laborparameter Bilirubin und Kreatinin im Serum sowie den INR, und wird der Einfachheit halber per Computer (z.B. im Internet) berechnet. Der Mindestwert jeder Variable beträgt –gegebenenfalls aufgerundet - mindestens 1, um einen negativen

logarithmischen Wert zu vermeiden. Empirisch ist der MELD Score zusätzlich auf 40 limitiert, jeder Patient erhält daher einen Score zwischen 6 und 40 (Tabelle 1.1.3a).

Tabelle 1.1.3a Mathematisch zu berechnende Formeln für den MELD Score und verschiedene modifizierte Modelle [42-45]

MELD¹	$9,6 * \log_e (\text{Kreatinin [mg/dL]}) + 3,8 * \log_e (\text{Bilirubin [mg/dL]}) + 11,2 * \log_e (\text{INR}) + 6,4$
MELD-Na²	$\text{MELD} + 1,59 * (135 - \text{Na [mEq/L]})$
MELD-XI	$5,11 * \log_e (\text{Bilirubin [mg/dL]}) + 11,76 * \log_e (\text{Kreatinin [mg/dL]}) + 9,44$
Delta MELD	Differenz zwischenzeitigem MELD Score und dem niedrigsten MELD Score innerhalb der letzten 30 Tage

¹Werte für Kreatinin, Bilirubin und INR unter 1 werden auf 1 gerundet. Werte für Kreatinin über 4 mg/dL werden auf 4 mg/dL gerundet. Patienten unter Dialyse erhalten automatisch einen Kreatinin-Wert von 4 mg/dL. Der Score wird auf den Bereich zwischen 6 als niedrigsten und 40 als höchsten Wert begrenzt.

²Werte für Natrium im Serum unter 120 mEq/L werden auf 120 mEq/L, Werte über 135 mEq/L auf 135 mEq/L gerundet.

2002 wurde der MELD Score offiziell für das Allokationssystem in den Vereinigten Staaten von Amerika übernommen [46], die meisten Länder in Südamerika und Europa einschließlich Deutschland folgten in den nächsten Jahren [11, 47]. Dies ermöglichte, Spenderorgane nicht mehr nach der Wartezeit auf der Transplantationsliste zu vergeben, da diese die Dringlichkeit einer Transplantation für den Patienten nur unzulänglich widerspiegelt [7-8]. In dem neuen System erhalten sehr kranke Patienten mit einem hohen MELD Score Priorität (Tabelle 1.1.3b), und solange der Wert 30 bis 35 nicht überschreitet, steigt auch die Mortalität nach Transplantation nicht an [48]. Auch in klinischen Bereichen außerhalb der Transplantation erwies sich der MELD Score als zuverlässig, jedoch konnte bisher außer für das 3-Monatsüberleben keine Überlegenheit gegenüber dem CTP Score bewiesen werden [34, 49].

Obwohl der MELD Score auf einer mathematischen Regressionsanalyse beruht, muss bedacht werden, dass die eingegeben Parameter empirisch ausgewählt wurden. Es ist daher nicht auszuschließen, dass nicht untersuchte Faktoren ebenfalls einen prädiktiven Einfluss ausüben. Der größte Vorteil des Systems scheint in der Objektivität zu liegen, jedoch können auch Laborparameter je nach klinischer Situation und Testmethoden variieren. Allein für die Variable INR betragen die Messabweichungen verschiedener Labore bis zu 25%, übertragen auf den MELD Score bedeutet dies eine Abweichung von

20% [50-51]. Der Kreatininwert kann durch therapeutische Maßnahmen wie Parazentese oder Diuretika beeinflusst werden [28]. Dagegen ist der Nachteil, eine Computerberechnung zu benötigen, im Zeitalter des Internet eher zu vernachlässigen.

Tabelle 1.1.3b Berechnete 3-Monatsletalität in Abhängigkeit vom MELD Score [11]

MELD Score	3-Monats-Letalität
6	1%
10	2%
15	5%
20	11%
22	15%
24	21%
26	28%
27	32%
28	37%
29	43%
30	49%
31	55%
32	61%
33	68%
35	80%
36	85%
37	90%
38	93%
39	96%
40	98%

Trotz der Verbesserung des Allokationssystems durch den MELD Score, konnte nicht übersehen werden, dass insbesondere Patienten mit therapierefraktärem Aszites und noch normalem Kreatinin nur unzureichend bezüglich ihrer Prognose abgebildet und daher benachteiligt wurden. Mehrere Autoren versuchten daher den Score zu modifizieren, unter anderem durch Eliminieren der Variable Gerinnung (MELD-XI) oder Berechnung des Delta MELD, der Differenz zwischen dem neuesten und dem niedrigsten MELD Score innerhalb von 30 Tagen (Tabelle 1.1.3a) [44-45]. Überzeugend in weiteren Untersuchungen blieb jedoch lediglich der so genannte MELD-Na, der die häufige Hyponatriämie bei Patienten mit renaler Dysfunktion und Aszites berücksichtigt [52]. In einem Bereich zwischen 120 und 135 mEq/l Natriumkonzentration im Serum entsprach in den Vorstudien bereits eine Abnahme von 1 mEq/l einem geringeren 3-Monatsüberleben von 12% [53]. Kürzlich konnte daher auch die, wenn auch knappe, Überlegenheit des MELD-Na Score hinsichtlich des prädiktiven Wertes für die Überlebenswahrscheinlichkeit

gegenüber dem einfachen MELD Score in einer großen amerikanischen Studie mit mehr als 13.000 Patienten auf der Warteliste zur Transplantation nachgewiesen werden (Abbildung 1.1.3a) [43].

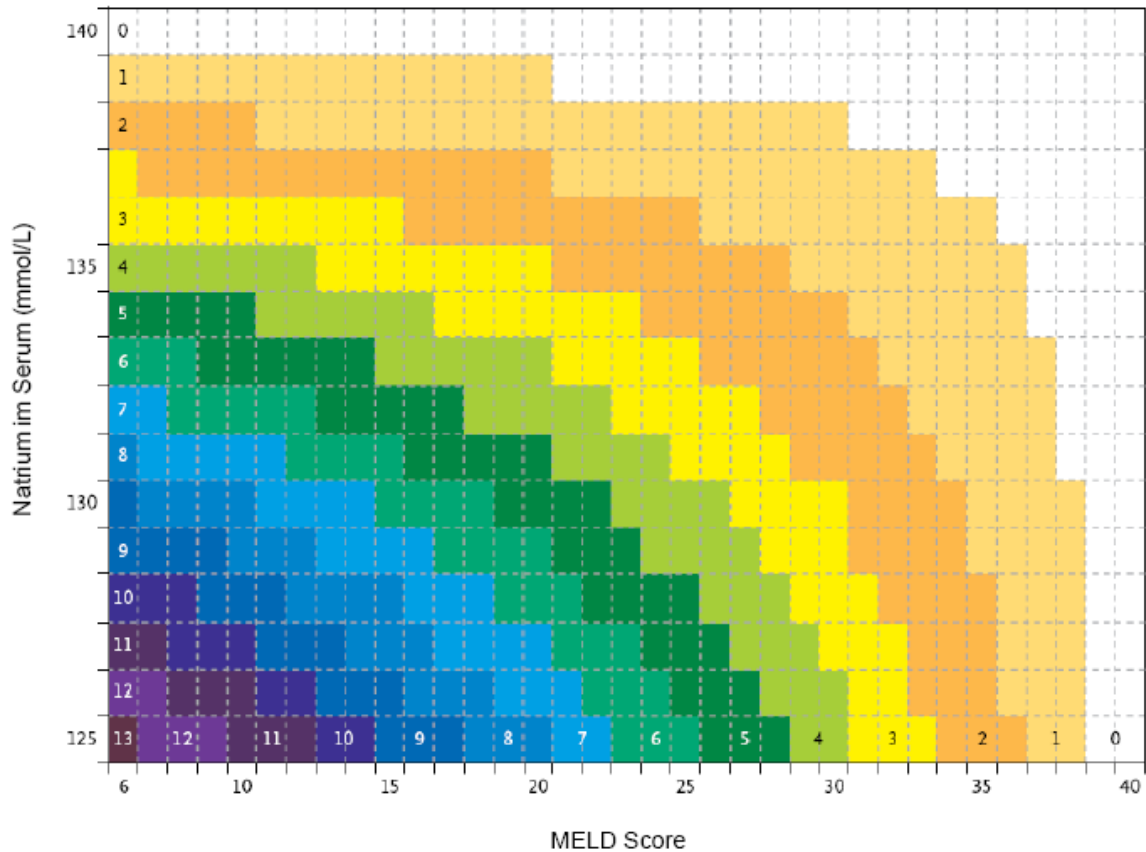


Abbildung 1.1.3a Darstellung der zusätzlichen Punkte, die ein Patient mit Leberzirrhose und gegebenem MELD Score durch die zusätzliche Berücksichtigung des Natriumwertes im MELD-Na Score erhält. Kästchen mit der gleichen Farbe erhalten in der Darstellung die gleiche Punktzahl. Entsprechend erreichen Patienten mit einem MELD Score von 6 je nach Natriumkonzentration im Serum maximal 13 Punkte zusätzlich, bei einem MELD Score von 40 werden dagegen keine weiteren Punkte auch bei Hyponatriämie addiert [43].

1.2 Portopulmonale Hypertonie

Einige der Komplikationen einer Leberzirrhose werden von den derzeit üblichen Klassifikationen nicht erfasst, diese bilden daher den klinischen Verlauf der betroffenen Patienten nicht suffizient ab [8]. Im Rahmen des Allokationssystems für die Lebertransplantationen werden diese Komplikationen zusammen mit einigen spezifischen Ätiologien einer Zirrhose, die ebenfalls unzureichend abgebildet werden, als so genannte

Standard Exeptions geführt (Tabelle 1a). Entsprechende Patienten erhalten jährlich neu von einer Expertenkommission festgelegte Sonderpunkte, um eine Gleichstellung in der Dringlichkeit zur Transplantation mit anderen Patienten zu gewährleisten [11]. Eine dieser Komplikationen ist die portopulmonale Hypertonie, die erst 2003 in der Klassifikation von Venedig als eigenständige primäre Form der pulmonal-arteriellen Hypertonie anerkannt [54] und 2008 als Standard Exeption von der Bundesärztekammer akzeptiert wurde.

1.2.1 Definition und Pathogenese

Die portopulmonale Hypertonie (POPH) ist eine pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit einer portalen Hypertension, unabhängig davon ob diese auf einer genuinen Lebererkrankung beruht oder nicht [55-56]. Die Definition beinhaltet obligat die hämodynamische Untersuchung der pulmonalen Drücke mittels Rechtsherzkatheter und orientiert sich dabei an den Richtwerten, die für die idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH) festgelegt wurden (Tabelle 1.2.1a). Ein erhöhter mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) ist die Voraussetzung für die Diagnose pulmonale Hypertonie. Zusätzlich sollte ein normaler pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PAOP) als Zeichen der ungestörten linksventrikulären Herzfunktion sowie ein erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) als Zeichen der Gefäßveränderung vorliegen [57]. Zur Berechnung insbesondere des PVR ist jedoch die Bestimmung des Herzminutenvolumens (HMV) notwendig (Tabelle 1.2.1a). Da bei Patienten mit portaler Hypertension ein reaktiv niedriger systemischer vaskulärer Widerstand vorliegt, ist bei 30-50% das HMV erhöht [58]. Viele Autoren argumentieren daher dafür, im Gegensatz zur IPAH bei der POPH auch höhere Werte für den PAOP, bzw. niedrigere für den PVR zuzulassen, solange eine andere Messung des erhöhten pulmonalen vaskulären Widerstandes, der transpulmonale Gradient (TPG), erhöhte Werte demonstriert [55, 59].

Tabelle 1.2.1a Hämodynamische Messwerte und deren Berechnung zur Diagnose der portopulmonalen Hypertonie

	Formel	Normwerte	POPH
Pulmonalarterieller Druck PAP (mmHg)	-	10-20	> 25
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck PAOP (mmHg)	-	5-15	≤ 15
pulmonalvaskulärer Widerstand PVR (dyn*s-1*cm-5)	$(PAPm-PAOP)/HMV \times 80$	20-120	> 240
Transpulmonaler Gradient TPG (mmHg)	$PAPm-PAOP$	2-10	> 12
Herzminutenvolumen HMV (l*min-1*)	-	4-8	häufig ≥ 8

Histologisch findet sich bei der POPH eine plexiforme Arteriopathie der kleinen Lungenarterien mit Mediahypertrophie, Intimafibrose und Proliferation der Adventitia, die den Veränderungen bei der primären pulmonalen Hypertonie gleicht [60]. Zusätzlich zur Obliteration des Gefäßlumens tritt eine Vasokonstriktion auf, möglicherweise bedingt durch ein Ungleichgewicht zwischen Substanzen, die konstriktorisch (Endothelin-1, Serotonin, Norepinephrin, Angiotensin II) oder dilatatorisch (NO) wirken [57]. Da die portale Hypertension mit einer hyperdynamen Kreislaufsituation einhergeht, wird als Ursache der pulmonalvaskulären Veränderungen ein erhöhtes Blutvolumen und die dadurch bedingten Scherkräfte an den Gefäßwänden diskutiert [61]. Laut Hypothese führen die Scherkräfte bei möglicherweise genetisch prädisponierten Patienten zu Läsionen des Gefäßendothels und Freisetzung von Mediatoren, die die Vasokonstriktion und das Gefäßremodelling bewirken [62]. Eine wichtige Rolle scheint das Endothelin-1 zu spielen, das über die Bindung an die Endothelin-Rezeptoren Typ A auf den glatten Gefäßmuskelzellen eine Proliferation der glatten Muskelzellen und Fibroblasten sowie eine Vasokonstriktion hervorruft [60, 62].

1.2.2 Epidemiologie und klinische Präsentation

Die Prävalenz der POPH liegt bei Patienten mit Leberzirrhose je nach Patientenkohorte zwischen 2 und 10%, wurde aber auch bei isolierter portaler Hypertension und gehäuft nach Anlage chirurgischer portosystemischer Shunts beobachtet [63-64]. Neuere Untersuchungen aus dem französischen Register für pulmonale Hypertonien zeigten, dass die POPH für 10% aller pulmonalarteriellen Hypertonien verantwortlich ist [65].

Obwohl die POPH häufig bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose diagnostiziert wird, konnte bisher keine Korrelation zwischen pulmonaler Hypertonie und Leberfunktion oder der Höhe des Pfortaderdrucks gezeigt werden [64]. Klinisch sind die Patienten asymptomatisch oder leiden unter einer Belastungsdyspnoe. Müdigkeit, thorakale Schmerzen, Palpitationen oder Synkopen sind bereits Zeichen eines fortgeschrittenen Stadiums [66]. Häufig lässt sich ein akzentuierter 2. Herzton und ein Systolikum auf Grund einer Trikuspidalinsuffizienz auskultieren, periphere Ödeme und Aszites sprechen für eine dekompensierte Leberzirrhose oder Rechtsherzinsuffizienz. Auch Veränderungen im EKG (Zeichen der Rechtsherzhypertrophie), dem Röntgen-Thorax (Kardiomegalie, Hilusverbreiterung) oder der Spirometrie (verminderte Diffusionskapazität) sind meist erst bei fortgeschrittener POPH zu beobachten (Abbildung 1.2.2a).

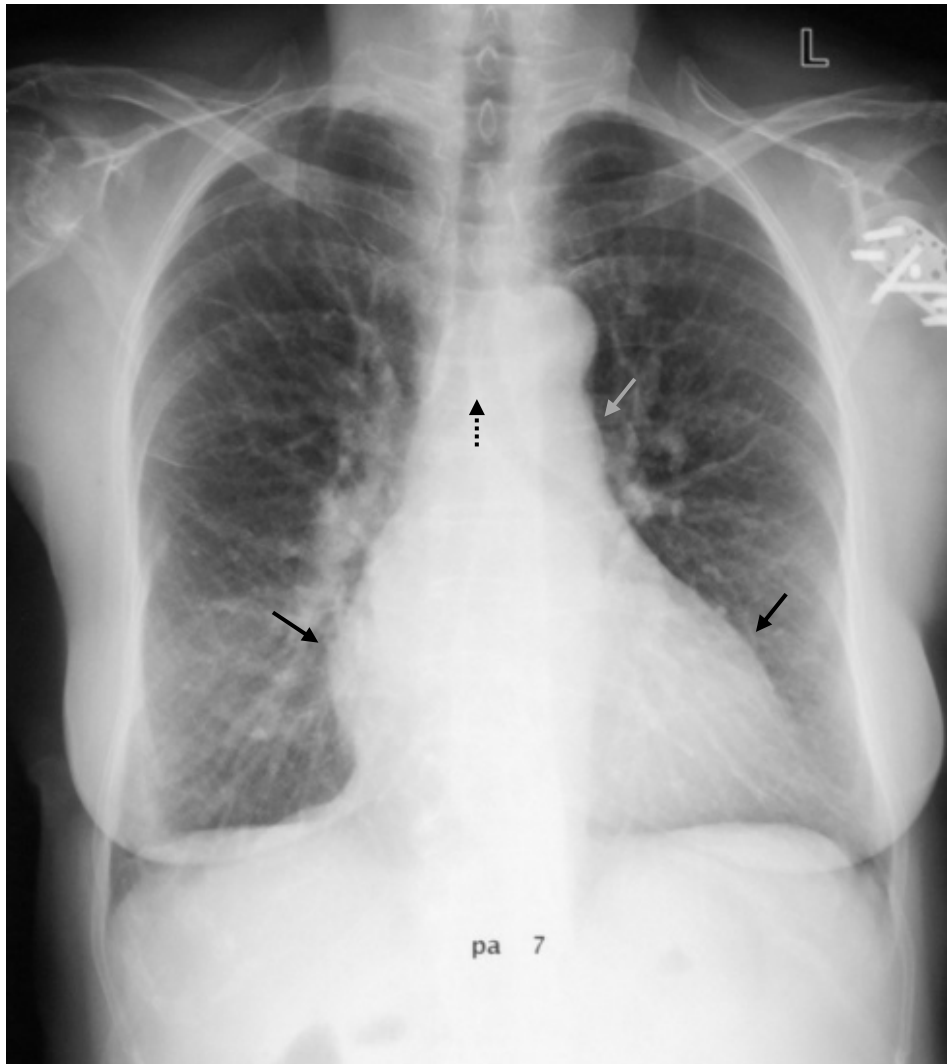


Abbildung 1.2.2a Röntgen Thorax eines Patienten mit portopulmonaler Hypertonie. Auffällig ist die Aufspreizung der Trachealbifurkation (---▶) sowie der breite Herzschatten als Zeichen des vergrößerten rechten Vorhofes (→) und Ventrikels (→).

Üblicherweise wird die Diagnose zuerst mittels Doppler-Echokardiographie gestellt [59]. Trotz hoher Sensitivität der Untersuchung sollte aber auf Grund der geringeren Spezifität eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose durchgeführt werden. Mittels der Untersuchungsergebnisse lässt sich auch der Schweregrad der pulmonalen Hypertonie je nach Herzindex und pulmonalvaskulärem Widerstand einschätzen [60]. Vor der endgültigen Diagnose einer POPH bei einem Patienten mit portaler Hypertension müssen jedoch andere bekannte Ursachen einer pulmonalen Hypertonie ausgeschlossen werden.

Tabelle 1.2.2a Schweregrad der pulmonalen Hypertonie [60]

	Normal	Mild	Moderat	Schwer
NYHA-Stadium New York Heart Association	-	I/II	II/III	III/IV
mPAP (mmHg) mittlerer pulmonalarterieller Druck	15-24	25-34	35-44	≥45
Herzindex (l*min⁻¹*m⁻²)	2,5-4,0	>2,5	>2,5	<2,0
PVR (dyn*s⁻¹*cm⁻⁵) pulmonalvaskulärer Widerstand	<240	240-500	500-800	>800
Rechtsatrialer Druck (mmHg)	0-5	0-5	5-8	>8
Prognose	-	Günstig	Eingeschränkt	Schlecht
Medikamentöse Therapie	-	Nein	Ja	Ja
Reversibel nach LTx	-	Ja	Teilweise	Nein

1.2.3 Prognose und Therapeutische Möglichkeiten

Auf Grund der geringen Fallzahlen schwanken die Angaben zur Prognose in der Literatur erheblich, eine schwere POPH (mPAP > 45 mmHg) hat aber ein hohes Mortalitätsrisiko mit einem 5-Jahresüberleben zwischen 10 und 50% [67-68]. Eine milde POPH sollte deshalb trotz bekannter gutartiger Verläufe mindestens einmal jährlich mittels Echokardiographie kontrolliert werden, eine Antikoagulation analog zur IPAH sollte nur bei fehlenden Ösophagusvarizen erwogen werden [69]. Trotz fehlender randomisierter Studien ist das Prostazyklin Epoprostenol mit seiner vasodilatatorischen und antiproliferativen Wirkung das derzeit einzig validierte Medikament für die Therapie der POPH [70]. Mittlerweile ist es auch inhalativ erhältlich, der Patient muss aber in die Verabreichung eingewiesen werden. Über den Einsatz des Phosphodiesteraseblockers Sildenafil oder des oralen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan liegen mehrere erfolgreiche Einzelberichte vor, auf Grund der möglichen Nebenwirkungen, insbesondere der Hepatotoxizität von Bosentan, sollten die Medikamente jedoch nur unter engmaschiger Kontrolle eingesetzt werden [71].

Die Lebertransplantation schließlich ist heute bei einer POPH nicht mehr kontraindiziert, sondern stellt bei einem mPAP < 35 mmHg sogar die einzig kurative Therapieoption dar [72]. Bei einem PAP > 35 mmHg dagegen beträgt die perioperative Mortalität über 40% und eine Transplantation kann nur nach erfolgreicher medikamentöser Therapie in Betracht gezogen werden (Abbildung 1.2.3a) [70]. Seit 2008 erhalten Patienten mit der Diagnose POPH einen Bonus auf der Warteliste, da im MELD Score die erhöhte Mortalität nicht ausreichend abgebildet wird [11]. Bei einer automatischen Mindestpunktzahl von 25

MELD-Punkten beträgt dieser Bonus 10% der Punktzahl alle 3 Monate. Es muss aber betont werden, dass noch keine epidemiologischen Daten für die POPH im direkten Vergleich zur Leberzirrhose ohne pulmonale Hypertonie zur Verfügung stehen.

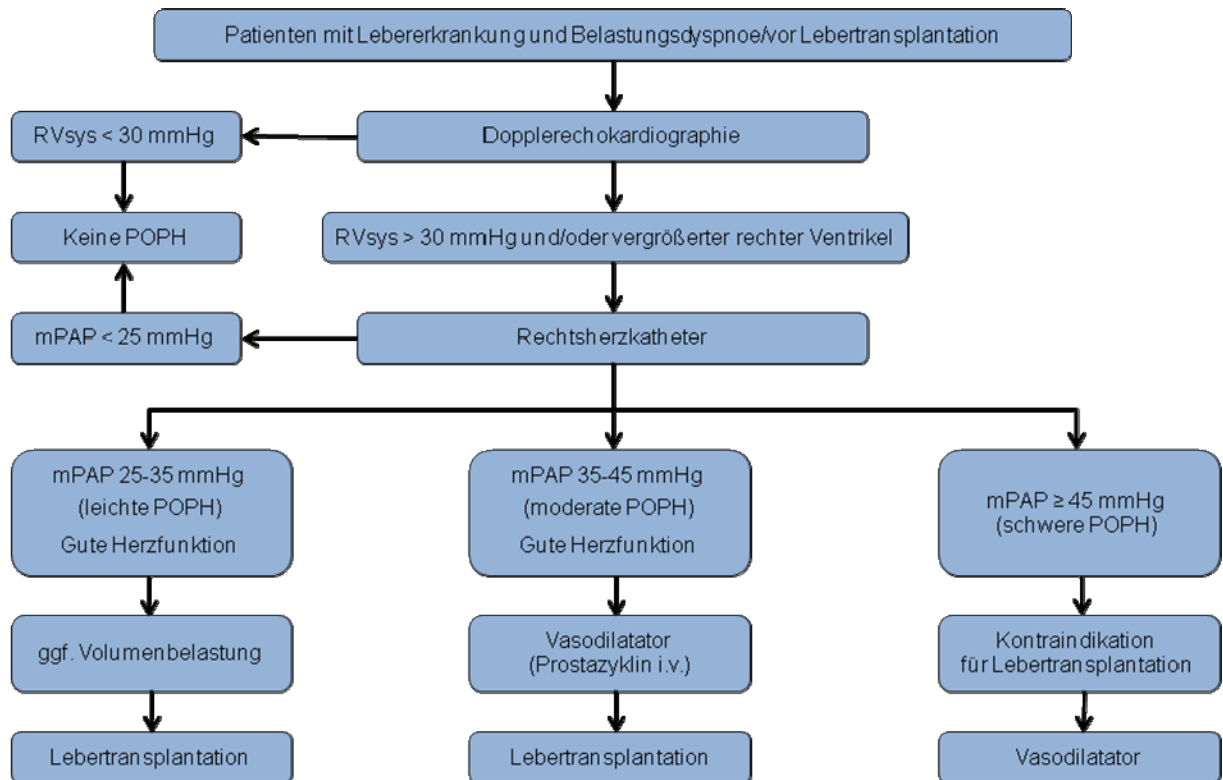


Abbildung 1.2.3a Algorithmus zur Diagnose und Therapie der portopulmonale Hypertonie (POPH) im Rahmen der Lebertransplantation (RVsys: rechtsventrikulärer systolischer Druck, mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck) [70].

1.3 Portale Hypertension und Prognose

Die portale Hypertension ist ein klinisches Syndrom, das durch eine pathologische Erhöhung des Lebervenenendruckgradienten (HVPG) – der Druckdifferenz zwischen Pfortader und der Vena cava inferior – definiert und mit der Bildung von portosystemischen Kollateralen einhergeht [73]. Der Normwert des HVPG ist 1 - 5 mmHg, klinisch relevant wird ein Wert über 10 mmHg. In über 90% der Fälle liegt eine Leberzirrhose als Ursache der portalen Hypertension vor, andere Ätiologien werden je nach Lokalisation in prä-, intra- oder posthepatische Erkrankungen unterteilt [5]. Im splanchnischen Gefäßbett führt der erhöhte Portaderdruck zu einer Vasodilatation verbunden mit einem schlechteren Ansprechen auf Vasokonstriktoren sowie zur

Neuf ormation von Gefä ß en durch eine gesteigerte Angiogenese [74-75]. Direkte Folge hiervon sind die Ausbildung von Varizen und porto-systemischen Shunts, die Komplikationen wie die Enzephalopathie begünstigen [76].

Die systemische Zirkulation reagiert auf den erhöhten portalen Druck mit einem hyperkinetischen oder hyperdynamen Syndrom, charakterisiert durch einen erhöhten Herzindex, einen reduzierten Gefäßwiderstand und damit Hypotension [77]. Auf Grund der effektiven Hypovolämie wird die Freisetzung neuro-humoraler vasoaktiver Faktoren stimuliert, die wiederum in der Pathogenese von Aszites und renaler Dysfunktion eine Rolle spielen [78-79]. Liegt Aszites vor, können Bakterien aus dem Darm translozieren und eine spontan bakterielle Peritonitis provozieren [80]. Neben der Niere werden aber auch andere Organe durch die hämodynamischen Veränderungen betroffen, insbesondere Herz in der Form einer Kardiomyopathie [81] und Lunge mit Ausbildung eines hepatopulmonalen Syndroms oder einer portopulmonalen Hypertonie [60, 82]. Die Hypersplenie als sekundäre Folge des hohen portalen Drucks schließlich führt durch Sequestration der Thrombozyten bei gleichzeitig hepatisch bedingter Synthesestörung von Thrombopoietin zur Thrombozytopenie [73].

Auf Grund der pathophysiologischen Rolle der portalen Hypertension ist auch der Lebervenenendruckgradient ein prognostischer Marker für die Entstehung der Komplikationen bei Zirrhose. Ein HVPG über 10 mmHg ist der robusteste prädiktive Faktor für die Entstehung von Varizen, entsprechend führt eine Reduktion um mindestens 10% vom Ausgangswert zu einem geringeren Risiko [83]. Auch in der primären oder sekundären Prophylaxe einer Varizenblutung ist eine therapeutisch induzierte Reduktion des HVPG um mindestens 20% bzw. auf unter 12 mmHg mit den niedrigsten Blutungsraten assoziiert (Abbildung 1.3a) [77, 84]. Dies wirkt sich auch signifikant auf die Prognose und das Langzeitüberleben des Patienten aus [85]. Daneben konnte ein Effekt der therapeutischen HVPG-Reduktion für die Prophylaxe einer spontan bakteriellen Peritonitis [86] und der Enzephalopathie [87] nachgewiesen werden. Im direkten Vergleich der prädiktiven Aussagekraft für das Gesamtüberleben zwischen HVPG und CTP oder MELD Score zeigte sich die direkte Messung des Pfortaderdruckes aber nicht überlegen [88]. Auf Grund der erheblich aufwendigeren und für den Patienten invasiven Methodik blieb der Lebervenenendruckgradient daher im Rahmen prognostischer Modelle wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

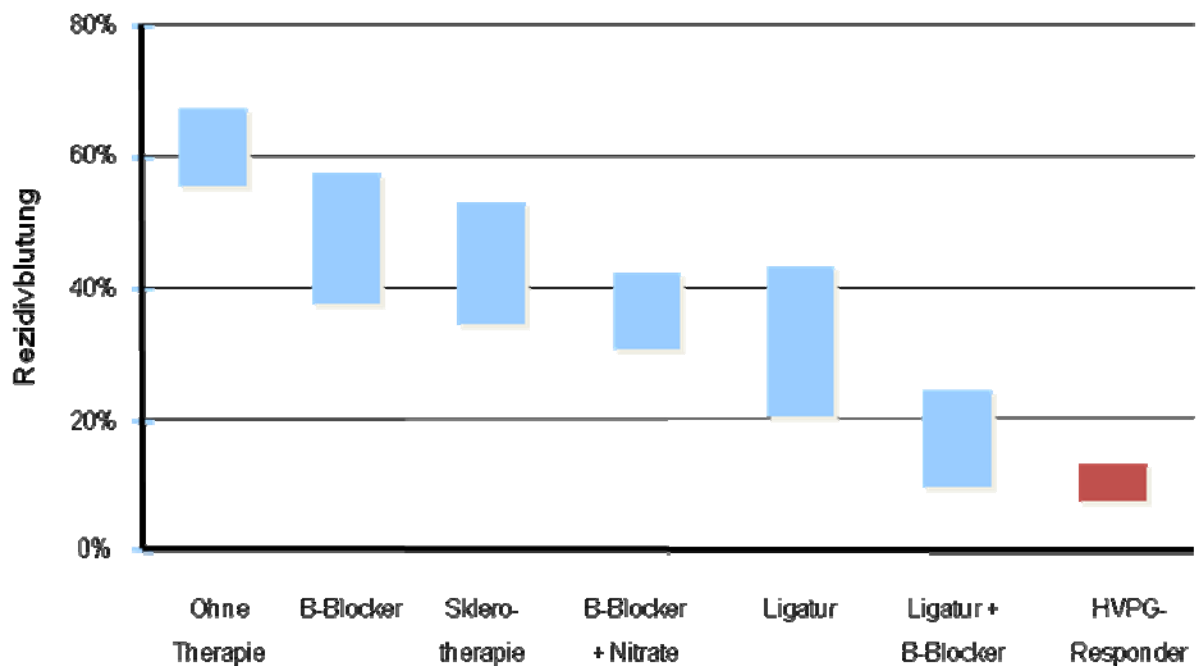


Abbildung 1.3a Häufigkeit der Rezidivblutung in Abhängigkeit der gewählten Therapie zur Prophylaxe nach Varizenblutung. HVP-Responder sind charakterisiert durch einen Abfall des HVP um mindestens 20% oder auf unter 12 mmHg unter Behandlung [77].

In der vorliegenden Arbeit wird an Hand eigener epidemiologischer Daten und unter besonderer Berücksichtigung der hämodynamischen Veränderungen eine kritische Evaluation der derzeit üblichen prognostischen Modelle vorgenommen. Im Zuge der Untersuchungen werden neue prädiktive Marker getestet und entsprechend Modifikationen für die Baveno IV-Klassifikation sowie für den MELD Score vorgeschlagen. Für Patienten mit portopulmonaler Hypertonie, die als Komplikation der Zirrhose nicht von den Klassifikationen erfasst und als Standard Exeption gilt, werden – in der Literatur erstmalig – die Indikationsstellung zur Lebertransplantation in einer Patientenkohorte mit Leberzirrhose überprüft und Selektionskriterien definiert.

2. ZIELSTELLUNG

Die im Rahmen dieser Habilitationsarbeit vorgestellten Untersuchungen beschäftigen sich mit der Prognose der Leberzirrhose und deren Vorhersage in Klassifikationsmodellen. Besondere Berücksichtigung fand dabei der Einfluss der hämodynamischen Veränderungen im großen und kleinen Kreislauf als Folge der portalen Hypertension. An Hand eigener epidemiologischer Daten wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

- *Validierung der Baveno IV-Klassifikation zum natürlichen Verlauf der Leberzirrhose*
 - Lässt sich die empirische Stadieneinteilung in einer unabhängigen Kohorte von Patienten mit Leberzirrhose validieren?
 - Unterscheiden sich die prädiktiven Marker für die kompensierte und dekompensierte Zirrhose bzw. für die 4 Stadien?

- *MELD-ICG als prognostisches Modell bei Leberzirrhose*
 - Welcher metabolische Funktionstest der Leber eignet sich als prädiktiver Parameter auch in Konkurrenz zu CTP und MELD Score?
 - Wird die prognostische Aussagekraft des MELD Score durch die Inkorporation der metabolischen Leberfunktionsanalyse verbessert?

- *Natürlichen Verlauf der pulmonalen Hypertonie im Kontext einer Leberzirrhose*
 - Welche Formen der pulmonalen Hypertonie treten bei Patienten mit Leberzirrhose gehäuft auf?
 - Welche Faktoren sind bei Leberzirrhose und pulmonaler Hypertonie prognostisch relevant?
 - Haben Patienten mit Leberzirrhose und portopulmonaler Hypertonie eine schlechtere Prognose, die die Priorität für die Lebertransplantation rechtfertigt?

Das generelle Ziel der Untersuchungen war es, neue prädiktive Parameter zu etablieren und bestehende prognostische Modelle in ihrer Aussagekraft zu verbessern.

3. PATIENTEN UND METHODIK

In den neun Jahren zwischen 1995 bis 2004 wurden circa 1800 Patienten mit Verdacht auf oder definitiver Diagnose einer Leberzirrhose an das tertiäre Zentrum für Lebererkrankungen der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg überwiesen. Falls noch nicht durchgeführt, beinhalteten die Routineuntersuchungen bei Erstvorstellung neben der Anamnese eine komplette hepatologische Untersuchung einschließlich abdominellem Ultraschall, Ösophagogastroduodenoskopie, Leberbiopsie und Beurteilung der Prognose mittels CTP und MELD Score [9-10]. Weitere klinische Tests folgten bei Verdacht auf eine Zweiterkrankung, darunter eine Echokardiographie, Lungenfunktionstests oder radiologische Untersuchungen mittels Computertomographie bzw. Kernspintomographie.

3.1 Hämodynamische Untersuchungen

Eine Abklärung der portal-venösen und systemischen Hämodynamik [5, 56] erfolgte bei einer der folgenden Indikationen: zur Diagnose einer portalen Hypertension gegebenenfalls verbunden mit einer transjugulären Leberbiopsie oder zur Bestimmung des basalen Pfortaderdrucks vor Therapie mit β -Blockern und/oder Nitraten bzw. einem transjugulären portosystemischen Shunt (TIPS). Vor der Untersuchung wurden alle hämodynamisch wirksamen Substanzen einschließlich der Blutdruck senkenden und diuretisch wirksamen Medikamente für 24 Stunden abgesetzt [87]. Für die hämodynamischen Messungen wurde ein vierlumiger Thermodilutionskatheter (Abbott Lab., USA) verwendet bei gleichzeitig kontinuierlicher, nicht-invasiver Beobachtung (Sirecust, Siemens AG, Deutschland) der Pulsrate und des mittleren arteriellen Druckes (MAD). Die Standardmesswerte beinhalteten den zentralen Venendruck (ZVD), den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP), den mittleren pulmonalkapillären Verschlussdruck (mPAOP) sowie das Herzzeitvolumen (HZV), das auch für die Körperoberfläche (KO) als Herzindex (HI=HZV/KO) standardisiert wurde. Der systemische (SVR) und pulmonale (PVR) vaskuläre Widerstand wurden entsprechend den Standardformeln $[SVR=((MAD-ZVD)/HZV) \times 80]$ bzw. $[PVR=((mPAP-mPAOP)/HZV) \times 80]$ berechnet, wobei die Differenz zwischen mPAP und mPAOP als transpulmonaler Gradient (TPG=mPAP-mPAOP) registriert wurde. Nach dem Rechtsherzkatheter wurden auch die Lebervenen katheterisiert, der freie hepatische Venendruck (FHVP) sowie der hepatische Venenverschlussdruck (WHVP) gemessen und die Differenz, der hepatische Venendruckgradient (HVPG= FHVP-WHVP), bestimmt.

3.2 Metabolische Funktionsteste

Als Teil der hepatologischen Abklärung wurde auch die metabolische Leistung der Leber mittels spezifischer Funktionsteste überprüft. Nicht angewendet werden konnten die Untersuchungen bei Patienten mit bekannter Unverträglichkeit für eine der jeweiligen Substanzen oder bei Patienten unter Behandlung mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Die folgenden Funktionsteste wurden zur Abklärung verschiedener Aspekte der Leberfunktion entsprechend standardisierter und publizierter Anleitungen am liegenden Patienten nach einer 12-stündigen Nüchternphase durchgeführt: Indocyaningrün- und Sorbitol-Clearance, Galactose-Eliminationskapazität und MEGX-Test (Lidocain Elimination).

Indocyaningrün (ICG) ist ein wasserlöslicher, nicht-toxischer Tricarboncyanin-Farbstoff, der nach intravenöser Gabe vollständig an Plasmaproteine gebunden wird [89]. ICG reichert sich in der Galle an und wird ausschließlich hepatisch eliminiert, unterliegt aber keinem enterohepatischen Kreislauf. In den vorliegenden Untersuchungen wurde ICG (ICG Pulsion, Pulsion Medical Systems, Deutschland) als Bolus (0,5 mg/kg KG) appliziert und über 30 Minuten Blutproben in 3-minütigen Abständen entnommen. Nach Zentrifugation der Proben und spektrometrischer Bestimmung der Plasmakonzentrationen (Wellenlänge $\lambda = 800$ nm) erfolgte die Berechnung der Halbwertszeit und der ICG-Clearance [40, 90-91]. Der Variationskoeffizient (Standardabweichung/Mittelwert) bei den Bestimmungen betrug 3,4%.

Sorbitol ist ein physiologisch vorkommender Zucker, der im Körper enzymatisch zu Fructose und Glucose verstoffwechselt wird [92]. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich hepatisch, zu einem geringen Teil auch renal, und folgt dabei einer Kinetik erster Ordnung, da die Extraktionsrate bei Erstpasse durch die Leber bei 93% liegt. Hier wurde Sorbitol 40% (500 mg/kg KG) bis zum Erreichen eines „steady state“ infundiert. Nach enzymatischer Bestimmung der Plasma- und Urinkonzentrationen wurde die hepatische Sorbitol-Clearance berechnet [93]. Der Variationskoeffizient bei den Bestimmungen betrug 6,8%.

Galactose ist ebenfalls ein physiologisch vorkommender Zucker, der fast ausschließlich in der Leber metabolisiert wird [94-95]. Für den Abbau ist die Galaktokinase das geschwindigkeitsbestimmende Enzym, im klinischen Gebrauch wird die Galactose-Eliminationskapazität (GEC) bestimmt. Nach Infusion von Galactose 40% (500 mg/kg KG) über 5 Minuten wurden nach Abwarten der initialen Verteilungsphase zwischen 20 und 60 Minuten post applicationem Blutproben in 5-minütigen Abständen genommen. Die GEC wurde anschließend unter Korrektur der renalen Ausscheidung enzymatisch bestimmt

[96-97]. Der Variationskoeffizient betrug dabei 3,8%.

Lidocain schließlich wird als Medikament mit jedoch geringer therapeutischer Breite eingesetzt [98], die hepatische Monooxygenierung des Substrats wird vorrangig vom Cytochrom P450 System katalysiert. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde 1 mg/kg KG 1%-iges Lidocainhydrochlorid (Jenapharm, Deutschland) intravenös injiziert und die Serumkonzentration des Metaboliten Methylethylenglycinxylylidid (MEGX) vor, sowie 15 und 30 Minuten nach Applikation im Fluoreszenz-Polarisationsimmunoassay (TDxFLx Abbot, USA) gemessen [91, 99]. Der Variationskoeffizient betrug 4,2%.

An Hand des oben beschrieben unterschiedlichen „First-pass-Effektes“ bei Erstpassage durch die Leber und der daraus folgenden Eliminationskinetik gelten die metabolischen Funktionsteste entweder als Maß der Leberdurchblutung (ICG-Clearance, Sorbitol-Clearance) oder der Enzymaktivität (Galatose-Eliminationskapazität, MEGX-Test) [100].

3.3 Datenakquisition und Studiendesign

Für die in der vorliegenden Arbeit dargestellten unizentrischen, klinischen Kohortenstudien wurden die Daten von 713 Patienten retrospektiv ausgewertet, für die zwischen November 1995 und Dezember 2004 im Rahmen der Abklärung einer Leberzirrhose hämodynamische Messdaten inklusive des Pfortaderdruckes erhoben wurden. Die Kohorte umfasst circa 40% aller Patienten, die in dieser Zeit mit der Diagnose Leberzirrhose an das Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg überwiesen wurden. Als Einschlusskriterium für die weiterführenden Analysen galt neben der Indikation und dem Einverständnis zur portal-venösen und systemischen Druckmessung der histologische Nachweis einer Leberzirrhose. Ausschlusskriterien für alle Studien waren der Nachweis einer malignen Erkrankung einschließlich eines hepatozellulären Karzinoms sowie das Vorliegen einer Thrombose im Zuflussgebiet der Leber (Pfortader, Milz- und Mesenterialvenen). Eventuell bestehende Komplikationen der Zirrhose wurden entsprechend der zum Zeitpunkt des Auftretens etablierten klinischen Praxis behandelt [73, 76, 79-80, 101]. Dies beinhaltete die Therapie der Varizenblutung und des hepatorenenal Syndroms mit vasoaktiven Substanzen, portosystemischer Shunt-Anlage oder gegebenenfalls Hämodialyse, Diuretika und gegebenenfalls portosystemische Shunt-Anlage bei Aszites sowie die primäre bzw. sekundäre Prophylaxe bei Varizen und spontan bakterieller Peritonitis. Bei Alkoholabusus erhielten die Patienten psychologische Unterstützung, Abstinenz war jedoch kein Einschlusskriterium.

Primärer Zielparameter der Kohortenstudien war das Gesamtüberleben der Patienten, sekundäre Zielparameter die Identifizierung prognostisch relevanter Faktoren. Beinhaltete die Behandlung der Patienten im Beobachtungsverlauf eine Lebertransplantation oder TIPS-Anlage, wurden sie zum Zeitpunkt der Intervention zensiert. Die demographischen und klinischen Daten der Kohorte wurden mit Hilfe der Patientenakten erhoben, Überleben und Todesursache durch Erhebung bei den zuständigen Landesbehörden. Die Datenakquisition erfolgte bis zum Ende der Nachbeobachtung am 30. November 2006. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten lag zu allen genannten Untersuchungen vor, die Datenanalyse erfolgte in Übereinstimmung mit der deutschen Gesetzgebung zum Datenschutz und den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen in der Deklaration von Helsinki.

3.4 Statistische Analyse zu „Validierung der Baveno IV-Klassifikation“

Ziel der Baveno IV-Klassifikation [30-31] ist die Risikostratifizierung der Leberzirrhose an Hand der Komplikationen Varizen, Aszites und Varizenblutung. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Validierung der Klassifikation sowie die Analyse prädiktiver Faktoren für das Überleben unter Berücksichtigung der portalen Hypertension gemessen als HVPG. Neben den in Kapitel 3.3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Kohortenstudie daher die folgenden Ausschlusskriterien zusätzlich verwendet: eine vorbestehende Behandlung der portalen Hypertension mittels vaskulärer Shunt-Anlage zum Zeitpunkt der Evaluierung sowie Zweiterkrankungen mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr (Abbildung 4.1a).

Die Patienten, die die Kriterien erfüllten, wurden entsprechend der Baveno-Klassifikation (Referenz) an Hand der vier Stadien unterteilt. Als Definition der Stadien galten die folgenden Parameter: Stadium 1 = sonographisch und endoskopisch kein Aszites und keine Varizen; Stadium 2 = sonographisch kein Aszites, endoskopisch Varizen anamnestisch jedoch ohne stattgehabte Varizenblutung; Stadium 3 = sonographischer Nachweis von Aszites anamnestisch ohne stattgehabte Varizenblutung; Stadium 4 = anamnestisch stattgehabte Varizenblutung mit oder ohne sonographischem Nachweis von Aszites. Patienten in Stadium 1 und 2 hatten definitionsgemäß eine kompensierte Zirrhose, Patienten in den Stadien 3 und 4 eine dekomensierte Zirrhose. Unabhängig der Baveno-Klassifikation wurden die Patienten im Stadium 4 noch einer weiteren Analyse unterzogen, in der sie nach dem sonographischen Nachweis von Aszites nochmals unterteilt wurden.

Die Darstellung kontinuierlicher Daten erfolgte als Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Median und Bereich (Spannweite), die kategorischer Daten als absolute bzw. relative Häufigkeiten. Das Gesamtüberleben sowie das Überleben zu den Zeitpunkten 6 Monate, 1 Jahr und 2 Jahre wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet, der Vergleich zwischen den Subgruppen mittels Log-Rangsummentest bzw. Breslow-Test durchgeführt. Der Einfluss individueller prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe einer uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zur Untersuchung der Hazardfunktion ermittelt. Für die univariate Analyse wurden die folgenden Parameter herangezogen: CTP und MELD Score, die Laborwerte Kreatinin, INR, Quick, Albumin und Thrombozytenzahl sowie die hämodynamischen Messwerte HVPG, CO und SVR. Alle Variablen, die univariat einen p-Wert kleiner 0,1 erreichten, wurden in eine multivariate, rückwärtsgerichtete und schrittweise Regressionsanalyse eingebracht. Auf Grund der engen Korrelation zwischen den Laborwerten und den Prognosesystemen CTP und MELD Score wurden für die multivariaten Analysen zwei Modelle verwendet: Modell 1 enthielt die Variablen CTP und MELD Score sowie HVPG und SVR, Modell 2 die Laborwerte Bilirubin, INR, Quick, Kreatinin und Thrombozytenzahl sowie HVPG und SVR. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet, alle Analysen erfolgten mit Hilfe der SPSS Software (Version 15; SPSS Inc., USA).

3.5 Statistische Analyse zu „MELD-ICG als prognostisches Modell bei Leberzirrhose“

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den prädiktiven Wert metabolischer Leberfunktionsteste für das Überleben bei Leberzirrhose unter Berücksichtigung etablierter Klassifikationen wie CTP und MELD Score [9-10] sowie der portalen Hypertension gemessen als HVPG zu analysieren, und die Möglichkeit zu prüfen, die Vorhersagekraft des MELD Score durch Integration eines der Teste zu verbessern. Neben den in Kapitel 3.3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Kohortenstudie daher die folgenden Ausschlusskriterien zusätzlich verwendet: eine vorbestehende Behandlung der portalen Hypertension mittels vaskulärer Shunt-Anlage zum Zeitpunkt der Evaluierung, Zweiterkrankungen mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr sowie unvollständige oder fehlende Ergebnisse für die metabolischen Leberfunktionsteste bei bekannter Unverträglichkeit oder unter kontinuierlicher Dialyse (Abbildung 4.2a). Die Patienten, die die Kriterien erfüllten, wurden an Hand der Therapie, die sie für die portale Hypertension zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an der Martin-Luther-Universität erhielten, nochmals unterteilt: Gruppe 1 erhielt eine medikamentöse und endoskopische „Standardtherapie“, Gruppe 2 eine TIPS-Anlage mit entsprechendem Effekt auf die Leberperfusion [5]. Beinhaltete die Behandlung der Patienten im weiteren

Beobachtungsverlauf eine Lebertransplantation oder TIPS-Anlage, wurden sie zum Zeitpunkt der Intervention, wie in Kapitel 3.3 beschrieben, zensiert.

Die Darstellung kontinuierlicher Daten erfolgte als Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Median und Bereich (Spannweite), die kategorischer Daten als absolute bzw. relative Häufigkeiten. Das Gesamtüberleben sowie das Überleben zu den Zeitpunkten 3 Monate und 1 Jahr wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Einfluss individueller prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe einer uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zur Untersuchung der Hazardfunktion ermittelt. Für die univariate Analyse wurden die folgenden Parameter herangezogen: CTP und MELD Score, HVPG sowie die Leberfunktionsteste Indocyaningrün- und Sorbitol-Clearance, Galactose-Eliminationskapazität (GEK) und MEGX-Test. Alle Variablen, die univariat einen p-Wert kleiner 0,1 erreichten, wurden in eine multivariate, rückwärtsgerichtete und schrittweise Regressionsanalyse eingebracht.

Auch das Verhältnis zwischen MELD Score, der ICG-Halbwertszeit und dem 3-Monate bzw. 1-Jahresüberleben wurde mittels einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse formal untersucht. Da in Regressionsmodellen mit einer Interaktion zwischen den kovariaten Variablen keine Hazardfunktionen angegeben werden können, wurden die Ergebnisse als rohe Parameter mit den 95% Konfidenzintervallen angegeben. Die Berechnung des MELD Scores erfolgte laut der publizierten Standardformel $11,2 * \ln(\text{INR}) + 9,57 * \ln(\text{Kreatinin in mg/dL}) + 3,78 * \ln(\text{Bilirubin in mg/dL}) + 6,43$ mit einem unteren Limit von 1 für alle Variablen und einem oberen Limit von 4 für Kreatinin [10]. Alle Werte wurden entsprechend den Vorgaben gerundet und die Gesamtzahl bei 40 limitiert. Die Berechnung des neuen MELD-ICG Scores wurde an Hand der Patienten unter Standardtherapie mit dem 1-Jahresüberleben als Zielparameter etabliert und in den Patienten mit TIPS-Anlage validiert. Analog zum MELD Score wurde auch hier ein oberes Limit von 40 Punkten eingeführt und die geschätzten Unterschiede zwischen den beiden Berechnungen graphisch dargestellt [43]. Die diskriminative Fähigkeit der prognostischen Systeme MELD, MELD-ICG und MELD-Na wurden schließlich in einem logistischen Regressionsmodell bewertet. Hierzu wurde die concordance statistic (c-statistic) als Maß der Fläche unter der receiver operating curve (ROC)-Kurve (AUC) verwendet und nach der Methode von DeLong verglichen [102]. Alle Analysen erfolgten mit Hilfe der SAS (Version 9.2; SAS GmbH, Deutschland) und SPSS Software (Version 15; SPSS Inc., USA). Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3.6 Statistische Analyse zu „Pulmonale Hypertonie im Kontext einer Leberzirrhose“

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, häufige Formen der pulmonalen Hypertonie im Kontext einer Zirrhose zu kategorisieren, prädiktive Faktoren für das Überleben in den jeweiligen Subgruppen zu identifizieren und den Einfluss einer pulmonalen Hypertonie auf die Prognose eines Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen. Neben den in Kapitel 3.3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Kohortenstudie daher das folgende Ausschlusskriterium zusätzlich verwendet: unvollständige oder fehlende hämodynamische Messdaten des systemischen und pulmonalen Kreislaufes (Abbildung 4.3a).

Die Patienten, die die Kriterien erfüllten, wurden entsprechend der WHO-Klassifikation [54] an Hand des mittleren pulmonalarteriellen Druckes in eine Gruppe ohne (mPAP \leq 25 mmHg) bzw. mit pulmonalem Hypertonus (mPAP $>$ 25 mmHg) unterteilt. Die weitere Klassifikation der Patienten mit erhöhtem pulmonalem Druck erfolgte auf der Basis der medizinischen Vorgeschichte und der respektiven Untersuchungsergebnisse. Keiner der Patienten litt an kongenitalen kardiopulmonalen Malformationen oder autoimmunen Erkrankungen wie Sarkoidose, testete positiv für das Human Immunodeficiency Virus (HIV) oder nahm Medikamente, die eine pulmonalen Hochdruck hervorrufen können. Bei Vorliegen einer relevanten Linksherzerkrankung oder einer chronischen Lungenerkrankung wurde die pulmonale Hypertonie als Folgeerkrankung eingestuft und unter dem Begriff kardiopulmonale Hypertonie zusammengefasst. Bei allen anderen Patienten wurde der erhöhte pulmonale Druck auf die zirkulatorischen Veränderungen, die mit der portalen Hypertension einhergehen, zurückgeführt [56, 77]. In dieser Gruppe wurde die Diagnose portopulmonale Hypertonie bei Vorliegen einer pulmonalarteriellen Hypertonie, charakterisiert durch einen normalen pulmonalkapillären Verschlussdruck sowie erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand, gestellt. Da jedoch die Referenzwerte für drei der relevanten Messwerte - mPAOP, PVR und TPG – im Kontext einer Zirrhose noch diskutiert werden [66, 103], wurden die Messdaten des pulmonalen Kreislaufes (mPAOP, PAOP, PVR und TPG) als kontinuierliche und nicht als kategorische Variablen in die Überlebensanalyse eingebracht.

Die Darstellung kontinuierlicher Daten erfolgte als Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Median und Bereich (Spannweite), die kategorischer Daten als absolute bzw. relative Häufigkeiten. Die statistische Signifikanz für Vergleiche zwischen den Gruppen wurde entsprechend mittels des Mann-Whitney *U* Tests und des Chi-Quadrat-Tests erhoben. Das Gesamtüberleben bzw. das 3-Monateüberleben wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet, der Vergleich zwischen den Subgruppen mittels Log-Rangsummentest bzw. Breslow-Test durchgeführt. Der Einfluss individueller

prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe einer uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zur Untersuchung der Hazardfunktion ermittelt. Für die univariate Analyse in der gesamten Kohorte wurden die folgenden Parameter herangezogen: Alter, Geschlecht, CTP und MELD Score, das Vorliegen einer Linksherzerkrankung oder chronischen Lungenerkrankung, die Therapie mittels chronischer Dialyse, und die hämodynamischen Messwerte HVPG, mPAP, mPAOP, PVR, TPG, ZVD, HZV, HI und SVR. Alle Variablen, die univariat einen p-Wert kleiner 0,1 erreichten, wurden in die multivariate, rückwärtsgerichtete und schrittweise Regressionsanalyse eingebracht. Außer dem mPAP wurden die gleichen Parameter auch für die Untersuchung der Einflussgrößen auf die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mittels binärer logistischer Regressionsanalyse verwendet.

Im zweiten Regressionsmodell bei Patienten mit einem mPAP >25 mmHg wurden lediglich die Variablen mPAP, mPAOP, PVR und TPG eingebracht, um die hämodynamischen Parameter des pulmonalen Kreislaufes mit einem prognostischen Einfluss auf das Überleben zu identifizieren. Die diskriminative Fähigkeit der Faktoren wurde zusätzlich in einem logistischen Regressionsmodell bewertet. Hierzu wurde die concordance statistic (c-statistic) als Maß der Fläche unter der receiver operating curve (ROC)-Kurve (AUC) verwendet und der Grenzwert (cut-off) zur Unterscheidung zwischen Patienten, die kürzer oder länger als 3, 6 oder 12 Monate lebten, ermittelt [104]. Schließlich wurde die Cox-Regressionsanalyse der prognostischen Parameter in den drei Subgruppen mit pulmonaler Hypertonie wiederholt. Als Faktoren für die Analyse wurden die in der ersten multivariaten Analyse signifikanten Variablen sowie die linksventrikuläre Funktion in der Echokardiographie bei Patienten mit kardiopulmonaler Hypertonie und der anamnestische Nikotingebrauch bzw. die Medikation mit β -Blockern in den beiden anderen Subgruppen verwendet. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet, alle Analysen erfolgten mit Hilfe der SPSS Software (Version 15; SPSS Inc., USA).

4. ERGEBNISSE

4.1 Validierung der Baveno IV-Klassifikation

Der natürliche Verlauf der Leberzirrhose ist von zwei Phasen geprägt, der kompensierten Phase bei noch normalem oder gering erhöhtem Pfortaderdruck, und der dekompensierten Phase mit abnehmender Leberfunktionsleistung, erhöhtem Pfortaderdruck und extrahepatischen Komplikationen. Das mediane Überleben eines Patienten beträgt bei kompensierter Zirrhose 12 Jahre, bei dekompensierter Zirrhose lediglich 2 Jahre [30, 32]. Basierend auf retrospektiven Studien wurde 2005 auf der internationalen Baveno IV Konferenz ein 4-Stadiensystem postuliert, das die kompensierte Phase an Hand der Präsenz von Varizen, die dekompensierte Phase nach Aszites und Varizenblutung unterscheidet [31]. Als prädiktive Faktoren dienten demnach die portale Hypertension bei kompensierten, extrahepatische Komplikationen bei dekompensierten Patienten.

Etablierte Modelle wie der CTP und MELD Score versuchen hingegen gemeinsame prognostische Parameter für alle Patienten mit Zirrhose zu finden. Als Zielparameter dieser Modelle wurde meist eine kurze Überlebenszeit, z.B. das 3-Monats- oder 1-Jahresüberleben, gewählt, sie bewerten daher insbesondere Patienten in der kompensierten Phase nur unzureichend [28, 34]. Das Ziel unserer Studie war es 1) die Baveno IV-Klassifikation erstmalig in einer unabhängigen Patientenkohorte mit Zirrhose zu validieren und 2) prädiktive Faktoren für die einzelnen Stadien zu definieren.

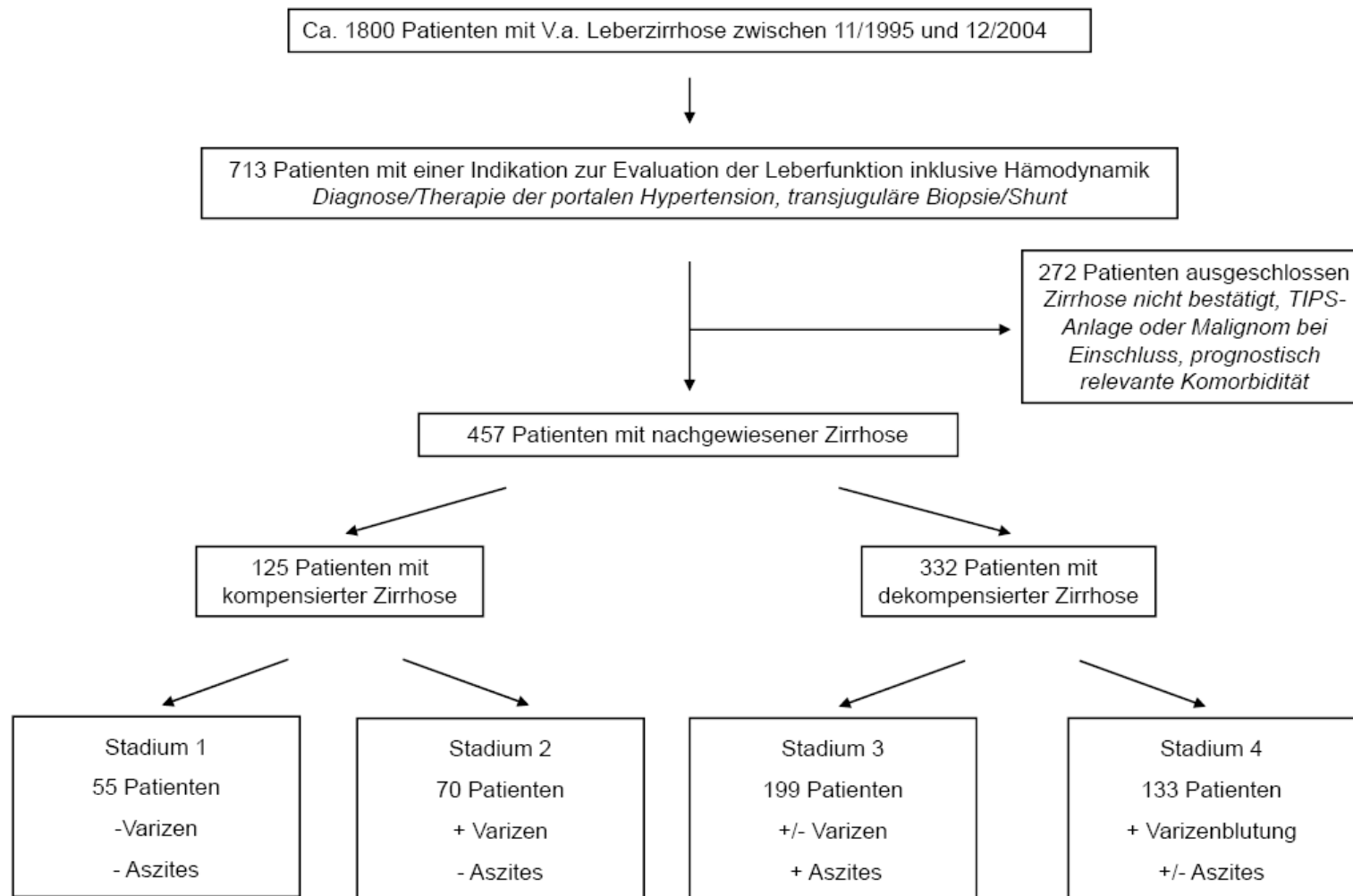


Abbildung 4.1a Studienalgorithmus mit Ein- und Ausschlusskriterien sowie Einteilung der Patienten an Hand der Baveno IV-Klassifikation [31].

Tabelle 4.1a Demographische und klinische Daten der Kohorte bei Einschluss, unterteilt an Hand der Baveno IV-Klassifikation (n=457).

	Kompensierte Zirrhose			Dekompensierte Zirrhose		
	gesamt (n=125)	Stadium 1 (n=55)	Stadium 2 (n=70)	gesamt (n=332)	Stadium 3 (n=199)	Stadium 4 (n=133)
Patienten						
männlich/weiblich, <i>n</i> (%)	67/58 (54/46)	29/26 (53/47)	38/32 (54/46)	220/112 (66/34)	128/71 (64/36)	92/41 (69/31)
medianes Alter, <i>Jahre (Bereich)</i>	56 (20-76)	54 (26-74)	57 (20-76)	53 (25-80)	53 (26-80)	53 (25-75)
Lebererkrankung, <i>n</i> (%)						
Alkoholische Lebererkrankung	50 (40)	17 (31)	33 (47)	258 (78)	156 (78)	102 (77)
Nicht-alkoholische Fettleber	12 (10)	5 (9)	7 (10)	7 (2)	2 (1)	5 (4)
Virale Hepatitis	24 (19)	12 (22)	12 (17)	24 (7)	15 (7)	9 (7)
Autoimmune Lebererkrankungen	11 (9)	6 (11)	5 (7)	15 (5)	9 (5)	6 (4)
Metabolische Lebererkrankungen	10 (8)	6 (11)	4 (6)	11 (3)	7 (4)	4 (3)
Kryptogene Leberzirrhose	18 (14)	9 (16)	9 (13)	17 (5)	10 (5)	7 (5)
Stadium der Zirrhose						
MELD Score, <i>m ± SD</i>	10 ± 3	9 ± 3	11 ± 3	16 ± 7	17 ± 7	14 ± 5
Child A/B/C, <i>n</i>	80/32/0	42/5/0	38/27/0	32/158/130	5/93/95	27/65/35
CTP score, <i>m ± SD</i>	6 ± 1	5 ± 1	6 ± 1	9 ± 2	10 ± 2	8 ± 2
Labor						
Bilirubin (<i>mg/dl</i>), <i>m ± SD</i>	1,8 ± 2,1	2,0 ± 2,6	1,7 ± 1,6	4,6 ± 6,3	5,8 ± 7,0	3,2 ± 4,6
Kreatinin (<i>mg/dl</i>), <i>m ± SD</i>	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,2 ± 1,0	1,3 ± 1,2	1,0 ± 0,4
Albumin (<i>g/l</i>), <i>m ± SD</i>	38 ± 7	41 ± 6	37 ± 8	30 ± 8	29 ± 7	31 ± 9
INR, <i>m ± SD</i>	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,4
Quick (%), <i>m ± SD</i>	82 ± 17	89 ± 18	77 ± 16	65 ± 20	64 ± 21	66 ± 19
Thrombozyten (<i>Gpt/l</i>), <i>m ± SD</i>	150 ± 82	171 ± 95	133 ± 66	132 ± 81	143 ± 84	116 ± 75
Hämodynamik						
HVPG (<i>mmHg</i>), <i>m ± SD</i>	12 ± 5	10 ± 5	13 ± 4	17 ± 5	17 ± 5	17 ± 5
Herzzeitvolumen (<i>l/min</i>), <i>m ± SD</i>	7 ± 2	6 ± 2	8 ± 2	7 ± 2	7 ± 3	7 ± 2
Herzindex (<i>l/min/m²</i>), <i>m ± SD</i>	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1
SVR (<i>dyn*s/cm⁵</i>), <i>m ± SD</i>	1057 ± 319	1167 ± 295	971 ± 312	954 ± 358	923 ± 369	999 ± 336
Klinischer Verlauf						
Nachbeobachtung, <i>Monate (Bereich)</i>	76 (20-76)	82 (26-74)	71 (20-76)	40 (25-80)	37 (26-80)	44 (25-75)
Tod, <i>n</i> (%)	44 (35)	13 (23)	31 (44)	225 (68)	137 (69)	88 (66)

4.1.1 Kompensierte und dekompenzierte Zirrhose

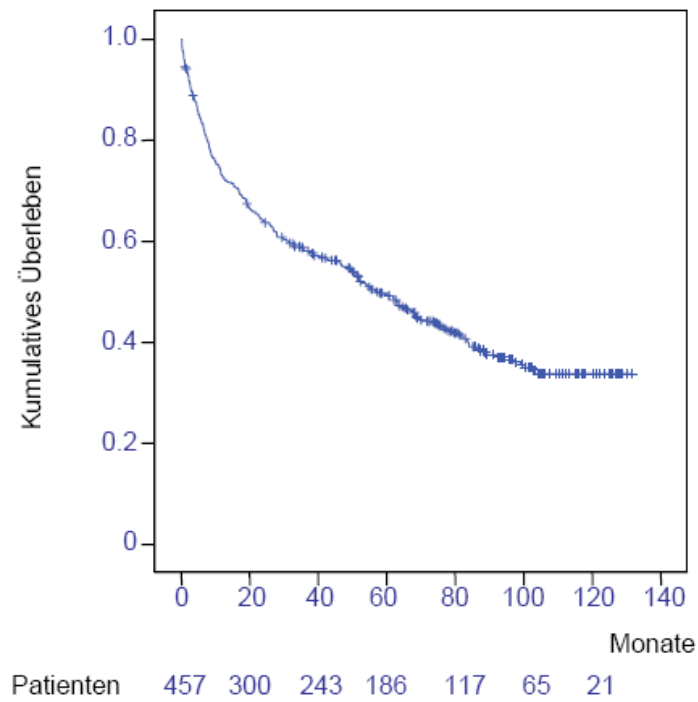
457 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden entsprechend der Baveno IV-Klassifikation nach kompensierter oder dekompenzierter Zirrhose unterteilt (Abbildung 4.1a). Der mediane Beobachtungszeitraum für Patienten in der kompensierten Phase betrug nach Studieneinschluss 6 Jahre (Bereich 2 Monate – 11 Jahre), in der dekompenzierten Phase 3 Jahre (Bereich 1 Woche bis 11 Jahre), die demographischen und klinischen Daten der Kohorte sind in Tabelle 4.1a zusammengefasst. Sowohl Gesamtletalität als auch die Letalität nach 6 Monaten sowie 1 und 2 Jahren unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (HR 3,7, $p < 0,001$; Abbildung 4.1b und Tabelle 4.1b).

4.1.2 Prädiktive Faktoren bei kompensierter und dekompenzierter Zirrhose

Mögliche Parameter mit Einfluss auf das Überleben wurden jeweils getrennt mittels einer uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht (Tabelle 4.1b). Da sich sowohl die prognostischen Modelle CTP und MELD Score als auch deren laborchemische Einzelparameter in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen, wurden zwei separate multivariate Regressionsmodelle konstruiert (Tabelle 4.1c). Das Regressionsmodell 1 berücksichtigte die berechnete Form des CTP und MELD Scores zusammen mit einem HVPG > 10 mmHg als Nachweis einer portalen Hypertension. Im Regressionsmodell 2 wurden die laborchemischen Einzelparameter Bilirubin, Quick, Albumin sowie Kreatinin und INR zusammen mit der Thrombozytenzahl und dem HVPG > 10 mmHg untersucht.

Als einziger unabhängiger Parameter für die Prognose bei kompensierter Zirrhose etablierte sich im Regressionsmodell 1 der HVPG > 10 mmHg (HR 2,37; $p = 0,024$), im Regressionsmodell 2 der HVPG > 10 mmHg zusammen mit der INR (HR 2,72; $p = 0,011$). In der dekompenzierten Phase waren dagegen der MELD Score (HR 1,04; $p < 0,001$) im Regressionsmodell 1, bzw. Bilirubin (HR 1,03; $p < 0,001$) und Thrombozytenzahl (HR 0,99; $p = 0,006$) im Regressionsmodell 2 signifikant (Tabelle 4.1b).

A)



B)

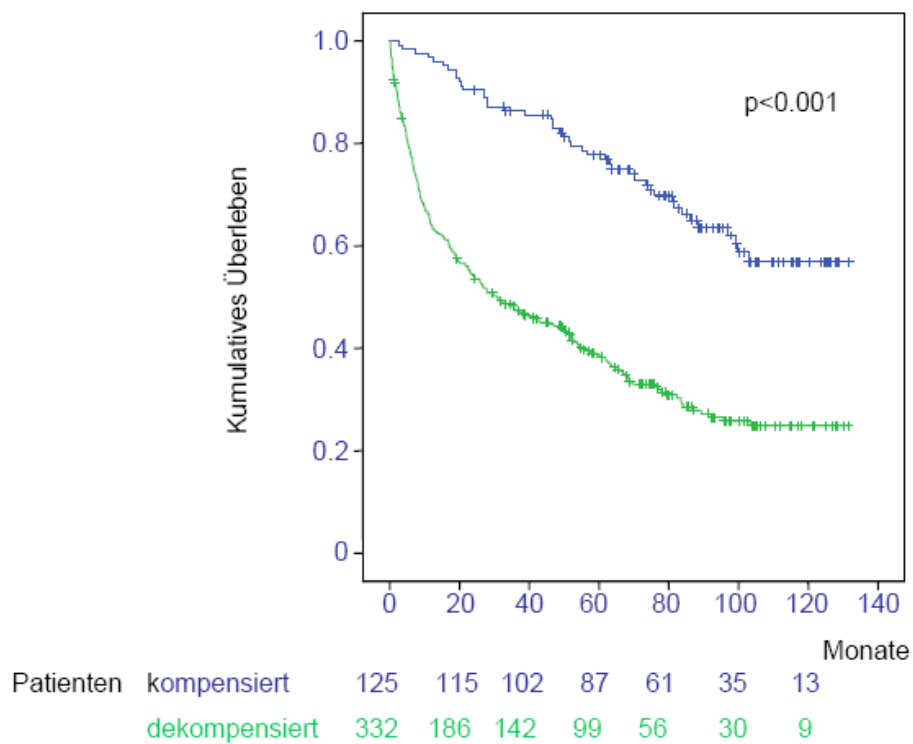


Abbildung 4.1b Kumulatives Überleben in einer Kohorte mit Leberzirrhose:

A) gesamt (n=457); B) im Vergleich zwischen Patienten mit kompensierter (n=125) und dekompensierter (n=332) Zirrhose.

Tabelle 4.1b Letalität bezogen auf die Zeit (6 Monate, 1 bzw. 2 Jahre und Gesamtletalität nach 11 Jahren) sowie prädiktive Faktoren für die Kohorte bei Einschluss, unterteilt an Hand der Baveno IV-Klassifikation (n=457).

Stadien		6 Monats-Letalität n (%)	1 Jahres-Letalität n (%)	2 Jahres-Letalität n (%)	Gesamt-Letalität n (%)	Prädiktive Faktoren (univariate Cox-Regression)	Prädiktive Faktoren (multivariate Cox-Regression)
Kompensierte Zirrhose	gesamt (n=125)	2 (1,6)	4 (3,2)	12 (9,6)	44 (35,2)	HVPG>10; INR; Quick; Thrombozyten	HVPG>10; INR
	Stadium 1 (n=55)	2 (3,6)	2 (3,6)	5 (9,1)	13 (23,6)	HVPG>10; INR; Quick	-
	Stadium 2 (n=70)	0 (0,0)	2 (2,9)	7 (10,0)	31 (44,3)	-	-
Dekompensierte Zirrhose	gesamt (n=332)	76 (22,9)	122 (36,7)	155 (46,7)	225 (67,8)	CTP Score; MELD Score; INR; Quick; Kreatinin; Bilirubin; Thrombozyten; SVR	MELD Score; Bilirubin; Thrombozyten
	Stadium 3 (n=199)	50 (25,1)	82 (41,2)	101 (50,8)	137 (68,8)	CTP Score; MELD Score; INR; Quick; Kreatinin; Bilirubin; Thrombozyten;	CTP Score; Kreatinin; Thrombozyten;
	Stadium 4 (n=133)	26 (19,5)	40 (30,1)	54 (40,6)	88 (66,2)	CTP Score; MELD Score; Bilirubin; Thrombozyten; HVPG	MELD Score; Bilirubin; HVPG
Gesamt	(n=457)	78 (10,8)	126 (17,5)	167 (23,2)	269 (37,3)		

Tabelle 4.1c Tabellarische Darstellung der untersuchten Parameter und Patienten in Regressionsmodell 1 und 2.

	Untersuchte Parameter	Untersuchte Patienten (n=457)
Regressionsmodell 1	Scores: CTP und MELD Portale Hypertension: HVPG > 10 mmHg	Kompensierte (n=125) und dekomensierte (n=332) Zirrhose Stadien 1 (n=55) / 2 (n=70) / 3 (n=199) / 4 (n=133)
Regressionsmodell 2	Einzelparameter: Bilirubin; Quick; Albumin; Kreatinin; INR Portale Hypertension: HVPG > 10 mmHg; Thrombozytenzahl	Kompensierte (n=125) und dekomensierte (n=332) Zirrhose Stadien 1 (n=55) / 2 (n=70) / 3 (n=199) / 4 (n=133)

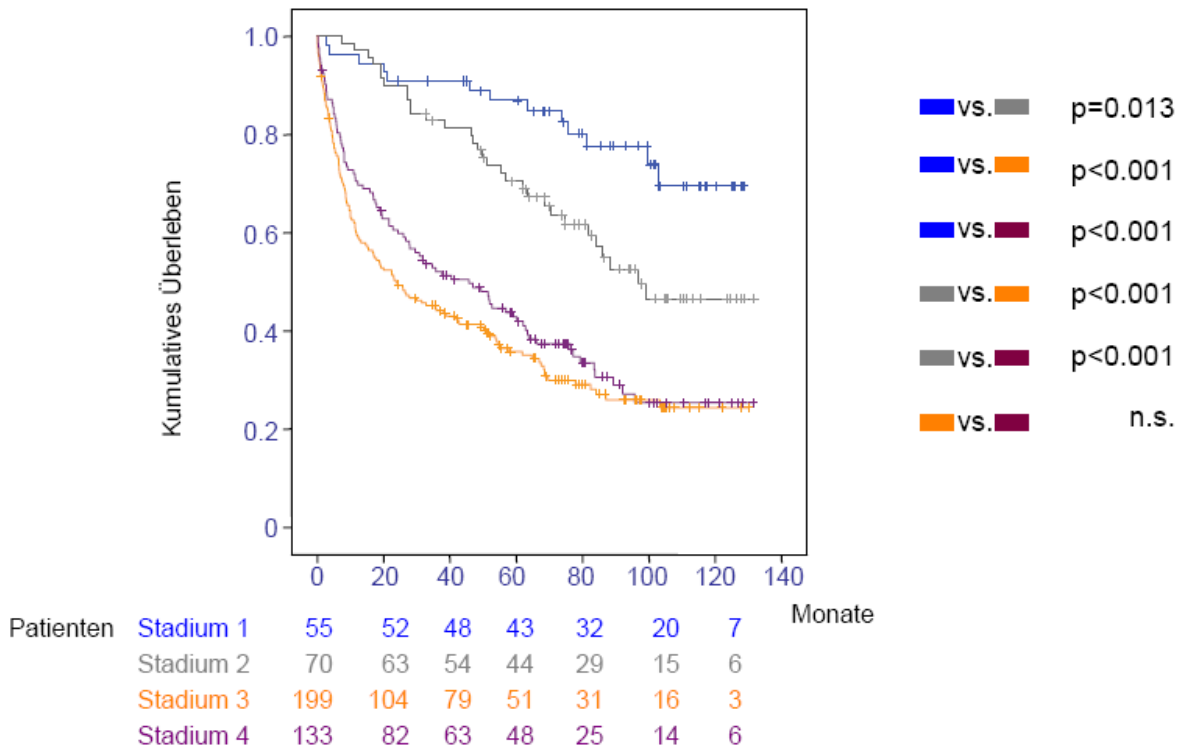
4.1.3 4-Stadien Klassifikation

Die demographischen und klinischen Daten der Patienten unterteilt nach den vier Stadien der Baveno IV-Klassifikation sind einschließlich des Nachbeobachtungszeitraumes in der Tabelle 4.1a dargestellt. In unserer Kohorte war bei kompensierter Zirrhose das Stadium 2 (Nachweis von Varizen ohne Aszites) mit einer höheren Letalität (HR 2,1, $p=0,015$; Abbildung 4.1c und Tabelle 4.2b) assoziiert als das Stadium 1 (ohne Varizen oder Aszites). Die beiden Stadien der dekompenzierten Zirrhose – Stadium 3 (Nachweis von Aszites mit/ohne Varizen) und Stadium 4 (Nachweis einer Varizenblutung mit/ohne Aszites) – zeigten dagegen keinen signifikanten Unterschied im Überleben. Wurde jedoch das Stadium 4 nochmals nach Aszites unterteilt – d.h. in ein Stadium 4a (Varizenblutung ohne Aszites) und 4b (Varizenblutung mit Aszites) – ließ sich eine signifikant niedrigere Letalität für die Patienten ohne Aszites nachweisen (HR 1,5, $p=0,024$; Abbildung 4.1c).

4.1.4 Prädiktive Faktoren in der 4-Stadienklassifikation

Mögliche Parameter mit Einfluss auf das Überleben wurden wiederum getrennt für die einzelnen Stadien mittels einer uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht (Tabelle 4.1b), für die multivariate Analyse wurden die zuvor beschriebenen Regressionsmodelle 1 und 2 verwendet. Im Gegensatz zur Gesamtgruppe der Patienten mit kompensierter Zirrhose konnte jedoch weder für Stadium 1 noch Stadium 2 ein unabhängiger prädiktiver Faktor definiert werden. Dagegen etablierte sich für das Stadium 3 der CTP Score (HR 1,17; $p=0,001$) im Regressionsmodell 1, Kreatinin (HR 1,15; $p=0,038$) und Thrombozytenzahl (HR 0,99; $p<0,001$) im Regressionsmodell 2 als prognostisch signifikant. Die signifikanten Parameter im Stadium 4 waren MELD Score (HR 1,06; $p=0,015$) und HVPG (HR 1,06; $p=0,022$) im Modell 1, Bilirubin (HR 1,11; $p<0,001$) im Modell 2 (Tabelle 4.1b).

C)



D)

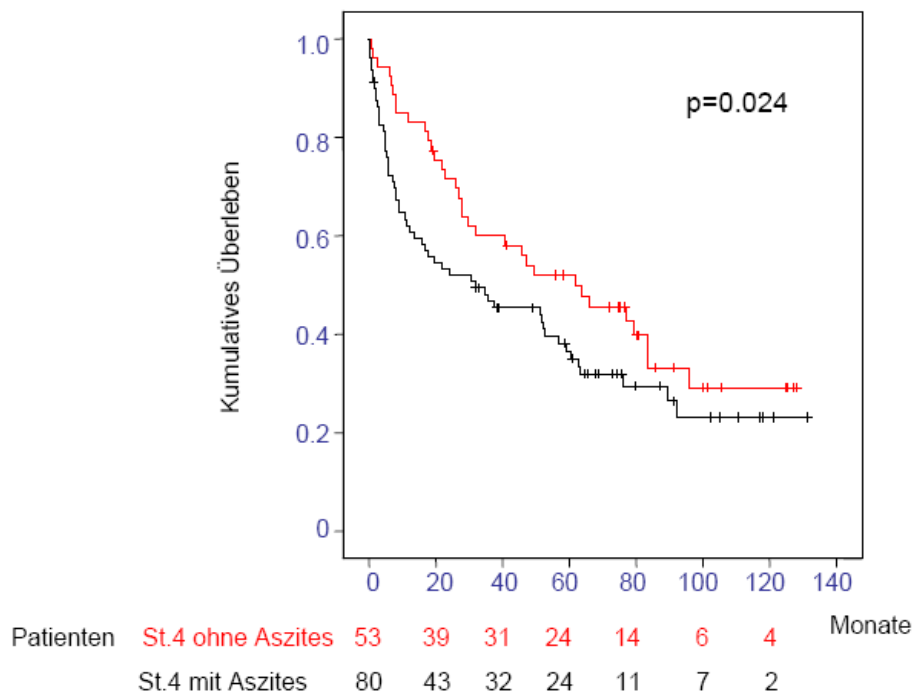


Abbildung 4.1c Kumulatives Überleben in einer Kohorte mit Leberzirrhose:

A) im Vergleich zwischen Patienten im Stadium 1 (n=55), 2 (n=70), 3 (n=199) und 4 (n=133); B) im Vergleich zwischen Patienten im Stadium 4a (n=53) und 4b (n=80).

4.1.5 Zusammenfassung

Die Einteilung in die vier Stadien der Baveno-Klassifikation lässt sich für die kompensierte Leberzirrhose in unserer unabhängigen Patientenkohorte nachvollziehen, ein Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen zeigt sich aber erst nach mehr als zwei Jahren. Als prädiktiver Faktor für eine schlechtere Prognose eignet sich bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ein HVPG >10 mmHg als akkurates diagnostisches Kriterium für eine portale Hypertension.

Die unterschiedliche Prognose für die Stadien 3 und 4 der dekompenzierten Leberzirrhose ist hingegen in unserer Kohorte nicht nachvollziehbar, eher scheint Aszites als Unterscheidungsmerkmal geeignet. Bei Nachweis von Aszites mit/ohne Varizenblutung zeigen Patienten ein schlechteres Überleben als bei Nachweis einer Varizenblutung ohne Aszites. Für die Prognose der dekompenzierten Zirrhose im Allgemeinen eignet sich der etablierte MELD Score, außerdem auch die Thrombozytenzahl. Unterteilt man die Patienten nach Stadium 3 und 4, sind der CTP Score und Kreatinin zur Risikoabschätzung der Letalität besser geeignet für Patienten mit Aszites, der MELD Score und der HVPG für Patienten mit einer Varizenblutung.

4.2 MELD-ICG Score als prognostisches Modell bei Leberzirrhose

Wie im vorherigen Kapitel gezeigt, eignet sich der MELD Score als prognostisches Modell insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose. In vielen Ländern einschließlich Deutschlands gilt er deshalb als objektive, untersucherunabhängige Bewertungsgrundlage für die Allokation von Spenderorganen bei der Lebertransplantation [46]. Auf Grund der empirischen Auswahl der Variablen gehen jedoch nicht alle potentiellen prädiktiven Parameter wie zum Beispiel portale Hypertension und Leberdurchblutung oder Aszites und Hyponatriämie in die Berechnung ein [87, 105-106]. In den letzten Jahren wurden daher verschieden Modifikationen des MELD Score getestet, zuletzt in einer großen amerikanischen Studie, die durch Integration des Natriumwertes im Serum einen Zugewinn von bis zu 13 Punkten für einen individuellen MELD Score zeigen konnte [43].

Metabolische Funktionsteste untersuchen den hepatischen Stoffwechsel verschiedener Substanzen, der je nach Ausprägung des „First-pass-Effektes“ ein Maß der Leberdurchblutung (Indocyaningrün (ICG)-Clearance, Sorbitol-Clearance) oder der Enzymaktivität (Galatcose-Eliminationskapazität (GEK), MEGX-Test) darstellt [100]. In mehreren Studien konnte für die unterschiedlichen Funktionsteste eine jeweils mit etablierten Prognosesystemen vergleichbare, aber nicht überlegene prädiktive Aussagekraft für die Leberzirrhose nachgewiesen werden [38, 47, 107-108]. Das Ziel unserer Studie war es daher in einer großen Patientenkohorte mit Leberzirrhose 1) den metabolischen Funktionstest mit dem höchsten prädiktiven Wert zu definieren und 2) diesen Test in den MELD Score zu integrieren und damit in seiner Vorhersagekraft zu verbessern.

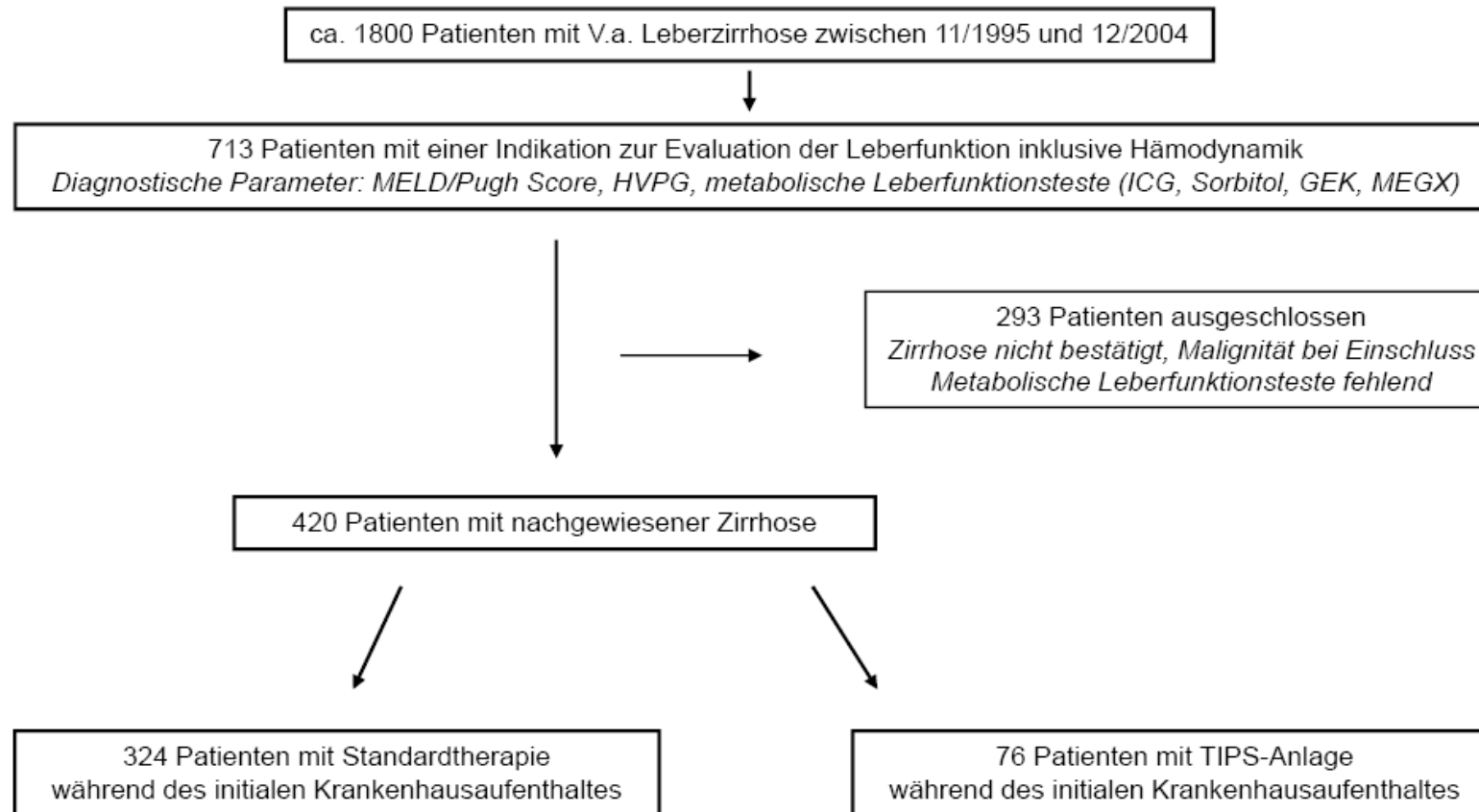


Abbildung 4.2a Studienalgorithmus mit Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Differenzierung der Patienten nach medikamentöser Standardtherapie (n=324) oder Revision der portalen Hypertension mittels TIPS-Anlage (n=76).

Tabelle 4.2a Demographische und klinische Daten der Kohorte bei Einschluss, unterteilt in Patienten mit medikamentöser und endoskopischer Standardtherapie (n=324) oder TIPS-Anlage (n=76).

	Standardtherapie (n=324)	TIPS (n=76)
Patienten		
männlich/weiblich, <i>n (%)</i>	207/117 (64/36)	46/30 (61/39)
medianes Alter, <i>Jahre (Bereich)</i>	54 (25-80)	51 (28-75)
Lebererkrankung, <i>n (%)</i>		
Alkoholische Lebererkrankung	221 (68)	64 (83)
Virale Hepatitis	36 (11)	4 (6)
Autoimmune Lebererkrankungen	35 (11)	2 (3)
Andere Lebererkrankungen	32 (10)	6 (8)
Stadium der Zirrhose		
MELD Score, <i>m ± SD</i>	14 ± 6	13 ± 4
Child A/B/C, <i>n</i>	82/196/91	17/45/14
CTP score, <i>m ± SD</i>	8 ± 2	8 ± 2
Hepatischer Venendruckgradient HVPg (<i>mmHg</i>), <i>m ± SD</i>	15 ± 6	17 ± 6
Labor		
Bilirubin (<i>mg/dl</i>), <i>m ± SD</i>	3,6 ± 5,1	1,9 ± 1,4
Kreatinin (<i>mg/dl</i>), <i>m ± SD</i>	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,5
INR, <i>m ± SD</i>	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,2
Albumin (<i>g/l</i>), <i>m ± SD</i>	32,5 ± 8,9	32,5 ± 8,6
Metabolische Leberfunktionsteste		
Methylethylenglycinoxylid (MEGX)-Test (<i>ng/ml</i>), <i>m ± SD</i>	60,7 ± 27,2	66,3 ± 42,2
Sorbitol-Clearance (<i>ml/min*kg bw⁻¹</i>), <i>m ± SD</i>	5,9 ± 2,4	5,7 ± 1,8
Galactose-Eliminationskapazität (<i>ml/min*kg bw⁻¹</i>), <i>m ± SD</i>	3,3 ± 0,9	3,5 ± 0,9
Indocyaningrün-Halbwertszeit (<i>min⁻¹</i>), <i>m ± SD</i>	19,5 ± 15,2	19,4 ± 12,6
Klinischer Verlauf		
Nachbeobachtung, <i>Monate (Bereich)</i>	50 (0.2-133)	49 (0.2-129)
Lebertransplantation, <i>n (%)</i>	16 (5)	3 (4)
Tod, <i>n (%)</i>	190 (59)	48 (63)

4.2.1 Klinische Kohorte

420 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (Abbildung 4.2a), darunter 76 Patienten, deren portale Hypertension während des initialen Krankenhausaufenthaltes mittels einer TIPS-Anlage zur Therapie einer Varizenblutung (46 Patienten) oder eines refraktären Aszites (30 Patienten) revidiert wurde. 48 der 76 Patienten (63%) verstarben während des medianen Nachbeobachtungszeitraumes von 3 Jahren (Bereich 1 Woche bis 11 Jahre), das 3-Monate- sowie 1-Jahresüberleben betrug 88%, bzw. 74%. 324 Patienten erhielten während des initialen Krankenhausaufenthaltes eine medikamentöse und endoskopische Standardtherapie, jedoch wurden im weiteren Krankheitsverlauf bei 20 dieser Patienten ebenfalls ein TIPS implantiert und die Überlebensdaten der Patienten zensiert. 190 der 324 Patienten (59%) verstarben im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 4 Jahren (Bereich 1 Woche bis 11 Jahre), das 3-Monate- sowie 1-Jahresüberleben betrug in dieser Gruppe 91%, bzw. 71%.

4.2.2 ICG-Halbwertszeit als prädiktiver Faktor

Der prädiktive Wert der vier metabolischen Leberfunktionsteste für das Überleben der Patienten wurde jeweils getrennt für die beiden Gruppen (Standardtherapie und TIPS) mittels einer uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse unter Verwendung der kontinuierlichen Datensätze untersucht. Bereits in der univariaten Analyse zeigte die ICG-Halbwertszeit eine nahezu lineare Korrelation mit der Letalität in beiden Gruppen (Tabelle 4.2b). Dies bestätigte sich auch in der multivariaten Analyse aller Funktionsteste, in der sich die ICG-Halbwertszeit (HR: 1,02 [95% CI 1,01-1,03]; $p < 0,001$) und die Sorbitol-Clearance (HR: 0,88 [95% CI 0,79-0,89]; $p = 0,024$) als prognostische Faktoren für die Patienten mit Standardtherapie, die ICG-Halbwertszeit (HR: 1,04 [95% CI 1,02-1,07]; $p = 0,002$) alleine für die Patienten mit TIPS-Anlage etablierten. Bei einem Normwert von 3 bis 4 Minuten betrug die mittlere ICG-Halbwertszeit in unserer Kohorte 19 Minuten (Bereich 3 bis 88). Das Letalitätsrisiko stieg unabhängig von dem absoluten Zeitwert laut Cox-Regressionsanalyse um 2% für jede zusätzlich gemessene Minute bei Patienten unter Standardtherapie und um 4% bei Patienten mit TIPS-Anlage. Auch im Vergleich mit den etablierten Parametern CTP (5-15 Punkte) und MELD (6-40 Punkte) Score sowie HVP (in mmHg) in einer multivariaten Analyse wurde die ICG-Halbwertszeit (HR 1,01 [95% CI 1,00-1,03]; $p = 0,056$) zusammen mit dem CTP-Score (HR: 1,30 [95% CI 1,22-1,39]; $p < 0,001$) für Patienten unter Standardtherapie, bzw. alleine (HR: 1,04 [95% CI 0,98-1,16]; $p = 0,008$) für Patienten mit TIPS als prädiktiver Faktor in beiden Subgruppen bestätigt.

Tabelle 4.2b Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das 1-Jahresüberleben bei medikamentöser und endoskopischer Standardtherapie (n=324) oder TIPS-Anlage (n=76).

Patienten	Parameter	HR	CI 95%	p
Standardtherapie	CTP score	1.20	1.12-1.28	<0.001
	MELD score	1.05	1.03-1.07	<0.001
	Hepatischer Venendruckgradient (HVPG)	1.05	1.02-1.08	<0.001
	Indocyaningrün-Halbwertszeit	1.02	1.01-1.03	<0.001
	Sorbitol-Clearance	0.89	0.83-0.95	0.001
	Galactose-Eliminationskapazität	0.79	0.66-0.93	0.006
TIPS	CTP score	1.19	1.02-1.39	0.027
	MELD score	1.08	1.01-1.17	0.031
	Hepatischer Venendruckgradient (HVPG)	1.07	1.02-1.12	0.007
	Indocyaningrün-Halbwertszeit	1.04	1.02-1.06	0.001
	Sorbitol-Clearance	0.75	0.63-0.91	0.003
	Galactose-Eliminationskapazität	0.61	0.43-0.87	0.007

4.2.3 Interaktion zwischen MELD Score und ICG-Clearance

Um eine potentielle Interaktion zwischen dem MELD Score und der ICG-Clearance zu untersuchen, wurde ein Cox Regressionsmodell mit den beiden Parametern und dem Nachbeobachtungszeitraum konstruiert. Wie in Abbildung 4.2b dargestellt, konnte so der Effekt der ICG-Halbwertszeit auf den individuellen MELD Score eines Patienten berechnet werden. Eine verlängerte ICG-Halbwertszeit (Standardtherapie: $\beta=0,04$ [95% CI 0,02-0,06], $p=0,002$; TIPS: $\beta=0,12$ [95% CI 0,01-0,22], $p=0,03$) war in diesem Modell unabhängig von der Nachbeobachtungszeit auch nach Adjustierung für den MELD Score (SMC: $\beta=0,07$ [95% CI: 0.04 - 0.11], $p<0,001$; TIPS: $\beta=0,18$ [95% CI 0.01 - 0.35], $p=0,04$) in beiden Gruppen mit einem schlechteren Überleben assoziiert. In der Analyse zeigte sich jedoch auch, dass sich die beiden Parameter in ihrer Vorhersagekraft ergänzen, d.h. verschiedene ICG-Halbwertszeiten differenzierten entweder zwischen Patienten mit gleicher MELD-Punktzahl aber unterschiedlich langer Überlebenszeit oder glichen die prognostischen Aussagen bei Patienten mit divergenter MELD-Punktzahl aber ähnlicher Überlebenszeit einander an (Interaktion der beiden Parameter: $-0,002$ [95% CI (-0,003)-(-0,0004)], $p=0,01$ (Standardtherapie); $-0,006$ [95% CI (-0,0135)-(-0,001)], $p=0,09$ (TIPS)). Beispielsweise trug ein Patient mit einem MELD Score von 20 Punkten und einer ICG-Halbwertszeit von 14 Minuten dasselbe Letalitätsrisiko wie ein Patient mit einem MELD Score von 12 Punkten und einer ICG-Halbwertszeit von 25 Minuten.

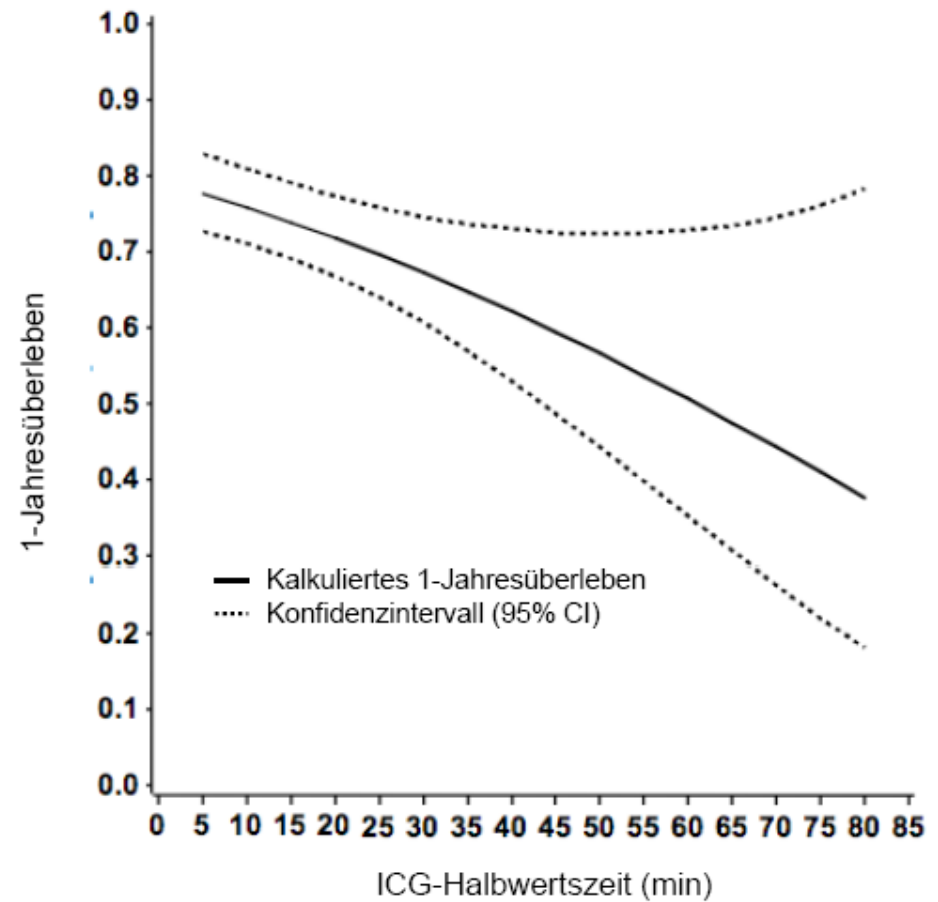
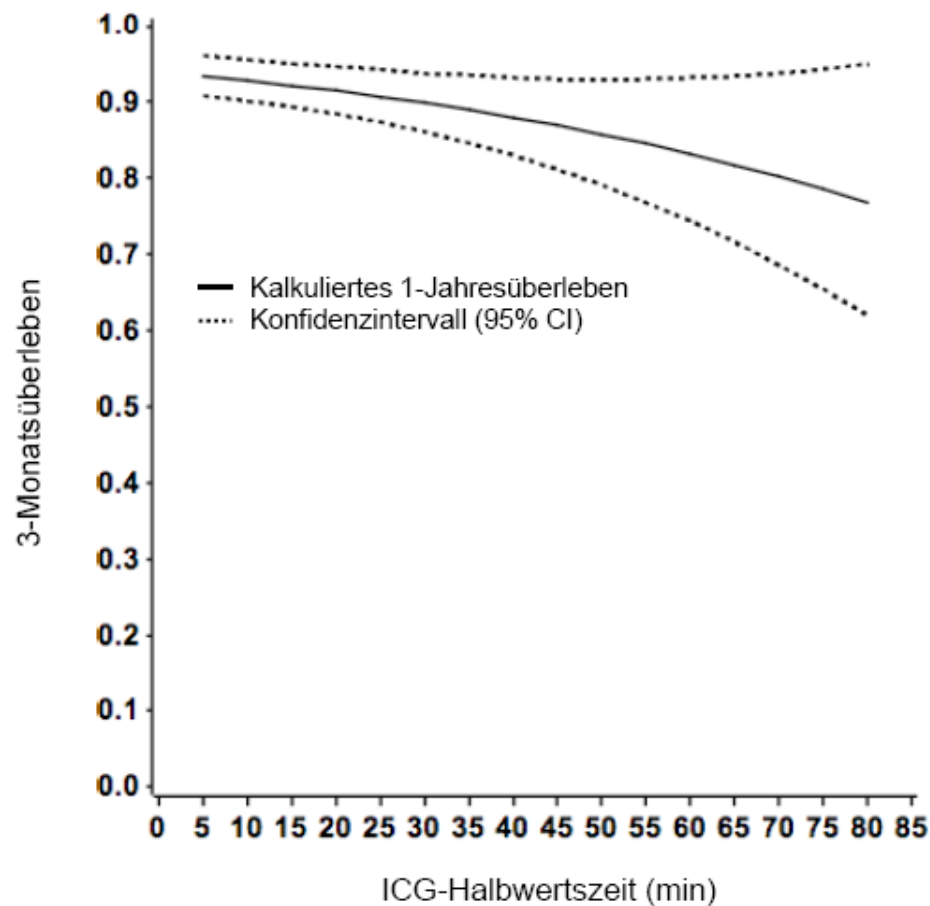


Abbildung 4.2b Einfluss verschiedener ICG-Halbwertszeiten (einschließlich 95% CI) auf die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten mit einem vorgegebenen MELD Score nach 3 Monaten und 1 Jahr. Als Beispiel dient die Darstellung eines Patienten mit einem MELD Score von 13 Punkten (medianer MELD Score in der Gruppe unter medikamentöser und endoskopischer Standardtherapie). Linke Seite: 3-Monatsüberleben; rechte Seite: 1-Jahresüberleben.

4.2.4 MELD-ICG Score

Das Ergebnis der multivariaten Regressionsanalyse der beiden Parameter MELD Score und ICG-Clearance kann durch die folgende Formel (MELD-ICG Score, berechnet für die Patienten mit Standardtherapie), ausgedrückt werden:

$$\text{MELD-ICG} = \text{MELD} - 1.26 * (45 - \text{ICG}) + (0.031 * \text{MELD} * (45 - \text{ICG})) + 45$$

MELD steht hierbei für den MELD Score (maximal 40 Punkte), ICG für die ICG-Konzentration (min^{-1}). Die erreichte Punktzahl wird wie beim MELD Score auf- oder abgerundet und bei 40 limitiert.

Abhängig von der ICG-Halbwertszeit führt die Verwendung des MELD-ICG Scores gegenüber dem ursprünglichen MELD Score zu einem erheblichen Punktgewinn für einen gegebenen Patienten, graphisch dargestellt in Abbildung 4.2c. Bei einer Mindestpunktzahl von 6 MELD-Punkten kann der Gewinn mathematisch maximal 43 Punkte betragen, in Realität änderte sich jedoch die Punktzahl bei keinem unserer Patienten mit einem MELD Score unter 10 ($n=87$, ICG-Halbwertszeit 8 ± 4 min) wesentlich. Über einem MELD Score von 35 werden dagegen keine zusätzlichen Punkte vergeben. Der klinisch relevante Effekt der ICG-Halbwertszeit auf die Vorhersagekraft des MELD Scores scheint daher, zumindest in unserer Kohorte, auf Patienten mit einer Punktzahl von 10 – 20 ($n=191$) sowie 20 – 30 ($n=38$) beschränkt zu sein. Deren mittlere ICG-Halbwertszeit von 21 ± 14 Minuten und 34 ± 17 Minuten erhöhte die Punktzahl im MELD-ICG Score um durchschnittlich 5 – 10 Punkte.

Um die Fähigkeit des neuen MELD-ICG Scores, die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten korrekt abzubilden, mit der des MELD Score zu vergleichen, wurden die receiver operating curves (ROC Kurven) mit dem Zielparameter 1-Jahresüberleben berechnet (Abbildung 4.2d). Die Größe der Fläche unter einer ROC Kurve – dargestellt in der concordance statistic (c-Index) - gilt hierbei als Maß der diskriminativen Qualität des Scores. In den Vergleich wurde auch der neuere MELD-Na Score einbezogen [43]. Sowohl MELD (c-Index 0.71; 95% CI 0.65-0.77) als auch MELD-Na Score (c-Index 0.72; 95% CI 0.66-0.79) demonstrierten in der Berechnung eine hohe prädiktive Genauigkeit bei Patienten unter medikamentöser Standardtherapie, waren aber weniger akkurat bei Patienten mit TIPS-Anlage (MELD: c-Index 0.58; 95% CI 0.41-0.78 (SMC); MELD-Na: c-Index 0.56; 95% CI 0.43-0.80 (TIPS)). Der MELD-ICG Score zeigte sich dagegen bezüglich seines prädiktiven Wertes als konstanter Parameter in beiden Gruppen (Standardtherapie: c-Index 0.73 (95% CI 0.68-0.79; SMC); 0.65 (TIPS-Anlage: c-Index 95% CI 0.50-0.80; TIPS).

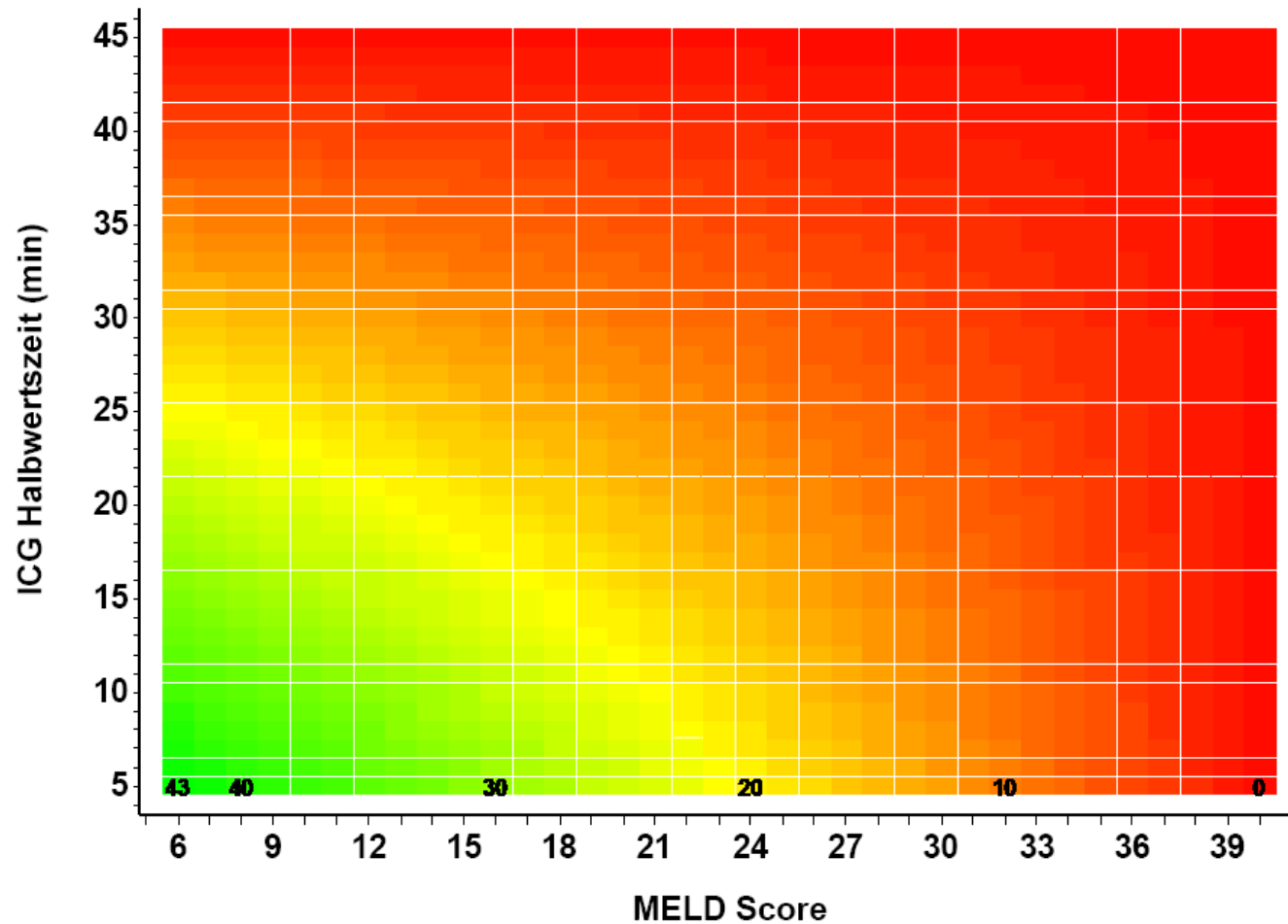


Abbildung 4.2c Darstellung der zusätzlichen Punkte, die ein Patient mit Leberzirrhose und gegebenem MELD Score durch die zusätzliche Berücksichtigung der ICG-Halbwertszeit im MELD-ICG Score erhält. Kästchen mit der gleichen Farbe erhalten in der Darstellung die gleiche Punktzahl. Entsprechend erreichen Patienten mit einem MELD Score von 6 je nach ICG-Halbwertszeit maximal 43 Punkte zusätzlich, bei einem MELD Score von 35 werden dagegen keine weiteren Punkte auch bei verlängerter Halbwertszeit addiert.

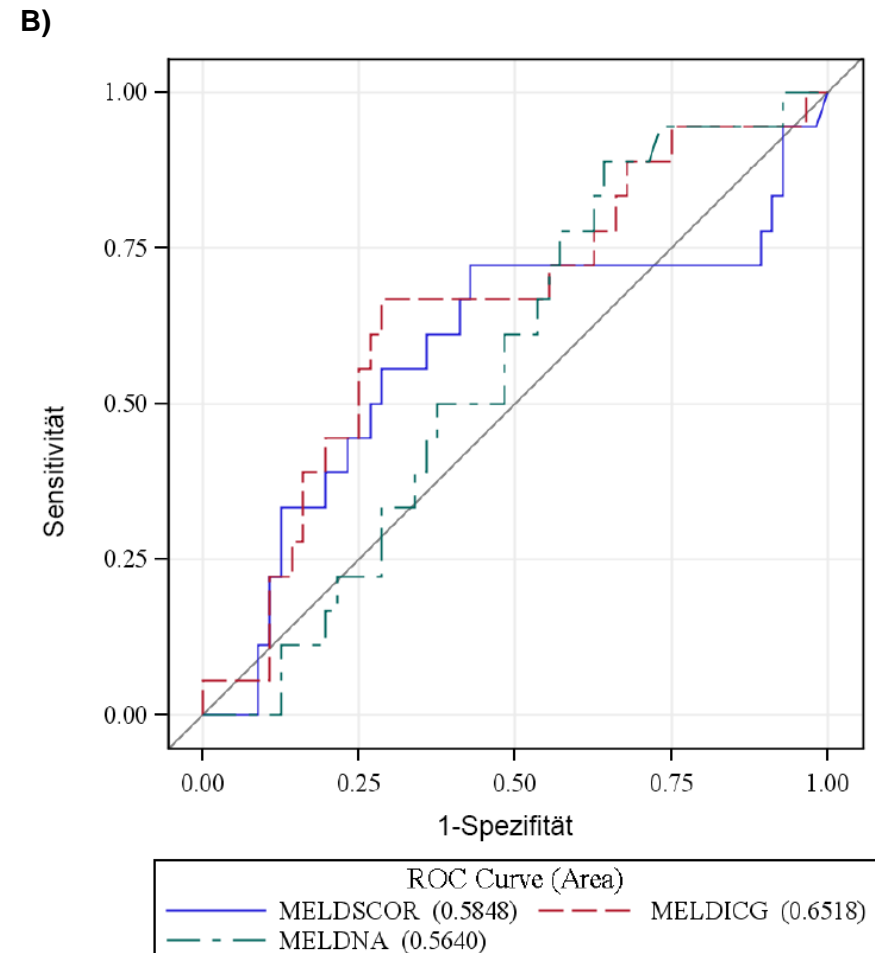
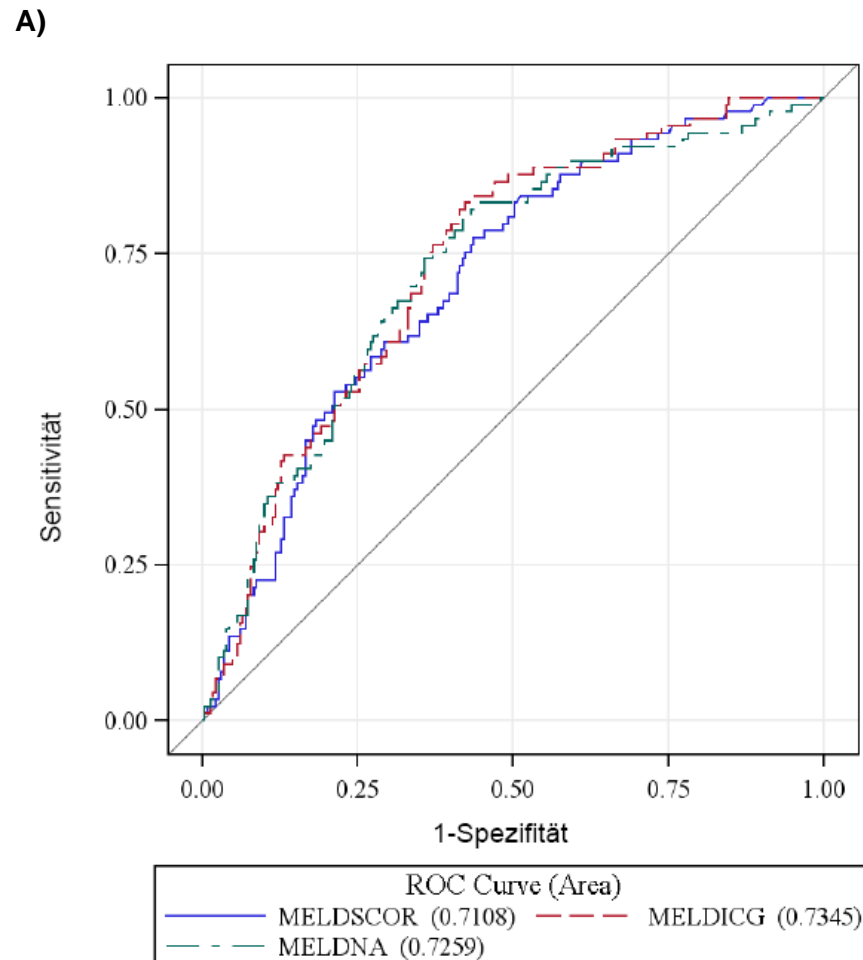


Abbildung 4.2d Vergleich der Prognosesysteme MELD Score [10], MELD-Na Score [43] und MELD-ICG Score mittels ROC Kurven (receiver operating curves) bei (A) medikamentöser Standardtherapie (n=324) oder (B) TIPS-Anlage (n=76).

4.2.5 Zusammenfassung

Unter den vier untersuchten metabolischen Leberfunktionstesten etablierte sich die ICG-Halbwertszeit als einziger unabhängiger prädiktiver Faktor für Patienten mit Leberzirrhose sowohl unter medikamentöser und endoskopischer Standardtherapie als auch nach TIPS-Anlage. Auch im Vergleich mit den etablierten Modellen CTP und MELD Score sowie dem HVPG als Maß der portalen Hypertension zeigte sich die ICG-Halbwertszeit bezüglich der prognostischen Aussagekraft in den verschiedenen Patientengruppen ebenbürtig, bzw. überlegen.

In einem gemeinsamen Regressionsmodell ergänzten sich ICG-Halbwertszeit und MELD Score bezüglich ihrer Vorhersagekraft, notwendige Voraussetzung für die Etablierung eines neuen MELD-ICG Scores. Durch den neuen Score konnten Patienten in unserer Kohorte mathematisch bis zu 43 zusätzliche Punkte gegenüber dem einfachen MELD Score erzielen, relevante Veränderungen ergaben sich aber vorrangig bei den auch für die Organallokation schwierig zu differenzierenden Patienten mit einer MELD-Punktzahl zwischen 10 und 30. Bei verlängerter ICG-Halbwertszeit erhielten diese Patienten durchschnittlich 5 bis 10 Punkte zusätzlich.

4.3 Pulmonale Hypertonie im Kontext einer Leberzirrhose

Neben den hämodynamischen Veränderungen im großen Kreislauf führt die portale Hypertension aber auch zu Veränderungen im kleinen - pulmonalen - Kreislauf, die in Form der portopulmonalen Hypertonie die Prognose der Patienten mit Leberzirrhose beeinflussen können [70]. Im Gegensatz zu anderen extrahepatischen Komplikationen der Zirrhose wird die pulmonale Hypertonie in den gängigen Prognosesystemen wie CTP und MELD Score jedoch nicht berücksichtigt, obwohl sie als Standard Exeption für die Organallokation bei Lebertransplantation gilt [11, 103].

Die diagnostischen Kriterien einer pulmonalen Hypertonie basieren auf hämodynamischen Messungen im Rechtsherzkatheter. Im Rahmen der Leberzirrhose sind die Standardparameter jedoch umstritten, da die portale Hypertension einen niedrigen systemischen vaskulären Widerstand (SVR) mit hohem Herzzeitvolumen (HZM) bedingt, der die pulmonalen Drücke beeinflussen kann [55, 59]. Eine exakte Diagnose ist aber eine notwendige Voraussetzung für den Einschluss der POPH als Standard Exeption für die Organallokation bei Lebertransplantation [11, 103]. Epidemiologische Studien zum natürlichen Verlauf der pulmonalen Hypertonie und Validität der Diagnoseparameter in einer Kohorte von Patienten mit Zirrhose fehlen bisher. Wir führten daher eine retrospektive Analyse in unserem Patientenkollektiv durch, um 1) häufige Formen der pulmonalen Hypertonie im Kontext einer Zirrhose zu kategorisieren, 2) prädiktive Faktoren zu identifizieren und 3) den Einfluss einer pulmonalen Hypertonie auf die Prognose eines Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen.

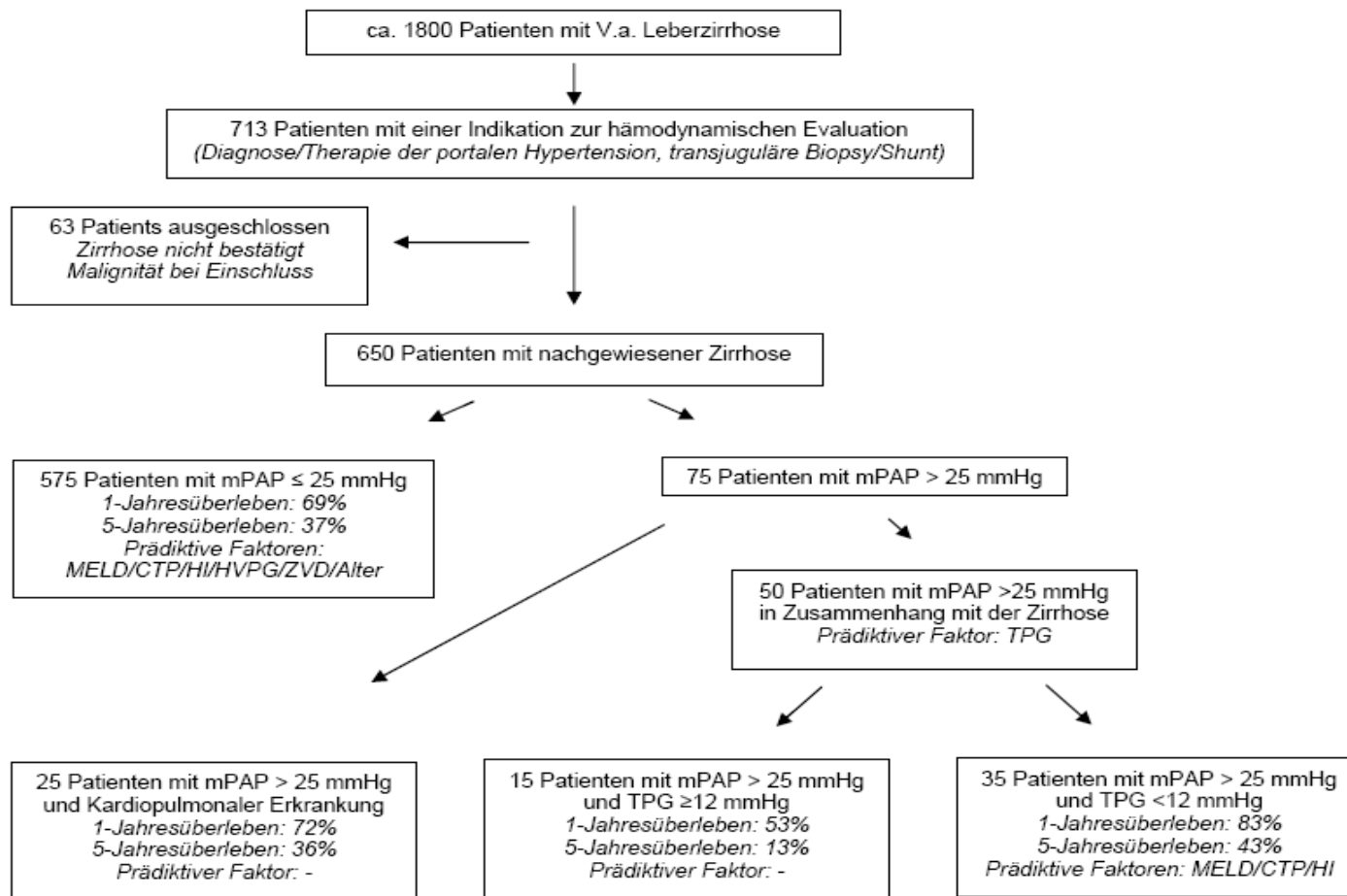


Abbildung 4.3a Algorithmus mit Studienkriterien, hämodynamischen Messwerten und Ursachen der pulmonalen Hypertonie: 1- und 5-Jahresüberleben sowie prädiktive Faktoren sind für jede Subgruppe separat dargestellt.

Tabelle 4.3a Demographische und klinische Daten der Kohorte bei Einschluss (n=650). Mittels Log-Rank-Test adjustiert für multiple Vergleiche wurden die Variablen jeder Subgruppe mit pulmonaler Hypertonie mit denen der Kontrollpatienten verglichen. Statistische Unterschiede bestanden nur für die Ätiologie der Lebererkrankung und die Häufigkeit einer Linksherzerkrankung.

	Zirrhose ohne PH (n=575)	Kardiopulmonale PH (n=25)		Portopulmonale PH (n=15)		HZV-induzierte PH (n=35)	
Patienten							
männlich/weiblich, n (%)	354/221 (62/38)	16/9 (64/36)	ns	9/6 (60/40)	ns	26/9 (74/26)	ns
Medians Alter, Jahre (Bereich)	53 (19-80)	57 (26-74)	ns	56 (39-71)	ns	55 (30-77)	ns
Lebererkrankung, n (%)			<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001
Virale Hepatitis	59 (10)	1 (4)		-		4 (11)	
Alkoholische Lebererkrankung	390 (68)	11 (44)		4 (27)		25 (71)	
Non-alkoholische Fettleber	27 (5)	3 (12)		3 (20)		4 (12)	
Autoimmune Lebererkrankung	54 (9)	2 (8)		3 (20)		1 (3)	
Metabolische Lebererkrankung	9 (2)	1 (4)		2 (13)		1 (3)	
Kryptogene Leberzirrhose	29 (5)	3 (12)		3 (20)		-	
Andere Lebererkrankungen	7(1)	4 (16)		-		-	
Stadium der Zirrhose							
CTP Score <i>m ± SD</i> (Bereich)	8±2 (5-15)	8±2 (5-12)	ns	9±2 (6-14)	ns	9±3 (5-13)	ns
MELD Score <i>m ± SD</i> (Bereich)	15±7 (6-40)	17±8 (7-37)	ns	18±8 (6-40)	ns	15±9 (6-40)	ns
LTx im Verlauf n (%)	23 (4)	1 (4)	ns	1 (7)	ns	2 (6)	ns
Labor							
Bilirubin (mg/dl) <i>m ± SD</i> (Bereich)	4,1±5,9 (0,2-46,3)	6,1±9,6 (0,4-39,4)	ns	5,4±5,6 (0,6-21,9)	ns	4,9±7,5 (0,4-28,7)	ns
Kreatinin (mg/dl) <i>m ± SD</i> (Bereich)	1,2±1,1 (0,4-9,4)	1,3±1,1 (0,4-5,5)	ns	1,6±1,8 (0,6-7,1)	ns	1,2±1,0 (0,5-5,1)	ns
INR <i>m ± SD</i> (Bereich)	1,4±0,4 (0,8-4,2)	1,5±0,4 (1,1-2,4)	ns	1,6±0,6 (1,0-3,0)	ns	1,4±0,4 (0,9-2,5)	ns
Albumin (g/L) <i>m ± SD</i> (Bereich)	32±9 (13-50)	34±6 (19-45)	ns	28±5 (17-34)	ns	32±9 (15-50)	ns
Komplikationen der Zirrhose							
Aszites n (%)	361 (63)	16 (64)	ns	6 (40)	ns	17 (49)	ns
Varizen n (%)	419 (73)	14 (56)	ns	12 (80)	ns	22 (63)	ns
Enzephalopathie n (%)	60 (10)	1 (4)	ns	7 (20)	ns	3 (20)	ns
Komorbidität, n (%)							
Dialyse	12 (2)	2 (8)	ns	-	ns	-	ns
Linksherzerkrankung	54 (9)	24 (96)	<i>p</i> <0,001	1 (7)*	ns	-	ns
Chronische Lungenerkrankung	37 (6)	2 (8)	ns	-	ns	-	ns

*Patient mit geringer Aortenklappeninsuffizienz und normaler linksventrikulärer Funktion (mPAP 67 mmHg, mPAOP 15 mmHg, PVR 756 dyn·s/cm⁵)

Tabelle 4.3b Hämodynamische Messdaten bei Einschluss (n=650). Mittels Log-Rank-Test adjustiert für multiple Vergleiche wurden die Variablen jeder Subgruppe mit pulmonaler Hypertonie mit denen der Kontrollpatienten verglichen. Trotz unterschiedlicher pulmonaler Drücke und Komorbiditäten bestand bei allen Gruppen ein hyperdynamer Kreislauf.

	Zirrhose ohne PH (n=575)	Kardiopulmonale PH (n=25)		Portopulmonale PH (n=15)		HZV-induzierte PH (n=35)	
Portale Hämodynamik							
Hepatischer Venendruckgradient HVPG (mmHg): <i>m ± SD (Bereich)</i>	16±6 (2-40) <i>normal 1-6</i>	10±5 (2-19)	<i>p<0,001</i>	14±7 (3-26)	<i>ns</i>	15±6 (4-25)	<i>ns</i>
Pulmonale Hämodynamik							
Pulmonalarterieller Druck mPAP (mmHg): <i>m ± SD (Bereich)</i>	16±4 (7-25) <i>normal 10-20</i>	34±9 (26-60)	<i>p<0,001</i>	35±13 (26-67)	<i>p<0,001</i>	29±3 (26-41)	<i>p<0,001</i>
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck mPAOP (mmHg): <i>m ± SD (Bereich)</i>	10±4 (4-23) <i>normal 5-15</i>	24±6 (13-44)	<i>p<0,001</i>	13±3 (6-17)	<i>p<0,01</i>	21±4 (16-31)	<i>p<0,001</i>
Pulmonaler vaskulärer Widerstand PVR (dyn·s/cm ⁵): <i>m ± SD (Bereich)</i>	77±41 (16-255) <i>normal 20-120</i>	130±83 (20-388)	<i>p<0,001</i>	251±192 (71-756)	<i>p<0,001</i>	97±44 (11-205)	<i>p<0,005</i>
Transpulmonaler Gradient (mmHg) <i>m ± SD (Bereich);</i>	6±3 (2-16) <i>normal 2-10</i>	10±4 (4-19)	<i>p<0,001</i>	22±12 (12-52)	<i>p<0,001</i>	8±2 (2-11)	<i>p<0,001</i>
Systemische Hämodynamik							
Zentraler Venendruck ZVD (mmHg): <i>m ± SD (Bereich)</i>	12±5 (2-38) <i>normal 2-6</i>	17±7 (9-43)	<i>p<0,001</i>	14±6 (5-25)	<i>ns</i>	17±5 (7-39)	<i>p<0,001</i>
Herzzeitvolumen HZV (L/min): <i>m ± SD (Bereich)</i>	7±2 (3-18) <i>normal 4-8</i>	8±3 (3-14)	<i>ns</i>	8±2 (5-13)	<i>ns</i>	7±2 (4-12)	<i>ns</i>
Herzindex HI (L/min/m ²): <i>m ± SD (Bereich)</i>	4±1 (2-12) <i>normal 2.5-4.2</i>	4±2 (2-7)	<i>ns</i>	4±1 (3-6)	<i>ns</i>	4±2 (2-10)	<i>ns</i>
Systemischer vaskulärer Widerstand SVR (dyn·s/cm ⁵): <i>m ± SD (Bereich)</i>	990±353 (55-2333) <i>normal 1000-1300</i>	871±344 (351-1576)	<i>ns</i>	861±311 (315-1333)	<i>ns</i>	922±371 (383-1834)	<i>ns</i>

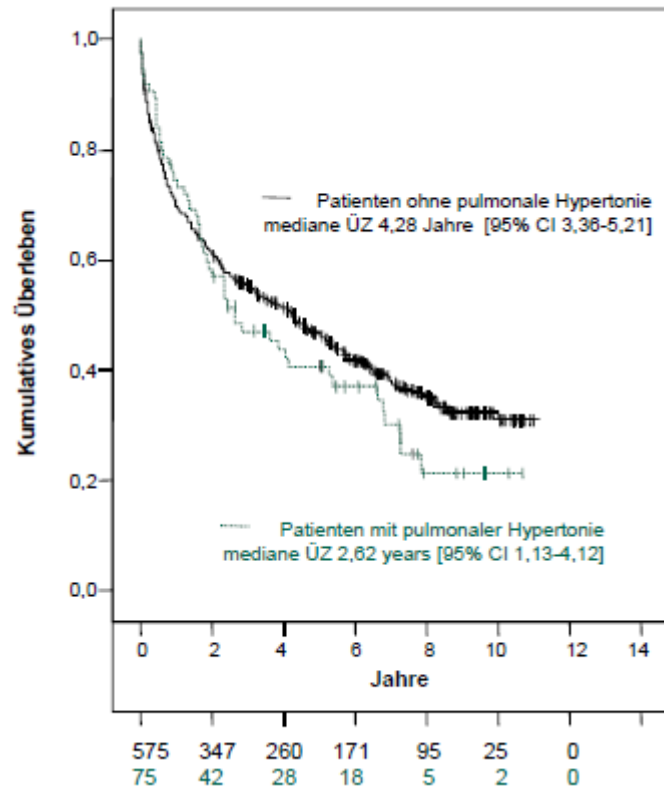
4.3.1 Klinische Kohorte

650 Patienten, darunter 75 (12% der Kohorte) mit einem mPAP > 25 mmHg, erfüllten die Einschlusskriterien und wurden für einen medianen Zeitraum von 3 Jahren (Bereich 1 Woche bis 11 Jahre) nachverfolgt (Abbildung 4.3a). Die demographischen und klinischen Daten der Kohorte sind in Tabelle 4.3a und 4.3b zusammengefasst, das mediane Überleben sowie das 1- und 5-Jahresüberleben in den Abbildungen 4.3a und 4.3b. Die meisten der Patienten mit normalen pulmonalen Drücken (Kontrollpatienten) wiesen auf Grund der portalen Hypertension einen hyperdynamen Kreislauf mit hohem HZV sowie niedrigem SVR und PVR auf. Wie vorbeschrieben waren MELD Score, HVPG und das Alter ($p < 0,001$), sowie CTP Score, HI und ZVD ($p < 0,05$) prädiktiv für das Überleben in der multivariaten Cox Regressionsanalyse [30]. Ein mPAP > 25 mmHg an sich beeinflusste das Überleben nicht und war in der binären logistischen Regression lediglich mit kardialen Erkrankungen ($p < 0,05$), jedoch nicht mit der Leberfunktion oder dem HVPG assoziiert.

4.3.2 Kardiopulmonale Hypertonie

Bei 25 der 75 Patienten fand sich als Ursache der erhöhten pulmonalen Drücke eine kardiopulmonale Erkrankung, entweder in der Form von Aorten- oder Mitralklappenvitien, einer linksventrikulären Herzinsuffizienz oder einer chronische Lungenerkrankung. Außer bei einem Patienten mit pulmonalem Emphysem wurde bei allen ein erhöhter mPAOP als Zeichen der pulmonalvenösen Hypertonie gemessen, trotz weiter bestehender hyperdynamer Kreislaufsituation (Tabelle 2; HI < 2,5 l/min/m² nur bei 5/25 Patienten). Verglichen mit den Kontrollpatienten blieb das Gesamtüberleben unverändert (Abbildung 4.3a und 4.3b), dagegen verloren die prädiktiven Faktoren einschließlich der pulmonalen Messwerte und der linksventrikulären Funktion ihre Aussagekraft in der Regressionsanalyse.

A)



B)

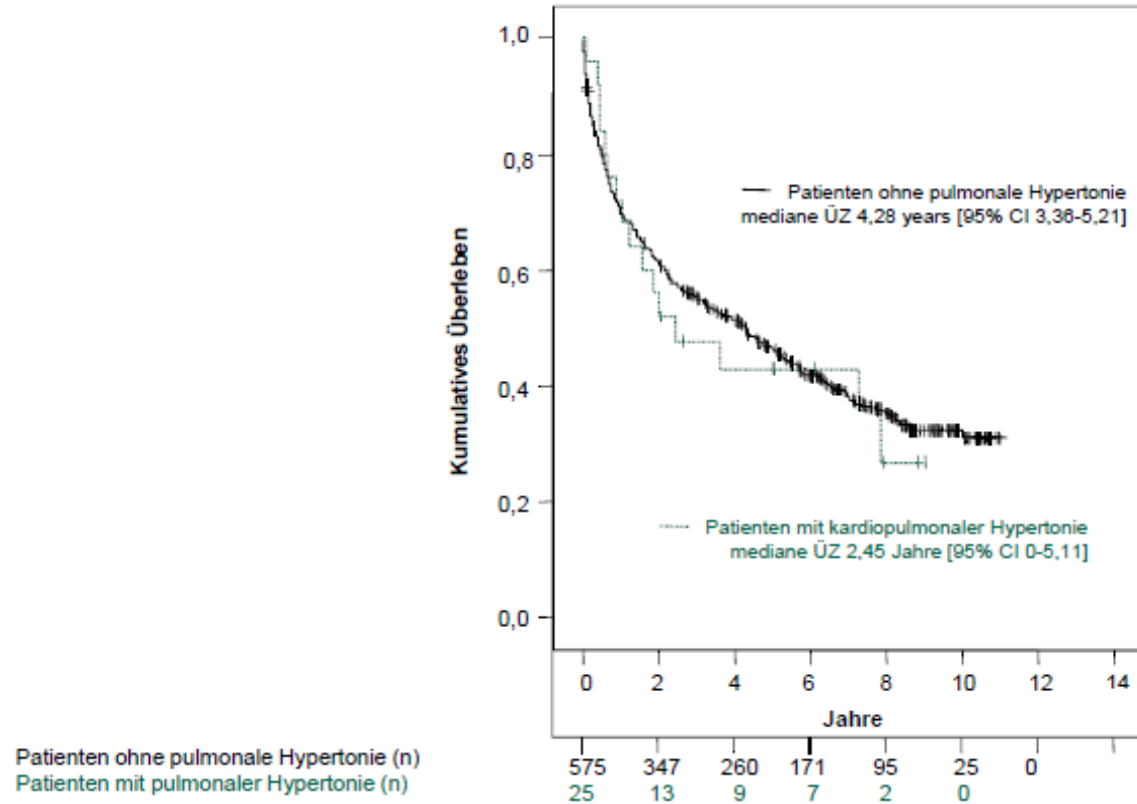


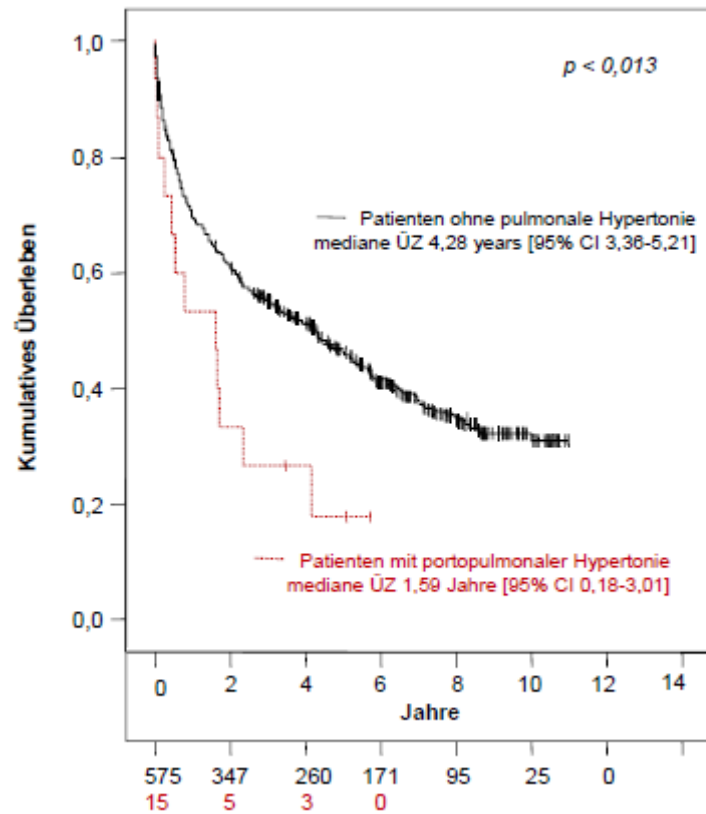
Abbildung 4.3b Vergleich des kumulativen Überlebens in einer Kohorte mit Leberzirrhose zwischen Patienten ohne pulmonaler Hypertonie (n=575) und A) allen Patienten mit pulmonaler Hypertonie (n=75); B) Patienten mit kardiopulmonaler Hypertonie (n=25).

4.3.3 Pulmonalarterielle Hypertonie

Nach Ausschluss anderer Ätiologien wurde die Leberzirrhose mit portaler Hypertension als Ursache des erhöhten pulmonalen Druckes ($mPAP > 25 \text{ mmHg}$) bei den übrigen 50 der 75 Patienten (8% der gesamten Kohorte) gewertet. Um prognostisch aussagekräftige Diagnosekriterien der POPH zu finden, wurden die hämodynamischen Messwerte $mPAP$, $mPAOP$, PVR und TPG in eine multivariate Regressionsanalyse eingegeben, jedoch nur der TPG wurde als unabhängiger prädiktiver Faktor ausgewählt. Dessen optimaler Trennwert von 12 mmHg ließ sich an Hand receiver operating characteristic curves (ROC Kurven) mit dem 3-, 6- und 12-Monatsüberleben als Endpunkt errechnen (*c-Index* $> 0,6$; als Vergleich *c-Index* von $PVR = 0,4$). 15 der 50 Patienten (2% der gesamten Kohorte) mit einem $mPAP > 25 \text{ mmHg}$ und einem $TPG \geq 12 \text{ mmHg}$ hatten demnach eine signifikant schlechtere Prognose als die Kontrollpatienten (Abbildung 4.3a und 4.3c). Auf Grund des charakteristisch normalen $mPAOP$ und – meist – erhöhten PVR trotz hohem HZV (Tabelle 4.3b) wurde für diese Gruppe die Diagnose POPH gestellt. Wiederum verloren alle zuvor prädiktiven Faktoren ihren Aussagewert.

Die 35 Patienten (5% der gesamten Kohorte) mit einem $mPAP > 25 \text{ mmHg}$ und einem $TPG < 12 \text{ mmHg}$ hatten dagegen eine ähnliche Prognose wie die Kontrollpatienten (Abbildung 4.3.a und 4.3.c). Charakterisiert durch einen erhöhten $mPAOP$ und meist normalen PVR ließ sich ihr Überleben durch den MELD Score ($p < 0,001$), den CTP Score ($p < 0,01$) sowie den HI ($p < 0,001$) vorhersagen. Der erhöhte pulmonale Druck wurde in dieser Gruppe als reaktiv auf das hohe HZV gewertet und es fand sich signifikant häufiger eine alkoholische Lebererkrankung als Ätiologie der Zirrhose verglichen mit Patienten mit POPH oder kardiopulmonaler Hypertonie (Tabelle 4.3c).

A)



B)

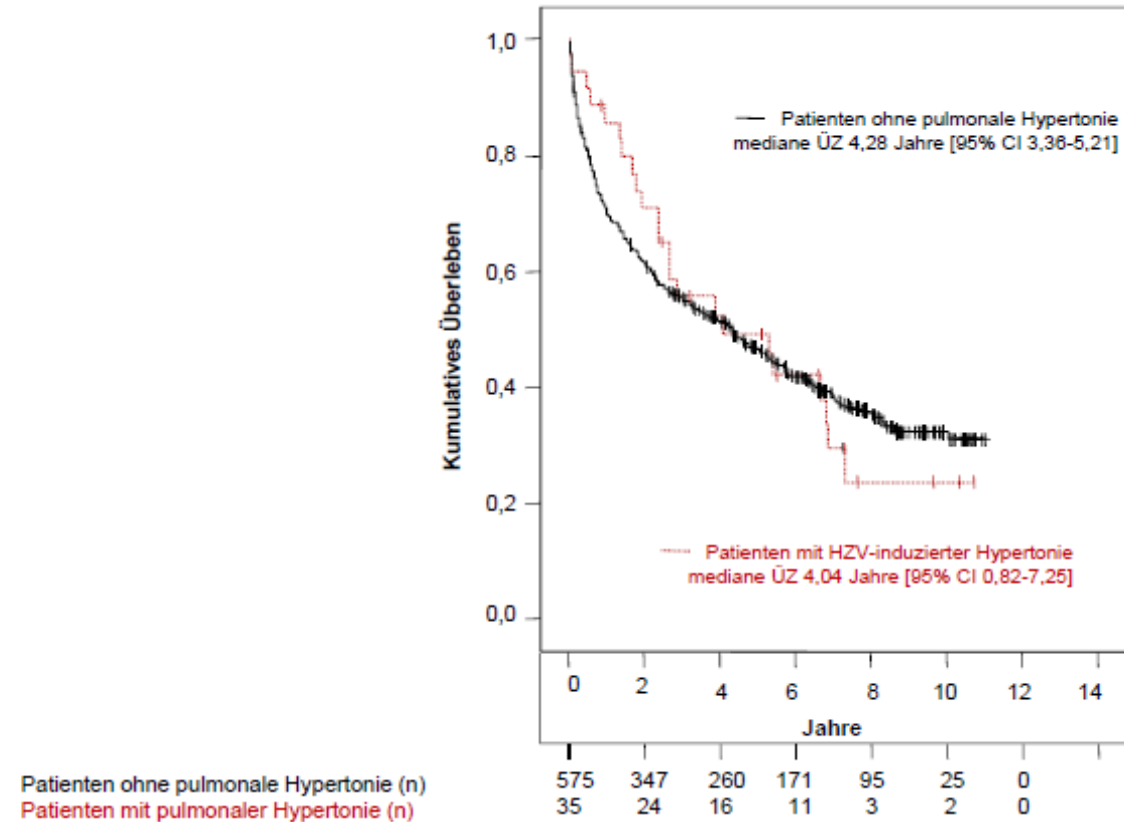


Abbildung 4.3c Vergleich des kumulativen Überlebens in einer Kohorte mit Leberzirrhose zwischen Patienten ohne pulmonaler Hypertonie (n=575) und A) Patienten mit portopulmonaler Hypertonie (n=15); B) Patienten mit HZV-induzierter Hypertonie (n=35).

Tabelle 4.3c Ätiologie der Lebererkrankung, echokardiographische Ergebnisse und Nikotinabusus der Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei Einschluss (n=75). Mittels Log-Rank-Test adjustiert für multiple Vergleiche wurden die Variablen jeder Subgruppe miteinander verglichen. Unterschiede bestanden für Ätiologie und kardiale Funktion, Rauchgewohnheiten waren dagegen ähnlich und hatten keinen Einfluss auf das Überleben.

	Kardiopulmonale PH (n=25)	Portopulmonale PH (n=15)	HZV-induzierte PH (n=35)	Signifikanz
Lebererkrankung, n (%)				
Alkoholische Lebererkrankung	11 (44)	4 (27)	25 (71)	<i>p=0,03</i>
Non-alkoholische Fettleber	3 (12)	3 (20)	4 (12)	<i>ns</i>
Autoimmune Lebererkrankung	2 (8)	3 (20)	1 (3)	<i>ns</i>
Andere Lebererkrankungen	9 (36)	5 (33)	5 (14)	<i>ns</i>
Echokardiographie, n (%)				
Mitral- und Aortenklappenfehler	19 (76)	1 (7)*	-	<i>p<0,001</i>
Trikuspidalinsuffizienz	10 (40)	5 (33)	2 (6)	<i>p<0,005</i>
Linksventrikuläre Dysfunktion	13 (52)	-	-	<i>p<0,001</i>
Rechtsventrikuläre Dysfunktion	7 (28)	3 (20)	-	<i>p<0,005</i>
Rauchgewohnheiten, n (%)				
derzeit	5 (20)	3 (20)	12 (34)	<i>ns</i>
ehemalig	6 (24)	3 (20)	5 (14)	<i>ns</i>

*Patient mit geringer Aortenklappeninsuffizienz und normaler linksventrikulärer Funktion (mPAP 67 mmHg, mPAOP 15 mmHg, PVR 756 dyn·s/cm⁵)

4.3.4 Therapie und Mortalität

Alle Patienten erhielten die Therapie der Zirrhose oder pulmonalen Hypertonie, die zum dem jeweiligen Zeitpunkt etabliert war; keiner wurde jedoch bereits mit den später für die pulmonalarterielle Hypertonie eingeführten Prostazyklinen, Phosphodiesterasehemmern oder Endothelinrezeptor-Antagonisten behandelt. Die Subgruppe mit kardiopulmonaler Hypertonie wurden bezüglich der Hypertonie ausschließlich medikamentös versorgt [109-110]. Zwei Patienten mit Klappenvitien (Beide NYHA I, mPAP 29 mmHg) wurden bei Varizenblutung mittels TIPS behandelt und zeigten bei Nachuntersuchungen 2 bzw. 4 Jahre später vergleichbare Messwerte für pulmonale Drücke und Herzfunktion. Ein weiterer Patient (NYHA I, mPAP 28 mmHg) erhielt eine Lebertransplantation und war 6 Jahre später am Leben. Insgesamt verstarben 15/25 Patienten in dem Beobachtungszeitraum, vier davon mit hohem MELD Score (≥ 19) bei Einschluss wegen hepatischer Dekompensation verbunden mit Varizenblutung oder hepato-renalem Syndrom. Herzversagen wurde als Todesursache bei dem Patienten mit pulmonalem Emphysem sowie zwei weiteren mit niedrigem MELD Score (≤ 12), jedoch eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($\leq 30\%$) registriert. Ein Patient starb an intrapulmonaler Blutung, einer bei chronischer Niereninsuffizienz und zwei wegen extrahepatischer Tumore, die 1 bzw. 7 Jahre nach Einschluss diagnostiziert wurden. Bei vier Patienten konnte keine Todesursache ermittelt werden.

6/15 Patienten (40%) mit POPH wurden mit β -Blockern behandelt, in der Regressionsanalyse hatte dies keinen Einfluss auf das Überleben. Wegen Varizenblutung wurden zwei Patienten mit einem TIPS versorgt, einer 3 Jahre vor Studienbeginn (mPAP 38 mmHg), der andere während des initialen Krankenhausaufenthaltes (mPAP 29 mmHg). Beide verstarben 8 Monate später an hepato-renalem Versagen, bzw. hepatischer Dekompensation nach Resektion eines neu diagnostizierten HCC. Nur ein Patient in dieser Gruppe wurde transplantiert (mPAP 26 mmHg) und war 2 Jahre später am Leben. Insgesamt verstarben 11 Patienten mit POPH während des Beobachtungszeitraumes, acht wegen hepatischer Dekompensation. Nur bei drei Patienten kam es erst zur kardialen Dekompensation, darunter zwei Patienten mit schwerer Hypertonie bei Einschluss (mPAP in mmHg/MELD: 26/6, 49/19 und 67/11).

Zur Klärung der Frage, ob die Einteilung der POPH als Standard Exeption gerechtfertigt ist, wurden die Kontrollpatienten an Hand ihres MELD Scores aufgeteilt und das jeweilige 3-Monatsüberleben gegen das der Subgruppe mit POPH aufgetragen (Abbildung 4.3d). Demnach entsprach die Prognose der Patienten mit POPH einem MELD Score zwischen 25 und 30, unabhängig vom mPAP oder dem eigenen MELD Score (Abbildung 4.3e).

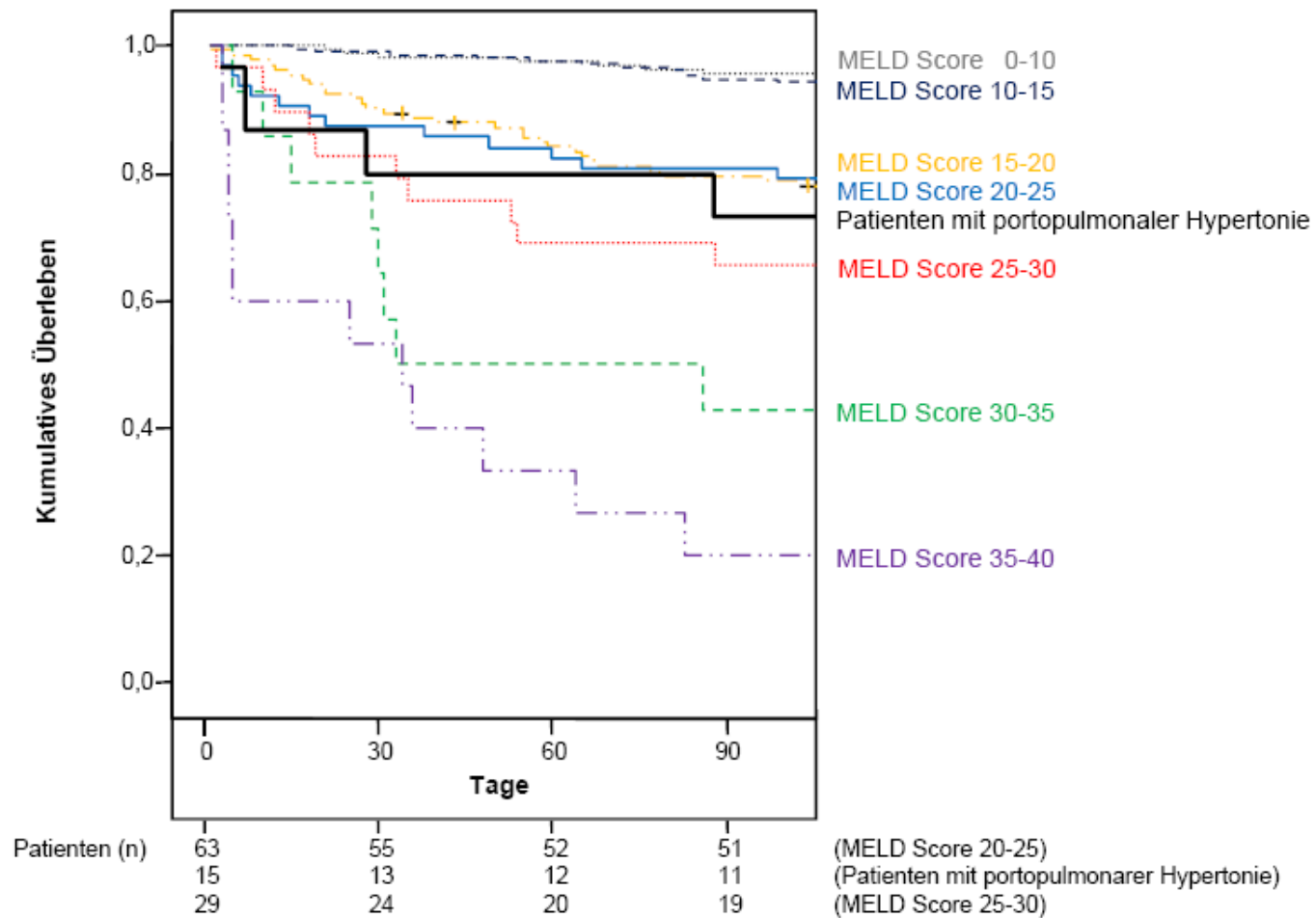
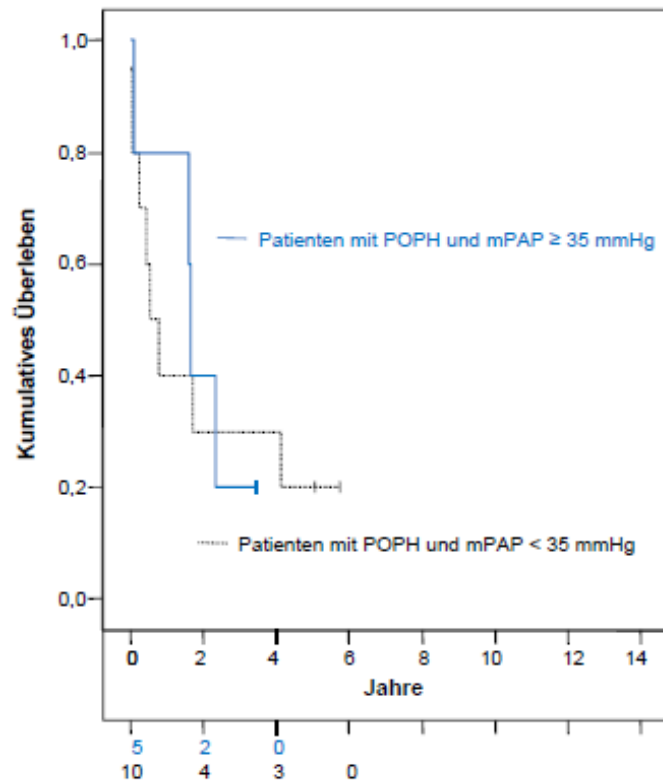


Abbildung 4.3d Vergleich des 3-Monatsüberlebens zwischen Patienten ohne pulmonale Hypertonie (n=575) aufgeteilt nach MELD Score und Patienten mit portopulmonaler Hypertonie (n=15).

A)



B)

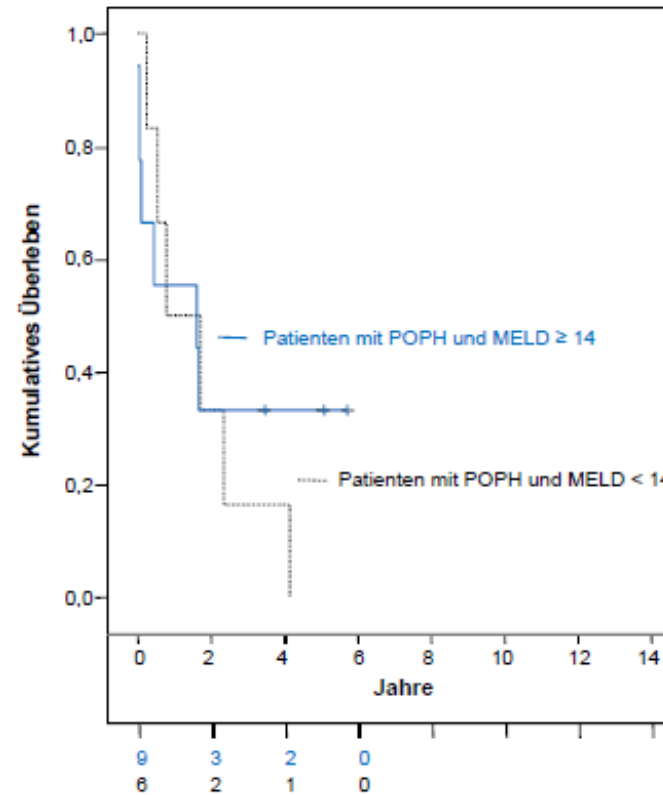


Abbildung 4.3e Vergleich des kumulativen Überlebens ohne signifikante Unterschiede bei Patienten mit A) portopulmonaler Hypertonie und einem mPAP < 35 mmHg (n=10), bzw. mPAP ≥ 35 mmHg (n=5); B) portopulmonaler Hypertonie und einem MELD Score < 14 (n=6), bzw. MELD Score ≥ 14 (n=9).

4.3.5 Zusammenfassung

In unserer Patientenkohorte mit Leberzirrhose ließen sich drei Gruppen mit pulmonalem Hochdruck unterscheiden. Bei 5% der Patienten konnte der erhöhte pulmonale Druck auf die hyperdynamische Zirkulation typisch für die Leberzirrhose zurückgeführt werden. Prognose und prädiktive Faktoren unterschieden sich für diese Patienten nicht von anderen Patienten mit Zirrhose, entsprechend ist die gleiche Behandlung indiziert. 4% der Patienten litten an einem pulmonalen Hochdruck auf Grund einer kardiopulmonalen Erkrankung. Bei diesen Patienten erscheint der jeweilige Schweregrad der Herz- oder Lebererkrankung ausschlaggebend für die Prognose des Patienten. Nur 2% der Kohorte erfüllten unsere modifizierten Kriterien der portopulmonalen Hypertonie und verstarben überwiegend an hepatischer Dekompensation. Auf Grund der schlechten Prognose und der fehlenden Erfassung durch gängige Modelle wie den CTP und den MELD Score erscheint die Einstufung der portopulmonalen Hypertonie als Standard Exemption für die Warteliste gerechtfertigt.

5. DISKUSSION

Zehn Jahren nach Erstdiagnose einer Leberzirrhose „dekompensieren“ circa 60% der Patienten und entwickeln eine oder mehrere der Komplikationen, die zu einem rasanten Anstieg der Letalität führen [30, 111]. Mit der Diagnose stellen sich dem behandelnden Arzt daher eine Reihe von Fragen, die die weitere Behandlung des Patienten prägen: Befindet sich der Patient in einem frühen oder bereits weit fortgeschrittenen Stadium? Steht die Prävention der Komplikationen im Vordergrund der Behandlung oder muss eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden? Welchen Einfluss üben die Grunderkrankung und deren Therapie auf den weiteren Verlauf aus? Ist eine spezifische Behandlung auch anderer Komorbiditäten möglich oder überhaupt sinnvoll? An erster Stelle wird jedoch, auch für den Patienten, die Frage nach dem weiteren Verlauf der Zirrhose und damit verknüpft nach der Lebenserwartung stehen.

Eine Prognose für einen Patienten zu erstellen bleibt eine fundamentale, aber auch komplexe Aufgabe in der Behandlung der Zirrhose. Keine der etablierten Klassifikationen vermag alle Fragen zufriedenstellend zu beantworten, da sie meist für eine spezifische Problemstellung konzipiert und die einfließenden Parameter entsprechend ausgewählt wurden [28]. Auch ändert sich der „natürliche“ Verlauf der Zirrhose zunehmend durch eine bessere Prophylaxe und Therapie sowohl der hepatischen Grunderkrankungen als auch der entstandenen Komplikationen [5]. Prognostische Modelle müssen daher einer kontinuierlichen Kontrolle unterworfen, adaptiert und gegebenenfalls verbessert werden. Mit dieser Maßgabe war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die etablierten Klassifikationen an Hand eigener epidemiologischer Daten kritisch zu hinterfragen.

5.1 Baveno IV-Klassifikation

Im Gegensatz zu CTP und MELD Score ist die Intention der Baveno IV-Klassifikation nicht eine akkurate Vorhersage der kurzfristigen Lebenserwartung als Entscheidungshilfe für eine geplante Intervention, sondern den natürlichen Verlauf der Leberzirrhose widerzuspiegeln [30-31]. Die Klassifikation soll damit eine prognostische Aussage zu den frühen, kompensierten Stadien der Zirrhose ebenso wie die Analyse der prädiktiven Faktoren zu individuellen Zeitpunkten ermöglichen. Bisher basierte die Einteilung auf retrospektiven Daten einer Arbeitsgruppe und einem Vergleich einzelner Parameter in einer systematischen Literaturübersicht mit 118 Studien, publiziert 2006 von D'Amico et al. [30, 32]. Die vorliegende Arbeit ist daher die erste, die die Validität der Stadieneinteilung in einer unabhängigen Population untersucht. Die grundsätzliche Trennung zwischen kompensierter und dekompenzierter Zirrhose ist dabei auch in

unserer Kohorte möglich und mit einer unterschiedlichen Lebenserwartung sowie divergenten prädiktiven Faktoren assoziiert.

Auch innerhalb der Subpopulation mit kompensierter Leberzirrhose lassen sich die vorbeschrieben zwei Stadien ohne bzw. mit Varizen nachvollziehen, ein signifikanter Unterschied im Überleben zeigt sich aber erst nach mehr als zwei Jahren. Bei ähnlich niedriger 1-Jahresletalität wie aus den Literaturdaten [30], beträgt die 2-Jahresletalität bereits zwischen 9 und 10% und ist damit auch klinisch von großer Relevanz. Insgesamt 18 Studien ließen sich von D'Amico et al. bezüglich der prädiktiven Faktoren in der kompensierten Phase auswerten. Trotz fehlender Komplikationen der Zirrhose erwiesen sich dabei der CTP Score und seine einzelnen laborchemischen Parameter als prognostisch aussagekräftig. Zusätzlich zeigten sich aber vor allem direkt mit dem Pfortaderhochdruck assoziierte Faktoren wie Varizen, Splenomegalie und Thrombozytenzahl als signifikant für das Überleben. In unserer Analyse konnte sich zwar lediglich die INR als frühes Zeichen einer Lebersynthesestörung unter den beiden unabhängigen Prädiktoren etablieren, klinisch von größerer Bedeutung dürfte aber das direkte Maß des portalen Druckes, der HVPg, sein. Ein HVPg größer 10 mmHg gilt als Voraussetzung für eine Reihe von zirkulatorischen Komplikationen der Zirrhose wie Aszites und Varizen [5, 29, 79, 83, 111], und als negativer Parameter für die Leberteilresektion, insbesondere bei Resektion eines HCC [15]. Jedoch untersuchte bisher erst eine prospektive Studie spezifisch den Einfluss eines höheren portalen Druckes auf Patienten mit kompensierter Zirrhose [83]. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich ein HVPg größer 10 mmHg mit der Entwicklung von Varizen, also dem Übergang von Stadium 1 zu 2, assoziieren ließ. In unserer multivariaten Analyse, die sich auf das Überleben fokussierte, konnten dagegen keine prädiktiven Faktoren für die zwei Stadien etabliert werden, obwohl sich der HVPg in der univariaten Analyse durchaus für das Stadium 1 als signifikant erwies. Interessanter ist daher möglicherweise innerhalb der kompensierten Phase nach Prädiktoren der weiteren Dekompensation zu suchen. Ripoll et al. fanden hierfür bereits einen unabhängigen Einfluss des HVPg, des MELD Scores und des Albuminwertes im Serum [112].

Der größte Unterschied zwischen den publizierten Daten von D'Amico et al. und unseren eigenen ergibt sich aus den Überlebensdaten für Patienten mit dekomensierter Zirrhose. Zwar lag die 1-Jahresletalität mit 37% aller Patienten wesentlich höher als bei der kompensierten Zirrhose mit lediglich 3%, jedoch ließ sich die postulierte Trennung der Gruppe nach den Merkmalen Aszites oder Varizenblutung mit jeweils unterschiedlichem Überleben nicht nachvollziehen. In der von uns untersuchten Population lag die 1-Jahresletalität für beide Stadien der dekomensierten Zirrhose bei 30-40% und damit

zwischen den Ergebnissen der Literaturübersicht. Eine mögliche Erklärung hierfür findet sich in den Einschlusskriterien unserer Studie. Da lediglich Patienten mit einer portalen Druckmessung berücksichtigt wurden, könnten Patienten, die unmittelbar nach Aufnahme im Krankenhaus verstarben, das Ergebnis insbesondere für das Stadium 4 mit Varizenblutung überproportional beeinflusst haben. Andererseits zeigen in den letzten Jahren veröffentlichte Studien ähnliche Überlebensdaten wie die von uns erhobenen. So verbesserte sich das Überleben nach einer Varizenblutung in den letzten 20 Jahren erheblich, vor allem auf Grund zusätzlicher Behandlungsmöglichkeiten wie der pharmakologischen und endoskopischen Therapie der Varizen sowie der antibiotischen Prophylaxe zur Vermeidung infektiöser Komplikationen [113-114]. Ebenso verbesserte sich das Überleben der Patienten mit refraktärem Aszites, wenn ein TIPS angelegt werden konnte [115-116]. Unter Parazentese liegt die 1-Jahresletalität dagegen weiter über 40%. Aszites wird daher von einer Reihe von Autoren als die prognostisch gewichtigste Komplikation der dekompensierten Zirrhose angesehen [106, 117] und in unserer eigenen Untersuchung konnten wir tatsächlich zeigen, dass nach entsprechender Aufteilung des Stadiums 4 (Varizenblutung mit oder ohne Aszites) das Auftreten einer Varizenblutung das Letalitätsrisiko der Patienten mit Aszites nicht weiter erhöhte. Als Konsequenz sollte daher nach heutiger Datenlage die dekompensierte Zirrhose eher in ein Stadium 3 mit Varizenblutung, aber ohne Aszites, und ein Stadium 4 mit Aszites unabhängig der Varizenblutung unterteilt werden.

Als prognostischer Parameter eignet sich für die Gesamtgruppe der dekompensierten Zirrhose der MELD Score, der sich auch in anderen Studien besonders für die Vorhersage des Kurzzeitüberlebens eignet [47]. Nicht überraschend etablierten sich für Patienten im Stadium 4 mit Varizenblutung zusätzlich der HVPG sowie das Bilirubin als prädiktive Faktoren [88, 113]. Im Stadium 3 mit Aszites waren dagegen Kreatinin und der CTP Score unabhängige Prädiktoren, da möglicherweise in dieser Subpopulation das Kreatinin unter den im MELD Score enthaltenen Parametern die größte Rolle spielt [44].

5.2 ICG-MELD

Seine größte Bedeutung erreichte der MELD Score in den letzten Jahren mit der Umstellung des Allokationssystems für Spenderorgane zur Lebertransplantation in den meisten Ländern Europas sowie Nord- und Südamerikas. Auf Grund seiner Fähigkeit, das kurzfristige Überleben bei Leberzirrhose korrekt wiederzugeben, sowie seiner objektiven Parameter (Bilirubin, INR und Kreatinin) erscheint er unter den prognostischen Modellen am besten für diese Aufgabe geeignet [34, 46, 118]. Trotzdem gerät der MELD Score gerade im Bereich der Lebertransplantation in Kritik, da er Komplikationen wie die portale

Hypertension oder Aszites nicht ausreichend berücksichtigt [28]. Der kürzlich publizierte MELD-Na Score vermochte bereits die Hyponatriämie insbesondere bei Patienten mit Aszites in den MELD Score zu integrieren und erreichte eine Höherstufung betroffener Patienten um bis zu 13 Punkte [43]. Durch die Integration der ICG-Halbwertszeit, einem Maß der Leberdurchblutung, in unserer Studie gelingt theoretisch ein Punktgewinn von bis zu 43 Punkten. Klinisch relevant erscheint jedoch eine Höherstufung um 5 bis 10 Punkte bei den auch für die Organallokation schwierig zu differenzierenden Patienten mit einer MELD-Punktzahl zwischen 10 und 30.

Metabolische Funktionsteste werden in der Hepatologie bereits seit mehr als 40 Jahren verwendet. Winkler et al. unterteilte 1979 an Hand des „First-pass-Effektes“ der eingesetzten Substanzen, ob vorrangig die Leberdurchblutung bei rascher hepatischer Elimination oder die Enzymaktivität der Leber bei langsamerer hepatischer Metabolisierung durch den Test abgebildet werden [100]. Allgemein anerkannt ist ihr Nutzen in klinischen Studien, da wiederholte Messungen Veränderungen der Leberfunktion darstellen können [108, 119-120]. Als prädiktive Parameter für das Überleben zeigten sie sich aber in den bisherigen Untersuchungen allenfalls ebenso gut, aber nicht besser als etablierte Klassifikationen wie CTP oder MELD Score [40, 47, 96, 108, 121-122]. Häufig wurden in diesen Studien zusätzlich Subkohorten untersucht, z.B. Patienten mit kompensierter oder dekomensierter Zirrhose, oder Patienten vor spezifischen Eingriffen wie einer TIPS-Anlage oder einer Lebertransplantation. In unserer Kohorte erwies sich die ICG-Clearance als der robusteste prädiktive Marker für alle untersuchten Subkohorten.

Die ICG-Clearance gilt als Maß der Leberdurchblutung und hat sich insbesondere in der Leberchirurgie als prädiktiver Parameter vor Resektion etabliert [123]. Der Funktionstest ist in der Lage, sowohl bei kompensierter als auch dekomensierter Zirrhose Veränderungen der hepatischen Durchblutung darzustellen [124]. Eine Inkorporation der ICG-Clearance in den MELD Score ist daher auch pathophysiologisch interessant. Die portale Hypertension, und damit auch eine potentiell veränderte Leberdurchblutung, wird bisher im MELD Score trotz prädiktiver Bedeutung nicht berücksichtigt [5]. Insbesondere bei Patienten mit kompensierter Zirrhose erwies sich der Pfortaderhochdruck jedoch als beständiger Prädiktor der Dekompensation und des Überlebens [88, 112]. Die Integration des HVPG als direktes Maß der portalen Hypertension in ein gemeinsames Modell mit dem MELD Score konnte aber dessen diskriminative Fähigkeit nicht verbessern [88]. Möglicherweise eignet sich hierfür die ICG-Clearance eher und ist auch im Gegensatz zum MELD-Na Score in der Lage, das gesamte Spektrum der Patienten mit Leberzirrhose abzubilden [43, 106].

Da sich in unserer Kohorte keine Korrelation zwischen den Einzelparametern des CTP und MELD Scores auf der einen Seite und der ICG-Clearance auf der anderen Seite finden ließ, scheint der metabolische Test die Leberfunktion unabhängig von extrahepatischen Komplikationen oder deren Korrektur durch therapeutische Interventionen wie einer TIPS-Anlage zu messen. Der neue MELD-ICG Score verbessert dabei nicht die prädiktive Aussagekraft bei weit fortgeschrittenem Leberversagen (MELD > 35) [125], sondern erscheint vor allem als robuster prognostischer Parameter bei intermediärer bis fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung. Gerade für diese Subgruppe an Patienten ist eine akkurate Rangfolge auf der Warteliste zur Lebertransplantation besonders wichtig, da die Organallokation derzeit je nach geographischer Zugehörigkeit bei einer MELD Punktzahl zwischen 20 und 30 erfolgt. Als praktische Vereinfachung der ICG Messung für weitere Untersuchungen bietet sich im Gegensatz zu der in unserer Studie verwendeten Methode die nicht-invasive LiMON-Technologie an, eine wie bei der Pulsoxymetrie mit Fingerclip durchgeführte Puls-Farb-Densitometrie [123, 126]. Unter Einsatz der neuen Technologie ist entsprechend auch die Validierung des MELD-ICG in einer prospektiven Studie geplant.

5.3 Pulmonale Hypertension im Kontext einer Leberzirrhose

Die pulmonale Hypertension bei Patienten mit Leberzirrhose wurde von Budhiraja et al. auch als die „Geschichte zweier Zirkulationen“ bezeichnet [127]. Dies sollte die Frage verdeutlichen, welche der beiden Kreisläufe – pulmonal oder systemisch – behandelt werden muss, um die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern. Die bisherigen Daten zur portopulmonalen Hypertonie wurden meist vor Lebertransplantation [128-129] oder im Vergleich zur idiopathischen PAH erhoben [63, 65]. Andere Formen der pulmonalen Hypertonie wurden dagegen nie im Zusammenhang mit einer Zirrhose untersucht. Die vorliegende Studie ist daher die erste, die die Art der Hypertonie, die typischerweise in einer an Leberzirrhose erkrankten Population auftritt, charakterisiert und die Letalität sowie die prädiktiven Faktoren zwischen Patienten mit bzw. ohne erhöhten pulmonalen Druck vergleicht. An Hand der Ergebnisse lassen sich drei Subgruppen mit pulmonaler Hypertonie und jeweils spezifischer Prognose unterscheiden.

Bei einem Drittel der Patienten konnte der erhöhte Druck im kleinen Kreislauf auf eine kardiopulmonale Erkrankung zurückgeführt werden. Weitere sekundäre Formen der pulmonalen Hypertonie traten wohl als Folge eines Überweisungsbias in ein Zentrum für hepatologische Erkrankungen nicht auf. Fast ausschließlich handelte es sich um eine pulmonal-venöse Stauung auf Grund einer Herzerkrankung [109], jedoch zeigten sich

weder die kardiale noch die hepatische Funktion als prognostisch aussagekräftig. Auch die hämodynamischen Messwerte im kleinen Kreislauf blieben ohne prädiktiven Wert, einschließlich des transpulmonalen Gradienten, der die Verlaufsbeurteilung nach Herztransplantation ermöglicht [130]. Da nicht in unserer Studie gemessen, bleibt offen, ob die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion einen sensitiveren Parameter darstellt [131]. Wie aus den Todesursachen ersichtlich, scheint aber eine kardiale Dysfunktion lediglich bei Patienten mit schwerer kardiopulmonaler Komorbidität zur Letalität beizutragen [132]. Dagegen ist bei erhaltener Herzfunktion eine Senkung der portalen Hypertension durch TIPS oder Lebertransplantation möglich und eine adäquate Therapie.

Nach Ausschluss einer anderen Genese wurde der erhöhte pulmonale Druck in den verbliebenen Patienten auf das hohe Herzzeitvolumen bei Leberzirrhose und portaler Hypertension zurückgeführt [56]. Laut derzeit diskutierter Hypothese entwickelt sich auf Grund des erhöhten intravaskulären Flusses und den daraus resultierenden Scherkräfte an den pulmonalen Gefäßwänden bei entsprechender genetischer Prädisposition eine pulmonal-arterielle Hypertonie mit Vasokonstriktion des kleinen Kreislaufes [60, 62]. Allerdings lässt sich bei bis zu 16% der Patienten vor Transplantation ein erhöhter pulmonaler Druck ohne Veränderung des vaskulären Widerstandes finden [133]. In einigen Patienten mit Zirrhose führt sogar eine zügige Volumengabe zu einem vorübergehend steigenden pulmonalarteriellen und pulmonalkapillären Druck [134]. Ursächlich scheint hierfür entweder die intravaskuläre Volumenbelastung mit verändertem linksventrikulären Volumenindex [59] oder eine okkulte linksventrikuläre Dysfunktion. Bei unseren Patienten mit niedrigem vaskulären Widerstand fanden sich Hinweise für beide Thesen, ein hoher zentralvenöser und pulmonalkapillärer Druck ebenso wie eine vorrangig alkoholische Genese der Zirrhose, häufig assoziiert mit einer subklinischen linksventrikulären Dysfunktion [135]. Da sich jedoch auf Grund des erhöhten pulmonalen Drucks weder Überlebenswahrscheinlichkeit noch prädiktive Faktoren im Vergleich zur Kohorte ohne pulmonale Hypertonie veränderten, können diese Patienten entsprechend ihrer hepatischen Grunderkrankung behandelt werden.

Als einzige der untersuchten Subgruppen zeigten Patienten mit portopulmonaler Hypertonie ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit Leberzirrhose ohne pulmonale Hypertonie. Eine Interpretation der bisher publizierten Überlebensdaten zu dieser Erkrankung gestaltet sich auf Grund der bisher fehlenden Kontrollgruppe (Zirrhose ohne pulmonale Hypertonie) sowie den widersprüchlichen Definitionen, die für die portopulmonale Hypertonie verwendet wurden, schwierig [67, 136-137]. Entsprechend wurde auch der Ausnahmestatus der portopulmonalen Hypertonie für die Organallokation bei Lebertransplantation ohne vorherige Validierung in Patienten mit Zirrhose eingeführt

[11, 72, 103]. Ein Ziel unserer Studie war es daher, hämodynamische Parameter zu finden, die tatsächlich mit einer geringeren Lebenserwartung assoziiert waren. Dieses Ziel erfüllte lediglich der TPG als Maß des vaskulären Widerstandes, die anderen hämodynamischen Messdaten verloren ihren prädiktiven Wert im Kontext der Zirrhose und hyperdynamen Zirkulation. Die in unserer Kohorte erhobenen Überlebensdaten (13% 5-Jahresüberleben) sind dabei fast identisch mit kürzlich publizierten Daten einer amerikanischen Kohorte (14% 5-Jahresüberleben) [138]. Neue Medikamente, die speziell für die pulmonale Hypertonie entwickelt werden, scheinen aber die Letalität zu senken (45% 5-Jahresüberleben), auch wenn die vorrangige Todesursache in den beobachteten Kohorten nur unzureichend beschrieben wird [138-139]. In unseren Patienten mit meist milder oder moderater pulmonaler Hypertension war die hepatische Dekompensation häufigster Auslöser des letalen Verlaufes. Da entsprechende Patienten das niedrigste perioperative Risiko bei Transplantation tragen [128] und die beste Aussicht auf eine Revision der pulmonalen Hypertonie mit einem neuen Organ besitzen [70], profitieren sie am meisten von einer Lebertransplantation. Ein Ausnahmestatus auf der Warteliste scheint dabei auf Grund der fehlenden prognostischen Aussagekraft des MELD Scores gerechtfertigt. Aber auch bei Patienten mit einem pulmonal-arteriellen Druck über 45 mmHg und damit verbunden einem nicht akzeptablen perioperativen Risiko senken die neuen spezifischen Therapeutika das kardiale Risiko scheinbar soweit, dass auch hier hepatische Risikofaktoren in den Vordergrund treten [139]. Das Ziel der medikamentösen Therapie muss daher sein, den pulmonalen Druck unter 45 mmHg zu senken, um eine sichere Transplantation zu ermöglichen.

5.4 Methodische Einschränkungen

Wichtig als methodische Einschränkung für die vorliegende Arbeit ist die Selektion der untersuchten Kohorten. Da eine portale Druckmessung eine Voraussetzung für die Aufnahme in die Datenbank darstellte, wurden verhältnismäßig mehr Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und Aszites, Varizen oder akut-auf-chronischem Leberversagen berücksichtigt. Eine quantitative, nicht-invasive Untersuchung des prädiktiv wichtigen Pfortaderhochdrucks ist jedoch nicht möglich, die vorliegende Datenbank stellt daher die bisher größte publizierte Kohorte mit bekanntem HVPG als Vergleichsparameter dar. Auch litten unsere Patienten im Vergleich zu Patienten anderer Ländern häufiger unter alkoholischer Lebererkrankung, gefolgt in weitem Abstand von viraler Hepatitis und nicht-alkoholischer Fettleber. Diese Verteilung ist jedoch typisch für Mittel- und Nordeuropa und wird auch durch die Daten des Statistische Bundesamtes für Deutschland bestätigt [2].

Als weitere Einschränkung muss die empirische Auswahl der analysierten Prädiktoren angesehen werden. Insbesondere die hepatische Enzephalopathie gilt als unabhängiger prädiktiver Faktor [36, 140], lässt sich aber wegen der diagnostischen Unsicherheit nur unzureichend verifizieren und quantifizieren. Auch die Aufnahme der Untersuchungsergebnisse zu einem singulären Zeitpunkt muss kritisch hinterfragt werden. Zwar sind einige der Parameter wie Varizen und Aszites auch über einen längeren Zeitraum stabil, bereits die portale und pulmonale Druckmessung oder die ICG-Clearance können aber von äußeren Faktoren beeinflusst werden, während Laborwerte wie Kreatinin und Bilirubin sogar kurzfristigen Schwankungen unterworfen sind [50-51, 141]. Diese Problematik wird sich erst durch die derzeit geplanten prospektiven Datenbanken, die auch den Krankheitsverlauf der Patienten berücksichtigen, lösen lassen (D'Amico persönliche Kommunikation).

Dagegen können methodische Unterschiede bei der Laboranalyse oder den invasiven Untersuchungen auf Grund der unizentrischen Erhebung eher als bei anderen Studien ausgeschlossen werden [50-51]. Ein historischer Bias in der vorliegenden Arbeit durch die Länge des Beobachtungszeitraumes über 9 Jahre muss jedoch sowohl für die Untersuchungsergebnisse als auch für die besser werdenden therapeutischen Möglichkeiten hingenommen werden.

5.5 Klinischer Ausblick

Mit der zunehmenden Forderung nach Evidenz-basierter Medizin werden auch Klassifikationen und prognostische Modelle mehr an Bedeutung gewinnen. Klinisch und wissenschaftlich entwickeln sich dabei zwei unterschiedliche Ansätze: Klassifikationen wie die der Baveno IV Konferenz orientieren sich an dem Verlauf der Zirrhose und werden zukünftig vor allem dafür genutzt werden, prädiktive Faktoren für die Dekompensation einer Zirrhose zu definieren [30]. Erste Gruppen beginnen sich insbesondere in Europa zu bilden, um prospektive Datenbanken zu etablieren. Dagegen stehen bei der dekompenzierten Zirrhose Letalität und damit zeitgerechte Behandlung des Patienten im Vordergrund. Der MELD Score ist für das kurzfristige Überleben am sensitivsten und lässt sich durch seine Formel auch am leichtesten verändern. Die großen Datenbanken des amerikanischen Netzwerkes für Organtransplantation (UNOS) werden bereits extensiv für neue Varianten des Modells genutzt [43]. Auch eine Validierung des MELD-ICG Scores ist in einer Transplantationsdatenbank am sinnvollsten. Die Integration des prognostisch so wertvollen Pfortaderdruckes wird jedoch weiterhin problematisch bleiben, solange lediglich invasive Tests zur Verfügung stehen. Als nicht-invasives Verfahren scheint derzeit am ehesten die Elastographie mittels Ultraschall [142-144] oder

Magnetresonanztomographie [145-146] erfolgversprechend. Für die portopulmonale Hypertension schließlich muss die weitere Behandlungsstrategie validiert werden. Die Frage für zukünftige Untersuchungen wird sein, ob die neuen spezifischen Medikamente für die pulmonale Hypertonie wie Prostazykline [147], Phosphodiesterasehemmer [148] oder Endothelinrezeptor-Antagonisten [149] die Prognose der Patienten insgesamt bessern oder lediglich indirekt die Voraussetzungen für eine Lebertransplantation schaffen [71]. Auf Grund der geringen Patientenzahl wird dies nur in Multicenter-Studien möglich sein.

6. LITERATUR

1. Dollinger, M.M., L. Fechner, and W.E. Fleig, *[Early diagnosis of liver diseases]*. Internist (Berl), 2005. **46**(4): p. 411-20.
2. Bundesamt, D.S., *Chronische Leberkrankheit und -zirrhose*. Bundesgesundheitsbericht für Deutschland, 1998. **Chapter 5.22**.
3. Sorensen, H.T., et al., *Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark*. J Clin Epidemiol, 2003. **56**(1): p. 88-93.
4. Benvegna, L., et al., *Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications*. Gut, 2004. **53**(5): p. 744-9.
5. Bosch, J., et al., *The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options*. J Hepatol, 2008. **48 Suppl 1**: p. S68-92.
6. Bosch, F.X., et al., *Primary liver cancer: worldwide incidence and trends*. Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S5-S16.
7. Freeman, R.B., Jr. and E.B. Edwards, *Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy*. Liver Transpl, 2000. **6**(5): p. 543-52.
8. Freeman, R.B., E.B. Edwards, and A.M. Harper, *Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases*. Am J Transplant, 2006. **6**(6): p. 1416-21.
9. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
10. Kamath, P.S., et al., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology, 2001. **33**(2): p. 464-70.
11. Bundesärztekammer, *Richtlinien zur Organtransplantation gem. §16 TPG*. Dtsch Arztebl, 2008. **105**: p. A1461-A1464.
12. Burroughs, A., D. Hochhauser, and T. Meyer, *Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum*. Lancet Oncol, 2004. **5**(7): p. 409-18.

13. El-Serag, H.B., A.C. Mason, and C. Key, *Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States*. Hepatology, 2001. **33**(1): p. 62-5.
14. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
15. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008*. J Hepatol, 2008. **48 Suppl 1**: p. S20-37.
16. Llovet, J.M., et al., *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(10): p. 698-711.
17. Carithers, R.L., Jr., et al., *Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial*. Ann Intern Med, 1989. **110**(9): p. 685-90.
18. Louvet, A., et al., *The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids*. Hepatology, 2007. **45**(6): p. 1348-54.
19. Forrest, E.H., et al., *Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score*. Gut, 2005. **54**(8): p. 1174-9.
20. Cornberg, M., et al., *[Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011]*. Z Gastroenterol, 2007. **45**(6): p. 525-74.
21. Fontana, R.J., et al., *Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy*. Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 719-27.
22. Christensen, E., B. Gunson, and J. Neuberger, *Optimal timing of liver transplantation for patients with primary biliary cirrhosis: use of prognostic modelling*. J Hepatol, 1999. **30**(2): p. 285-92.
23. Kim, W.R., et al., *Optimal timing of liver transplantation for primary biliary cirrhosis*. Hepatology, 1998. **28**(1): p. 33-8.

24. Kim, W.R., et al., *The relative role of the Child-Pugh classification and the Mayo natural history model in the assessment of survival in patients with primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 1999. **29**(6): p. 1643-8.
25. Wehler, M., et al., *Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems*. Hepatology, 2001. **34**(2): p. 255-61.
26. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
27. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
28. Durand, F. and D. Valla, *Assessment of prognosis of cirrhosis*. Semin Liver Dis, 2008. **28**(1): p. 110-22.
29. Gines, P., *Complications of cirrhosis*. Semin Liver Dis, 2008. **28**(1): p. 1.
30. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. J Hepatol, 2006. **44**(1): p. 217-31.
31. de Franchis, R., *Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension*. J Hepatol, 2005. **43**(1): p. 167-76.
32. D'Amico, G., et al., *Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis*. Dig Dis Sci, 1986. **31**(5): p. 468-75.
33. Child, C.G. and J.G. Turcotte, *Surgery and portal hypertension*. Major Probl Clin Surg, 1964. **1**: p. 1-85.
34. Durand, F. and D. Valla, *Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD*. J Hepatol, 2005. **42 Suppl**(1): p. S100-7.
35. Mackle, I.J., D.G. Swann, and B. Cook, *One year outcome of intensive care patients with decompensated alcoholic liver disease*. Br J Anaesth, 2006. **97**(4): p. 496-8.
36. del Olmo, J.A., et al., *Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis*. J Hepatol., 2000. **32**(1): p. 19-24.

37. Testa, R., et al., *Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis?* Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999. **11**(5): p. 559-63.
38. Albers, I., et al., *Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis.* Scand.J.Gastroenterol., 1989. **24**(3): p. 269-276.
39. Merkel, C., et al., *Aminopyrine breath test in the prognostic evaluation of patients with cirrhosis.* Gut, 1992. **33**(6): p. 836-42.
40. Merkel, C., et al., *Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis.* J Hepatol, 1989. **9**(1): p. 16-22.
41. Malinchoc, M., et al., *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.* Hepatology, 2000. **31**(4): p. 864-871.
42. Wiesner, R., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers.* Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 91-6.
43. Kim, W.R., et al., *Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list.* N Engl J Med, 2008. **359**(10): p. 1018-26.
44. Heuman, D.M., et al., *MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy.* Liver Transpl, 2007. **13**(1): p. 30-7.
45. Merion, R.M., et al., *Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation.* Liver Transpl, 2003. **9**(1): p. 12-8.
46. Freeman, R.B., et al., *Results of the first year of the new liver allocation plan.* Liver Transpl, 2004. **10**(1): p. 7-15.
47. Botta, F., et al., *MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study.* Gut, 2003. **52**(1): p. 134-9.
48. Desai, N.M., et al., *Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function.* Transplantation, 2004. **77**(1): p. 99-106.

49. Angermayr, B., et al., *Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. Gut, 2003. **52**(6): p. 879-85.
50. Trotter, J.F., et al., *Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation*. Liver Transpl, 2004. **10**(8): p. 995-1000.
51. Trotter, J.F., et al., *Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory*. Am J Transplant, 2007. **7**(6): p. 1624-8.
52. Biggins, S.W., et al., *Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD*. Gastroenterology, 2006. **130**(6): p. 1652-60.
53. Londono, M.C., et al., *MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation*. Gut, 2007. **56**(9): p. 1283-90.
54. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5S-12S.
55. Passarella, M., M.B. Fallon, and S.M. Kawut, *Portopulmonary hypertension*. Clin Liver Dis, 2006. **10**(3): p. 653-63, x.
56. Porres-Aguilar, M., et al., *Portopulmonary hypertension: state of the art*. Ann Hepatol, 2008. **7**(4): p. 321-30.
57. Dollinger, M.M., *[Pulmonary complication of liver disease]*. Praxis (Bern 1994), 2006. **95**(40): p. 1539-42.
58. Golbin, J.M. and M.J. Krowka, *Portopulmonary hypertension*. Clin Chest Med, 2007. **28**(1): p. 203-18, ix.
59. Krowka, M.J., et al., *Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm*. Hepatology, 2006. **44**(6): p. 1502-10.
60. Hoeper, M.M., M.J. Krowka, and C.P. Strassburg, *Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome*. Lancet, 2004. **363**(9419): p. 1461-8.
61. Rodriguez-Roisin, R., et al., *Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis*. Am Rev Respir Dis, 1987. **135**(5): p. 1085-92.

62. Roberts, K.E., et al., *Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **179**(9): p. 835-42.
63. Herve, P., et al., *Pulmonary vascular disorders in portal hypertension*. Eur Respir J, 1998. **11**(5): p. 1153-66.
64. Kawut, S.M., et al., *Clinical risk factors for portopulmonary hypertension*. Hepatology, 2008. **48**(1): p. 196-203.
65. Humbert, M., et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(9): p. 1023-30.
66. Krowka, M.J., *Evolving dilemmas and management of portopulmonary hypertension*. Semin Liver Dis, 2006. **26**(3): p. 265-72.
67. Kawut, S.M., et al., *Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension*. Liver Transpl, 2005. **11**(9): p. 1107-11.
68. Krowka, M.J., *Portopulmonary hypertension and the issue of survival*. Liver Transpl, 2005. **11**(9): p. 1026-7.
69. Krowka, M.J. and K.L. Swanson, *How should we treat portopulmonary hypertension?* Eur Respir J, 2006. **28**(3): p. 466-7.
70. Rodriguez-Roisin, R., et al., *Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD)*. J Hepatol, 2005. **42**(6): p. 924-7.
71. Swanson, K.L., *Treatment of portopulmonary hypertension--isn't it time to move forward?* Liver Transpl, 2008. **14**(3): p. 270-1.
72. Krowka, M.J., *Editorial: Pulmonary hypertension, (high) risk of orthotopic liver transplantation, and some lessons from "primary" pulmonary hypertension*. Liver Transpl, 2002. **8**(4): p. 389-90.
73. Bosch, J., et al., *Portal hypertension and gastrointestinal bleeding*. Semin Liver Dis, 2008. **28**(1): p. 3-25.
74. Fernandez, M., et al., *Angiogenesis in liver disease*. J Hepatol, 2009. **50**(3): p. 604-20.

75. Fernandez, M., et al., *Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(3): p. 886-94.
76. Cordoba, J. and B. Minguez, *Hepatic encephalopathy*. *Semin Liver Dis*, 2008. **28**(1): p. 70-80.
77. Bosch, J. and J.C. Garcia-Pagan, *Prevention of variceal rebleeding*. *Lancet*, 2003. **361**(9361): p. 952-4.
78. Arroyo, V. and J. Colmenero, *Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management*. *J Hepatol*, 2003. **38 Suppl 1**: p. S69-89.
79. Arroyo, V., J. Fernandez, and P. Gines, *Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome*. *Semin Liver Dis*, 2008. **28**(1): p. 81-95.
80. Tandon, P. and G. Garcia-Tsao, *Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis*. *Semin Liver Dis*, 2008. **28**(1): p. 26-42.
81. Alqahtani, S.A., T.R. Fouad, and S.S. Lee, *Cirrhotic cardiomyopathy*. *Semin Liver Dis*, 2008. **28**(1): p. 59-69.
82. Fallon, M.B., et al., *Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(4): p. 1168-75.
83. Groszmann, R.J., et al., *Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(21): p. 2254-61.
84. Abraldes, J.G., et al., *Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy*. *J Hepatol*, 2008. **48**(2): p. 229-36.
85. D'Amico, G., et al., *Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review*. *Gastroenterology*, 2006. **131**(5): p. 1611-24.
86. Turnes, J., et al., *Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(3): p. 506-12.

87. Abraldes, J.G., et al., *Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis*. *Hepatology*, 2003. **37**(4): p. 902-8.
88. Ripoll, C., et al., *Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era*. *Hepatology*, 2005. **42**(4): p. 793-801.
89. Paumgartner, G., *The handling of indocyanine green by the liver*. *Schweiz Med Wochenschr*, 1975. **105**(17 Suppl): p. 1-30.
90. Plevris, J.N., et al., *Indocyanine green clearance reflects reperfusion injury following liver transplantation and is an early predictor of graft function*. *J Hepatol*, 1999. **30**(1): p. 142-8.
91. Pomier-Layrargues, G., et al., *Prognostic value of indocyanine green and lidocaine kinetics for survival and chronic hepatic encephalopathy in cirrhotic patients following elective end-to-side portacaval shunt*. *Hepatology*, 1988. **8**(6): p. 1506-10.
92. Molino, G., et al., *Hepatic clearance of D-sorbitol. Noninvasive test for evaluating functional liver plasma flow*. *Dig Dis Sci*, 1987. **32**(7): p. 753-8.
93. Zeeh, J., et al., *Steady-state extrarenal sorbitol clearance as a measure of hepatic plasma flow*. *Gastroenterology*, 1988. **95**(3): p. 749-759.
94. Schnegg, M. and B.H. Lauterburg, *Quantitative liver function in the elderly assessed by galactose elimination capacity, aminopyrine demethylation and caffeine clearance*. *J Hepatol*, 1986. **3**(2): p. 164-71.
95. Winkler, K., J.H. Henriksen, and N. Tygstrup, *Hepatic, renal, and total body galactose elimination in the pig*. *Am J Physiol*, 1993. **265**(1 Pt 1): p. G9-14.
96. Garello, E., et al., *Evaluation of hepatic function in liver cirrhosis: clinical utility of galactose elimination capacity, hepatic clearance of D-sorbitol, and laboratory investigations*. *Dig Dis Sci*, 1999. **44**(4): p. 782-8.
97. Tygstrup, N., *Determination of the hepatic elimination capacity (Lm) of galactose by single injection*. *Scand.J Clin.Lab Invest Suppl*, 1966. **18**: p. 118-125.
98. Benowitz, N.L. and W. Meister, *Clinical pharmacokinetics of lignocaine*. *Clin Pharmacokinet*, 1978. **3**(3): p. 177-201.

99. Oellerich, M., et al., *Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis*. Ther. Drug Monit., 1990. **12**(3): p. 219-226.
100. Winkler, K., et al., *The physiologic basis for clearance measurements in hepatology*. Scand J Gastroenterol, 1979. **14**(4): p. 439-48.
101. Gines, P. and A. Cardenas, *The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis*. Semin Liver Dis, 2008. **28**(1): p. 43-58.
102. DeLong, E.R., D.M. DeLong, and D.L. Clarke-Pearson, *Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach*. Biometrics, 1988. **44**(3): p. 837-45.
103. Krowka, M.J., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension*. Liver Transpl, 2006. **12**: p. S114-S116.
104. Hanley, J.A. and B.J. McNeil, *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*. Radiology, 1982. **143**(1): p. 29-36.
105. Sanyal, A.J., et al., *The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites*. Gastroenterology, 2003. **124**(3): p. 634-41.
106. Heuman, D.M., et al., *Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death*. Hepatology, 2004. **40**(4): p. 802-10.
107. Salerno, F., et al., *Prognostic value of the galactose test in predicting survival of patients with cirrhosis evaluated for liver transplantation. A prospective multicenter Italian study. AISF Group for the Study of Liver Transplantation. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato*. J.Hepatol., 1996. **25**(4): p. 474-480.
108. Addario, L., et al., *Prognostic value of quantitative liver function tests in viral cirrhosis: a prospective study*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. **18**(7): p. 713-20.
109. Moraes, D.L., W.S. Colucci, and M.M. Givertz, *Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management*. Circulation, 2000. **102**(14): p. 1718-23.
110. Barbera, J.A., V.I. Peinado, and S. Santos, *Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J, 2003. **21**(5): p. 892-905.
111. Gines, P., et al., *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors*. Hepatology, 1987. **7**(1): p. 122-8.

112. Ripoll, C., et al., *Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis*. *Gastroenterology*, 2007. **133**(2): p. 481-8.
113. Bambha, K., et al., *Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis*. *Gut*, 2008. **57**(6): p. 814-20.
114. Carbonell, N., et al., *Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades*. *Hepatology*, 2004. **40**(3): p. 652-9.
115. Salerno, F., et al., *Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites*. *Hepatology*, 2004. **40**(3): p. 629-35.
116. Salerno, F., et al., *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data*. *Gastroenterology*, 2007. **133**(3): p. 825-34.
117. Salerno, F., et al., *Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients*. *Am.J.Gastroenterol.*, 1993. **88**(4): p. 514-519.
118. Freeman, R.B., Jr., *US viewpoint*. *Liver Transpl*, 2000. **6**(4): p. 503-6.
119. Lotterer, E., et al., *Quantitative liver function tests as surrogate markers for endpoints in controlled clinical trials: a retrospective feasibility study*. *Hepatology*, 1997. **26**(6): p. 1426-1433.
120. Zipprich, A., et al., *¹³C-Methacetin metabolism in patients with cirrhosis: relation to disease severity, haemoglobin content and oxygen supply*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. **17**(12): p. 1559-62.
121. Lindskov, J., *The quantitative liver function as measured by the galactose elimination capacity. II. Prognostic value and changes during disease in patients with cirrhosis*. *Acta Med Scand.*, 1982. **212**(5): p. 303-308.
122. Zoli, M., et al., *Prognostic indicators in compensated cirrhosis*. *Am.J.Gastroenterol.*, 1991. **86**(10): p. 1508-1513.
123. Seyama, Y. and N. Kokudo, *Assessment of liver function for safe hepatic resection*. *Hepatol Res*, 2009. **39**(2): p. 107-16.
124. Gadano, A., et al., *Relationship between hepatic blood flow, liver tests, haemodynamic values and clinical characteristics in patients with chronic liver disease*. *J.Gastroenterol.Hepatol.*, 1997. **12**(2): p. 167-171.

125. Stauber, R.E., et al., *Evaluation of indocyanine green clearance and model for end-stage liver disease for estimation of short-term prognosis in decompensated cirrhosis*. Liver Int, 2009. **29**(10): p. 1516-20.
126. de Liguori Carino, N., et al., *Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure*. Eur J Surg Oncol, 2009.
127. Budhiraja, R. and P.M. Hassoun, *Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations*. Chest, 2003. **123**(2): p. 562-76.
128. Krowka, M.J., et al., *Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database*. Liver Transpl, 2004. **10**(2): p. 174-82.
129. Starkel, P., et al., *Outcome of liver transplantation for patients with pulmonary hypertension*. Liver Transpl, 2002. **8**(4): p. 382-8.
130. Erickson, K.W., et al., *Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation*. J Heart Transplant, 1990. **9**(5): p. 526-37.
131. Ghio, S., et al., *Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(1): p. 183-8.
132. Gavazzi, A., et al., *Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension*. Am Heart J, 2003. **145**(2): p. 310-6.
133. Castro, M., et al., *Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients*. Mayo Clin Proc, 1996. **71**(6): p. 543-51.
134. Kuo, P.C., et al., *Volume-mediated pulmonary responses in liver transplant candidates*. Clin Transplant, 1996. **10**(6 Pt 1): p. 521-7.
135. Estruch, R., et al., *Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism*. Hepatology, 1995. **22**(2): p. 532-8.
136. Yang, Y.Y., et al., *Portopulmonary hypertension: distinctive hemodynamic and clinical manifestations*. J Gastroenterol, 2001. **36**(3): p. 181-6.

137. Sakuma, M., et al., *Portopulmonary hypertension: hemodynamics, pulmonary angiography, and configuration of the heart*. *Circ J*, 2005. **69**(11): p. 1386-93.
138. Swanson, K.L., et al., *Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups*. *Am J Transplant*, 2008. **8**(11): p. 2445-53.
139. Le Pavec, J., et al., *Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **178**(6): p. 637-43.
140. Stewart, C.A., et al., *Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease*. *Liver Transpl*, 2007. **13**(10): p. 1366-71.
141. Cholongitas, E., et al., *Female liver transplant recipients with the same GFR as male recipients have lower MELD scores--a systematic bias*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(3): p. 685-92.
142. Carrion, J.A., et al., *Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(12): p. 1791-8.
143. Kazemi, F., et al., *Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices*. *J Hepatol*, 2006. **45**(2): p. 230-5.
144. Vizzutti, F., et al., *Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis*. *Hepatology*, 2007. **45**(5): p. 1290-7.
145. Manduca, A., et al., *Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity*. *Med Image Anal*, 2001. **5**(4): p. 237-54.
146. Huwart, L., et al., *Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography*. *NMR Biomed*, 2006. **19**(2): p. 173-9.
147. Fix, O.K., et al., *Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol*. *Liver Transpl*, 2007. **13**(6): p. 875-85.
148. Hemnes, A.R. and I.M. Robbins, *Sildenafil monotherapy in portopulmonary hypertension can facilitate liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2009. **15**(1): p. 15-9.
149. Hoeper, M.M., et al., *Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2007. **30**(6): p. 1096-102.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsleistung selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Zugleich erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein mich betreffendes Habilitationsverfahren derzeit anhängig ist bzw. jemals war.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Dollinger', written in a cursive style.

Dr. med. Matthias Dollinger PhD

Halle, den 03. Oktober 2010

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Wolfgang E. Fleig für seine großzügige Förderung meiner klinisch-wissenschaftlichen Karriere in der Gastroenterologie und Hepatologie. Jederzeit kann und konnte ich mich um Rat an ihn wenden.

Herrn Professor Thomas Seufferlein bin ich für seine außerordentliche Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit dankbar. Seine Motivation half mir über viele Hürden hinweg.

Bei Herrn Dr. Alexander Zipprich bedanke ich mich herzlich für seine stets verlässliche und in Freundschaft verbundene Mitarbeit und bei Frau Behl für Ihre unverzichtbare Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Schließlich bin ich auch allen beitragenden Doktoranden zum Dank verpflichtet und wünsche Ihnen ein erfolgreiches berufliches Fortkommen.

Mein abschließender Dank gebührt meiner Familie - meinen Eltern, die immer an mich geglaubt haben, meine Kindern, die häufig auf mich verzichten mussten, und meiner Ehefrau Elisabeth, ohne die dieses Werk nicht existieren würde.

THESEN

- 1) Im Verlauf der Leberzirrhose lässt sich analog zur Baveno IV-Klassifikation auch in aktuellen Patientenkollektiven eine kompensierte und dekompenzierte Phase mit unterschiedlicher Lebenserwartung unterscheiden.
- 2) Prognostisch relevant für die kompensierte Zirrhose ist ein Pfortaderdruck über 10 mmHg, die Entwicklung von Varizen markiert daher auch korrekt den Übergang von Stadium 1 in das Stadium 2 der Baveno IV-Klassifikation.
- 3) Prognostisch relevant für die dekompenzierte Zirrhose sind der MELD Score und die Thrombozytenzahl. Die Lebenserwartung der Patienten im Stadium 3 (Aszites mit/ohne Varizen) und Stadium 4 (Varizenblutung mit/ohne Aszites) der Baveno IV-Klassifikation unterscheidet sich jedoch in aktuellen Patientenkollektiven nicht.
- 4) Für Patienten mit dekompenzierter Zirrhose ist die Entwicklung eines Aszites mit einer signifikant schlechteren Lebenserwartung assoziiert und sollte als modifizierter Marker für das Stadium 4 der Baveno IV-Klassifikation validiert werden.
- 5) Die Indocyaningrün (ICG)-Clearance ist anderen metabolischen Funktionstests wie der Sorbitol-Clearance, der Galatose-Eliminationskapazität oder dem MEGX-Test in seiner prognostischen Aussagekraft für Patienten mit Leberzirrhose überlegen.
- 6) Für Patienten mit Leberzirrhose unter medikamentöser und endoskopischer Standardtherapie bzw. vor TIPS-Anlage ist die ICG-Clearance als Maß der Leberperfusion dem MELD und CTP Score prognostisch ebenbürtig.
- 7) MELD Score und ICG-Clearance komplementieren sich in der prognostischen Bewertung der Patienten mit Leberzirrhose, diese Interaktion lässt sich mit einer modifizierten Formel des MELD Scores - dem MELD-ICG Score - darstellen.
- 8) Der modifizierte MELD-ICG Score ist gegenüber dem traditionellen MELD Score und dem neueren MELD-Na Score unabhängig von therapeutischen Interventionen und damit robuster in seiner prognostischen Bewertung der Patienten mit Leberzirrhose.
- 9) Circa 12% der Patienten mit Leberzirrhose haben einen erhöhten pulmonal-arteriellen Druck, eine Assoziation mit der Leberfunktion oder dem Lebervenenendruckgradienten findet sich jedoch nicht.
- 10) Bei der Hälfte der Patienten ist der erhöhte pulmonale Druck lediglich eine direkte Konsequenz der hyperdynamen Zirkulation in Folge der Zirrhose, MELD und CTP Score behalten ihre prädiktive Aussagekraft in dieser Gruppe.

- 11) Bei einem Drittel der Patienten ist der erhöhte pulmonale Druck auf eine chronische Linksherz- oder Lungenerkrankung zurückzuführen, je nach Ausprägung ist im individuellen Fall entweder die kardiopulmonale oder hepatische Grunderkrankung prognostisch relevant.
- 12) Der transpulmonale Gradient ist der einzige hämodynamische oder klinische Parameter mit prädiktiver Aussagekraft für die portopulmonale Hypertonie und sollte im Kontext einer Leberzirrhose als modifiziertes Kriterium für die Diagnose und Bewertung der Prognose validiert werden.
- 13) Die schlechte Prognose und fehlende Erfassung durch den MELD Score rechtfertigt die Einstufung der portopulmonalen Hypertonie als „Standard Exemption“ für die Organallokation bei Lebertransplantation.

LEBENS LAUF

Zur Person

Geburtsdatum: 04. August 1966
Geburtsort: Neuendettelsau/Ansbach
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet mit Elisabeth Dollinger
drei Kinder: Niklas, Alexander und Noah

Beruflicher Werdegang

Seit 2008 Ständiger Vertreter des Ärztlichen Leiters (Leitender Oberarzt) der Klinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

2006-2008 Leiter der gastroenterologischen Funktionsabteilung einschließlich Endoskopie und weiterbildungsberechtigter Gastroenterologe, Klinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

2003-2005 Oberarzt für Innere Medizin und Gastroenterologie, Klinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

2003 Consultant (Oberarzt) Gastroenterologie/Hepatologie, Department of Medicine, University of Edinburgh, Großbritannien

2000-2003 Registrar (Assistenzarzt), Department of Medicine, University of Edinburgh, Großbritannien

1997-2000 Clinical Fellow (Stipendium) des Medical Research Council (Äquivalent zur DGF), Großbritannien

1995-1997 Registrar (Assistenzarzt), Department of Medicine, University of Edinburgh, Großbritannien

1995 Assistenzarzt, II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Technischen Universität München

1993/94 Arzt im Praktikum, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München

Schulische und universitäre Ausbildung

1986-1993 Studium der Humanmedizin, Technische Universität München, Abschluss Staatsexamen

1985-1986 Lycée hôtelier de Strasbourg, Frankreich

1976-1985 Gymnasium Unterhaching/München, Abschluss Abitur

1972-1976 Jörg-Syrlin-Grundschule, Ulm

Qualifikationen

2009	Zusatzbezeichnung Proktologie
2008	Zusatzbezeichnung Medikamentöse Tumortherapie
2007-2008	Weiterbildungsberechtigung Innere Medizin und Gastroenterologie
2005	Facharzt für Gastroenterologie
2003	Facharzt für Innere Medizin
2002	Doctor of Philosophy (Ph.D., naturwissenschaftlich), University of Edinburgh (Großbritannien)
1996 München	Doktor der Medizin (Dr. med./M.D.), Technische Universität
1995	Full Registration General Medical Council (Großbritannien)
1995	Approbation
1993	Zulassung Arzt im Praktikum

Wissenschaftliche Schriften

2001	PhD-Thesis "The intra-hepatic immune response following transplantation and its role in rejection and tolerance induction" (University of Edinburgh, Großbritannien)
1995	Promotionsschrift "Einfluß des autonomen Nervensystems auf die Freisetzung von Insulin, Glucagon und Somatostatin aus dem isoliert, perfundierten Pankreas der Ratte" (Technische Universität München)

Mitgliedschaften

European Association for the Study of the Liver
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)
Deutsche Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber
Mitteldeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie (Mitglied im Beirat)
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V.
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
Gastro-Liga e.V.