

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums
Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein)

**Validierung etablierter und neuer Einflussfaktoren auf die
Prognose der kompensierten und dekompenzierten
Leberzirrhose**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von Sebastian Andreas Rogowski
geboren am 23.06.1983 in Berlin
Betreuer: PD Dr. med. M. Dollinger

Gutachter: 1. PD Dr. med. M. Dollinger
2. Prof. Hellerbrand (Regensburg)
3. PD Gülberg (München)

Eröffnungsdatum: 05.10.2011

Verteidigungsdatum: 09.07.2012

Referat

Einleitung und Fragestellung

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Analyse von 457 konsekutiven Patienten dar, die an der Klinik für Innere Medizin der Martin-Luther-Universität im Rahmen der Abklärung ihrer Leberzirrhose eine hämodynamische Diagnostik mittels Lebervenenverschlussdruckmessung (hepatic venous pressure gradient; hvpg) erhielten. Ziel der Arbeit war die Validierung der prognostischen Einteilung der Patienten gemäß der Baveno-Konferenz und Klärung des Vorhersagewertes verschiedener Parameter inklusive der portalen Hypertension auf die Letalität. Da die alkoholische Hepatitis eine zusätzliche Schädigung der Leber bedeutet, wurde die mögliche Auswirkung selbiger auf das Überleben ebenfalls untersucht.

Methoden

Die Patienten wurden gemäß der Baveno-Konferenz 2005 in eine kompensierte und eine dekompensierte Gruppe unterteilt. Voraussetzung war der klinische und histologische Nachweis einer Leberzirrhose. Dekompensationszeichen waren Aszites und Ösophagusvarizenblutungen. Mittels uni-/multivariate Analysen der einzelnen Parameter wurden prognostischer Faktoren untersucht.

Ergebnisse

Die Einteilung der Patienten laut der Baveno Konferenz konnte nur in der kompensierten Gruppe bestätigt werden. Dort zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Stadium 1 (ohne Aszites/Ösophagusvarizen) und 2 (ohne Aszites, mit Ösophagusvarizen). Der klinisch wichtigste Vorhersagefaktor war ein $HVPG > 10 \text{ mmHg}$. Die Unterscheidung in Stadium 3 (Aszites) und 4 (Ösophagusvarizenblutung) können wir in unserer Studie nicht bestätigen. Patienten mit Varizenblutung ohne Aszites zeigten ein besseres Überleben als Patienten mit Aszites, so dass wir diesbezüglich eine sich von der Baveno Konferenz unterscheidende Stadieneinteilung empfehlen. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Aszites war der MELD-Score der beste Vorhersagefaktor. Der Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis änderte das Überleben nicht.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit bestätigt die klinische Unterteilung in kompensierte und dekompensierte Leberzirrhose. Aszites scheint dabei der prognostisch wichtigste Faktor der Dekompensation zu sein. Dementsprechend hatten Patienten mit Aszites das kürzeste Überleben, während eine Ösophagusvarizenblutung entgegen der Baveno-Klassifikation nicht zu einer erhöhten Letalität führte.

Meinen einzigartigen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Leberzirrhose – Definition und Inzidenz der Leberzirrhose:	1
1.2 Ätiologie chronischer Lebererkrankungen.....	2
1.3 Folgen und Komplikationen der Leberzirrhose.....	5
1.3.1 Portale Hypertonie	5
1.3.2 Aszites.....	6
1.3.3 Ösophagusvarizen	7
1.3.4 Hepatische Enzephalopathie	9
1.4 Natürlicher Verlauf und Prognose der Leberzirrhose	9
2. Material und Methoden.....	13
2.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.2 Stadieneinteilungen	14
2.3 Erfassung klinischer Parameter.....	15
2.3.1 Screening auf Ösophagusvarizen	15
2.3.2 Aszites.....	15
2.3.3 Laborparameter	16
2.3.4 Alkoholische Hepatitis.....	16
2.3.5 Berechnung von Child und MELD	16
2.4 Hämodynamische Messung	16
2.4.1 Rechtsherzkatheter.....	17
2.4.2 Lebervenenverschußdruckmessung	18
2.5 Statistik.....	19
3. Ergebnisse	21
3.1 Patientencharakteristik	21
3.2 Überlebensanalysen.....	25
3.2.1 Überleben bei Patienten mit kompensierter und dekompenzierter Zirrhose.....	25
3.2.2 Analyse des Überlebens der vier Untergruppen.....	26
3.2.3 Analyse des Überlebens und der vier Untergruppen mit Unterteilung der Patienten des Stadiums 4.....	29
3.2.4 Überleben von Patienten mit kompensierter und dekompenzierter Zirrhose unter Ausschluss von Patienten mit alkoholischer Hepatitis.....	30
3.2.5 Analyse des Überlebens der vier Untergruppen ohne alkoholische Hepatitis	32

3.2.6 Analyse des Überlebens der vier Untergruppen mit Unterteilung der Patienten des Stadiums 4 unter Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis	34
3.3. Berechnung der cut-off-Werte des HVPG	35
3.4. Uni- und Multivariate Analyse der prognostischen Marker	37
3.4.1 Univariate Analyse der prognostischen Marker des Überlebens bei Patienten mit kompensierter und dekomensierter Zirrhose.	38
3.4.2 Multivariate Analyse in den Gruppen kompensiert/dekompensiert:	39
3.4.3 Univariate Analyse der prognostischen Marker des Überlebens der vier Untergruppen	40
3.4.4 Multivariate Analyse der Stadien 3 und 4	41
3.5.1 Univariate Analyse der prognostischen Marker des Überlebens bei Patienten mit kompensierter und dekomensierter Zirrhose unter Ausschluss von Patienten mit alkoholischer Hepatitis.	42
3.5.2 Univariate Analyse der prognostischen Marker des Überlebens der vier Untergruppen ohne alkoholische Hepatitis.....	44
3.5.3 Multivariate Analyse der Stadien 3 und 4 ohne alkoholische Hepatitis	45
4. Diskussion.....	47
4.1 Diskussion kompensiert - dekomensiert	47
4.2 Diskussion Stadium 1 & 2.....	48
4.3 Diskussion Stadium 3 & 4.....	49
4.4 Einschränkungen dieser Studie	52
5. Schlussfolgerung und Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	54
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	62
8. Thesen	65
9. tabellarischer Lebenslauf.....	
10. Selbständigkeitserklärung	
11. Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
Alk.	Alkoholisch
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BSA	Body Surface Area / Körperoberfläche
CI	cardiac index / Herzindex
CO	cardiac output / Herzzeitvolumen
et al.	et alii / aliae
FHVP	freier Lebervenenendruck
dl	Deziliter
GABA	Gamma-aminobutyric acid / γ -Aminobuttersäure
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
HR	Hazard ratio
HVPG	hepatic vein pressure gradient / Lebervenenendruckgradient
INR	International Normalized Ratio
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MEOS	mikrosomale-äthanoloxidierende-System
mg	Miligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis
PVR	pulmonal-vaskulärer Widerstand (Resistance)
ROC	Receiver operating curve
SVR	systemischer Widerstand
TGF- β 1	Transformierender Wachstumsfaktor β 1
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
V.	Vena / Vene
WHVP	geblockter Lebervenenendruck
ZVD	zentralvenöser Druck
95%CI	95% - Konfidenzintervall

1. Einleitung

- 1.1. Definition und Inzidenz der Leberzirrhose
- 1.2. Ätiologie der chronischen Lebererkrankung
- 1.3. Folgen und Komplikationen (portale Hypertonie, Aszites, Enzephalopathie, Ösophagusvarizen)
- 1.4. Natürlicher Verlauf und Prognose der Leberzirrhose

1.1 Leberzirrhose – Definition und Inzidenz der Leberzirrhose:

Die Leberzirrhose ist das Endstadium verschiedenster chronischer Lebererkrankungen. Definitionsgemäß ist sie charakterisiert durch Gewebeuntergang mit Ersatz durch fibrotisches Gewebe und Bildung von Regeneratknoten (Anthony et al. 1978; Schuppan und Afdhal 2008). In den Industrieländern beträgt die Inzidenz etwa 15/100000 Personenjahre (Fleming et al. 2008).

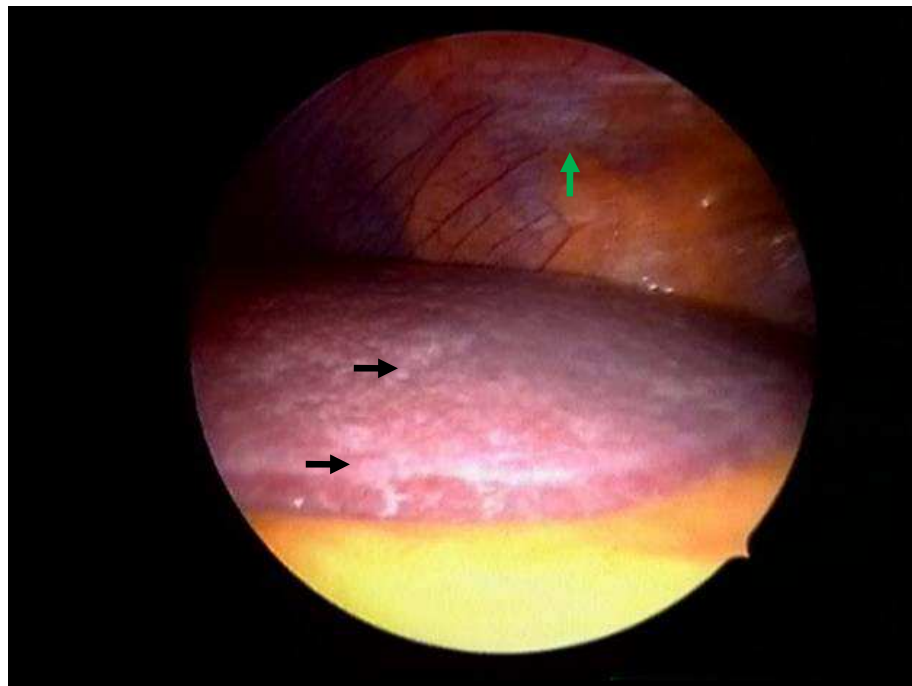


Abbildung 1: Laparoskopischer Blick auf eine kleinknotige Leberzirrhose mit oberflächlicher Narbenbildung (→) und portalen Umgehungskreisläufen (↑).

1.2 Ätiologie der chronischen Lebererkrankung

Verschiedene Ätiologien führen zu einer Leberzirrhose. Häufigste Ursachen der Leberzirrhose in den Industrieländern sind die alkoholbedingte Zirrhose und die Gruppe der chronischen Virushepatitiden (Hepatitis B, C und D) (Perz et al. 2006; Manos et al. 2008). Andere Ursachen der Leberzirrhosen verteilen sich auf verschiedene angeborene Stoffwechselerkrankungen (Morbus Wilson, Hämochromatose, α 1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose), Erkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis (Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose, primäre sklerosierende Zirrhose), sowie auf die Thrombose der Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom), die NASH (Non alcoholic steatohepatitis) und hämodynamisch relevante Herzerkrankungen (Cirrhosis cardiaque) (Younossi et al. 2011).

Entstehung der Leberzirrhose

Die Entwicklung der Leberfibrose stellt eine Veränderung des normalerweise im Gleichgewicht befindlichen Auf- und Abbaus extrazellulärer Matrix dar. Es kommt im Rahmen der Grunderkrankung zu schädigenden Mechanismen, welche zu einer Freisetzung von Zytokinen (unter anderem TNF- α , Interleukin 6, Interleukin 8) führt. Als Folge wandern Granulozyten und Lymphozyten in das Leberparenchym ein. Durch den Entzündungsprozess werden die so genannten Lebersternzellen (spezielle Makrophagen der Leber) aktiviert, die eine Kollagensynthese induzieren. Gleichzeitig tritt durch Nekrose und Apoptose der Hepatozyten eine hepatozelluläre Schädigung ein.

Der normalerweise geringe Anteil extrazellulärer Matrix steigt und führt zu einer Zunahme von Kollagen in der Basalmembran, zu Einlagerung von Bindegewebe in Periportalfelder und zu Bildung von Septen in den Leberläppchen.

Dabei verlaufen die regenerativen Prozesse und die verschiedenen Umbauprozesse unkoordiniert, so dass sie die Gefäße und Gallenwege komprimieren und dabei zu einer gestörten Mikrozirkulation führen.

In der Folge entsteht eine mit Regeneratknoten und vermehrtes Bindegewebe veränderte Leberarchitektur - die Zirrhose.

Alkoholische Hepatitis

Im Rahmen einer Steatosis hepatis kann es bei täglichem Alkoholkonsum zu einer alkoholischen Hepatitis kommen. Dies kann die Prognose des Patienten verschlechtern und im weiteren Verlauf zur Entstehung einer Leberzirrhose führen. Bei bereits vorhandener Leberzirrhose ist eine zusätzliche Verschlechterung der Leberfunktion im Rahmen einer akut-auf-chronischen Schädigung möglich und ist daher als eigenständige Verlaufsform zu betrachten (Lucey et al. 2009).

Es kommt aufgrund von toxischen Effekten des Alkohols zu Leberzellnekrosen und reaktiven Infiltraten mit Auftreten von hyalinen rötlichen Einschlusskörpern aus fibrillären Proteinen (Lieber 1994). Laborchemisch fällt unter anderem eine Erhöhung der Transaminasen (typischerweise GOT > GPT) und der GGT als Enzyminduktionszeichen auf.

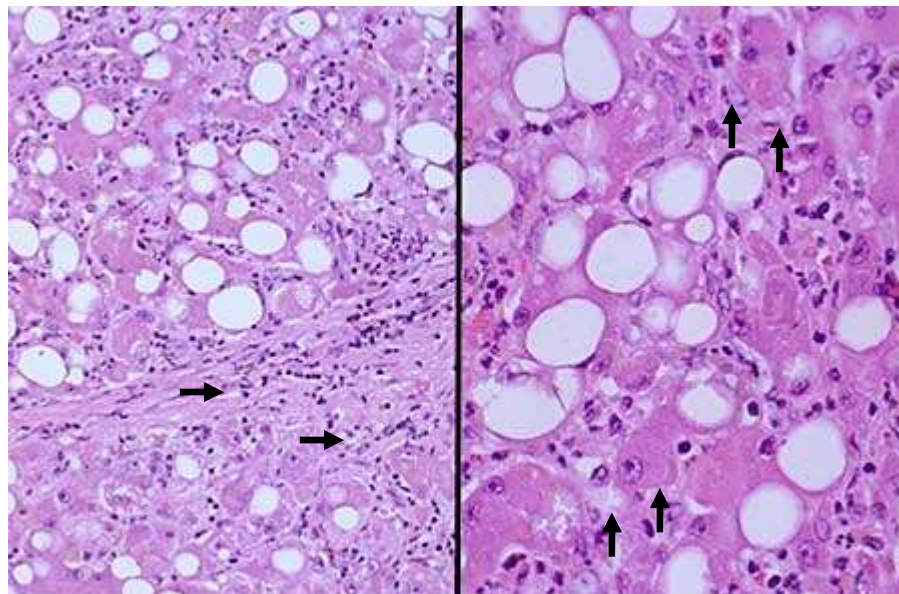


Abbildung 2: histologischer Anschnitt einer alkoholischen Hepatitis: Nekrosen mit entzündlichen Infiltraten (Granulozyten) (→) und Mallorykörperchen (↑)

Bei Patienten mit ausgeprägter Alkoholhepatitis und/oder Zirrhose existieren zahlreiche prognostische Kriterien, welche in verschiedenen Modellen zusammengefasst wurden:

1978 wurde der Maddrey-Score (Maddrey et al. 1978) entwickelt. Die Maddrey Discriminant Function wird wie folgt berechnet:

$$DF = 4.6 \times \text{Prothrombinzeit} + \text{totales Serumbilirubin [mg/dL]}$$

Sie besagt eine 30-Tages Letalität von 35% bei einem Punktwert von über 32.

Aktueller ist der 2005 entwickelte Glasgow alcoholic hepatitis Score (siehe Tabelle 1) (Forrest et al. 2005; Tilg und Kaser 2005), in welchem die Variablen Alter, Leukozyten, Harnstoff, INR und Bilirubin in einem Punktesystem erfasst werden.

Tabelle 1: Einteilung der Parameter des Glasgow alcoholic hepatitis Score (Forrest et al. 2005); dabei werden die einzelnen Punkte der jeweiligen Parameter zusammenaddiert

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serumbilirubin	<125	125-250	>250	($\mu\text{mol/l}$)
Harnstoff	<5	≥ 5	-	(mmol/l)
<u>Leukozyten</u>	<15	≥ 15	-	($10^9/l$)
<u>Alter</u>	<50	≥ 50	---	Jahre
<u>INR</u>	<1.5	1.5-2.0	>2.0	ohne Einheit

Bei Patienten mit Alkoholhepatitis ohne Hinweis auf zirrhotischen Umbau muss bei fortgesetztem Alkoholkonsum damit gerechnet werden, dass sich innerhalb von 2 bis 3 Jahren in einem Drittel der Fälle eine komplette Zirrhose entwickelt. Neuere Daten zeigen bei alkoholischer Hepatitis eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 44%, bei alkoholischer Hepatitis mit Zirrhose sank diese auf 31% (Sandahl et al. 2011)

1.3 Folgen und Komplikationen der Leberzirrhose

Die Folgen und Komplikationen der Leberzirrhose ergeben sich durch die Fibrosierung der Leber mit allmählichem Funktionsverlust und der Veränderung der hämodynamischen Gegebenheiten. Dabei kommt es am häufigsten zu einer portalen Hypertonie und als Folge zu Aszites, einer hepatischen Enzephalopathie und Ösophagusvarizen.

1.3.1 Portale Hypertonie

Der portale Druck ist nach dem Ohm-Poiseuilleschen-Gesetz vor allem von zwei Determinanten beeinflusst - dem vaskulären Widerstand und dem Blutfluß. Beide Komponenten sind bei einer Zirrhose verändert und im Wesentlichen in zwei sich ergänzenden Theorien beschrieben worden, der so genannten Backward-flow- und der Forward-flow-Theorie.

Die Backward-flow-Theorie beruht auf einer Erhöhung des intrahepatischen Gefäßwiderstandes. Anatomische Veränderungen im Zuge der Zirrhose sind die Entstehung von zirrhotischen Knoten, Ballonierung der Hepatozyten, Anreicherung von fibrotischen Gewebe um die Sinusoide mit nachfolgender Kapillarisation und Defenestration selbiger. Zusätzlich hat die zirrhotische Leber ein Übergewicht an vasokonstriktorisches (vor allem Endothelin) und eine verminderte Konzentration von vasodilatatorischen (vor allem Stickstoffmonoxid) Substanzen. All diese Mechanismen führen zu einer vaskulären Widerstandserhöhung in der Leber und somit zum portalen Hochdruck.

Ursächlich für eine portale Hypertonie ist des Weiteren eine Durchblutungssteigerung des splanchnischen Gefäßgebietes, welche in der Forward-Flow-Theorie diskutiert wird. Bereits in den fünfziger Jahren wurde bei Patienten mit Leberzirrhose eine hyperdynamische Kreislaufsituation mit erhöhtem Herzzeitvolumen und erniedrigtem systemischen Widerstand beobachtet (Kowalski und Abelmann 1953). Aufgrund erhöhter Konzentration diverser vasodilatatorisch wirksamer Mediatoren (Endotoxin und Stickstoffmonoxid) kommt es dabei zu einer systemischen und vor allem splanchnischen Vasodilatation (Mahl und Groszmann 1990; Sieber und Groszmann 1992; Hori et al. 1998; Bass 2002).

Die portale Hypertension ist also eine Kombination aus intrahepatischer Widerstandserhöhung und splanchnischer Durchblutungssteigerung. Die im

Wesentlichen auf der portalen Hypertension beruhenden der Leberzirrhose werden im Folgenden aufgeführt.

1.3.2 Aszites

Das Entstehen von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle ist häufig die initiale Komplikation nach Auftreten der portalen Hypertonie (D'Amico et al. 1986). Analog der Entstehung von Ödemen ist das Entstehen von Aszites zum einen durch eine Zunahme des hydrostatischen und zum anderen durch die Abnahme des onkotischen Druckes erklärbar. Dabei kommt es aufgrund einer verminderten Lebersyntheseleistung und damit einhergehenden Abnahme der Albumin-/Proteinproduktion zu einer Abnahme des kolloidosmotischen Druckes.

Nach Freisetzung von vasodilatierenden Mediatoren – unter anderem Stickstoffmonoxid – kommt es zu einer arteriellen Unterfüllung. Das geringe intravasale Volumen führt zu Kompensationsmechanismen mit einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem und somit zu einer erhöhten Natriumrückresorption. Außerdem resultiert eine vermehrte Freisetzung von Vasopressin in einer Wasserretention. Nachfolgend ist das Plasmavolumen bei Patienten mit portaler - Hypertonie erhöht.

Das erhöhte Plasmavolumen, der erhöhte hydrostatische und der erniedrigte onkotische Druck führen zu einer Entstehung und Zunahme des Aszites.

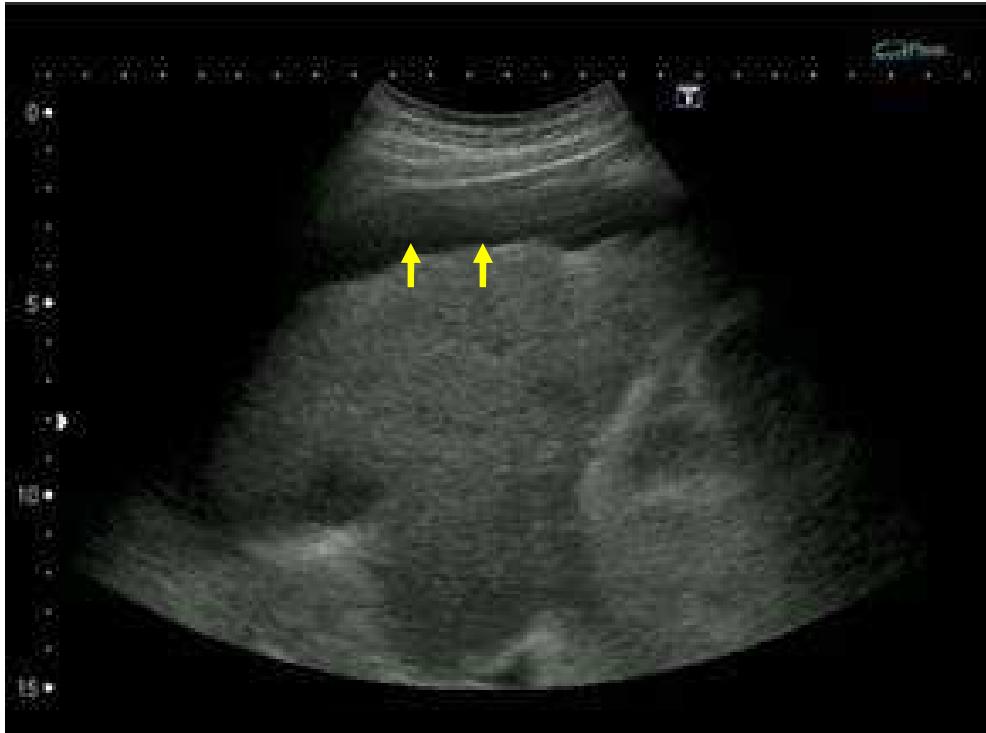


Abbildung 3: Sonographische Darstellung von Aszites (echofreie Struktur im oberen und linken Teil des Bildes)(↑)

1.3.3 Ösophagusvarizen

Durch die portale Hypertension kommt es zum Rückstau des Blutes und zur Ausbildung von Umgehungskreisläufen, wobei das Blut mit Umgehung der Leber in die V. cava inferior gelangt. Der wichtigste Umgehungskreislauf verläuft über die V. coronaria zum Magen und dort teilweise über die Venae oesophageales in die Vena azygos und hemiazygos und ist für die Ausbildung der Ösophagusvarizen in der Submukosa verantwortlich (Garcia-Tsao et al. 1985; Polio und Groszmann 1986).

Die Entstehung von Ösophagusvarizen wird dabei gehäuft ab einem hepatisch-venösen Druckgradienten (ein Maß für den portalen Druck) von 10mmHg beobachtet (Groszmann et al. 2005; D'Amico et al. 2006).

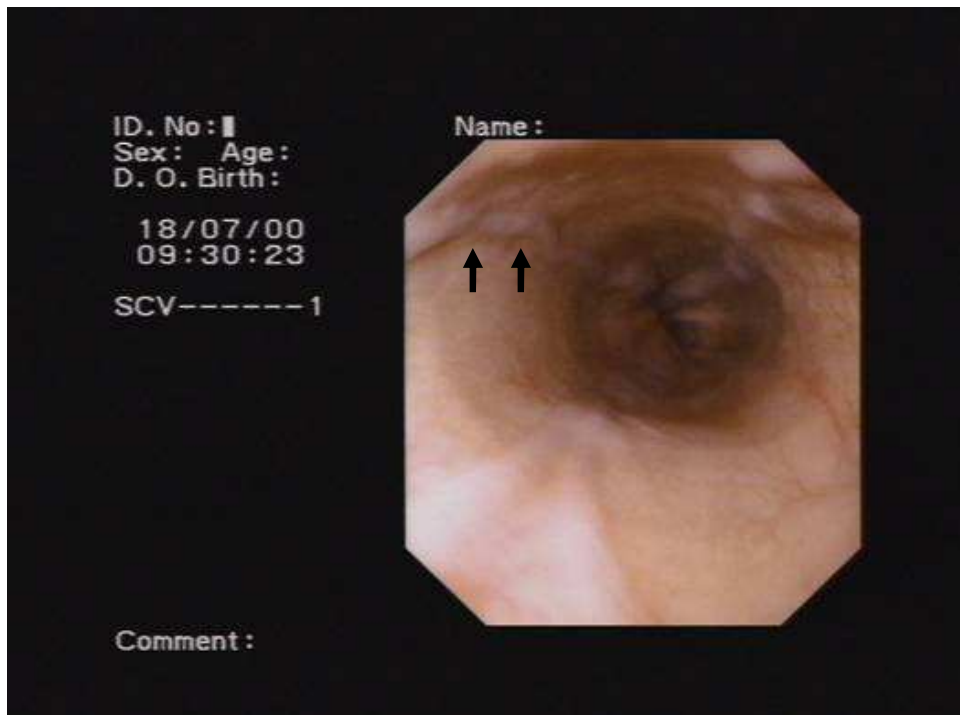


Abbildung 4: endoskopische Ansicht von Ösophagusvarizen I°; Kleine Varizen (Durchmesser unter 5 mm) (→)

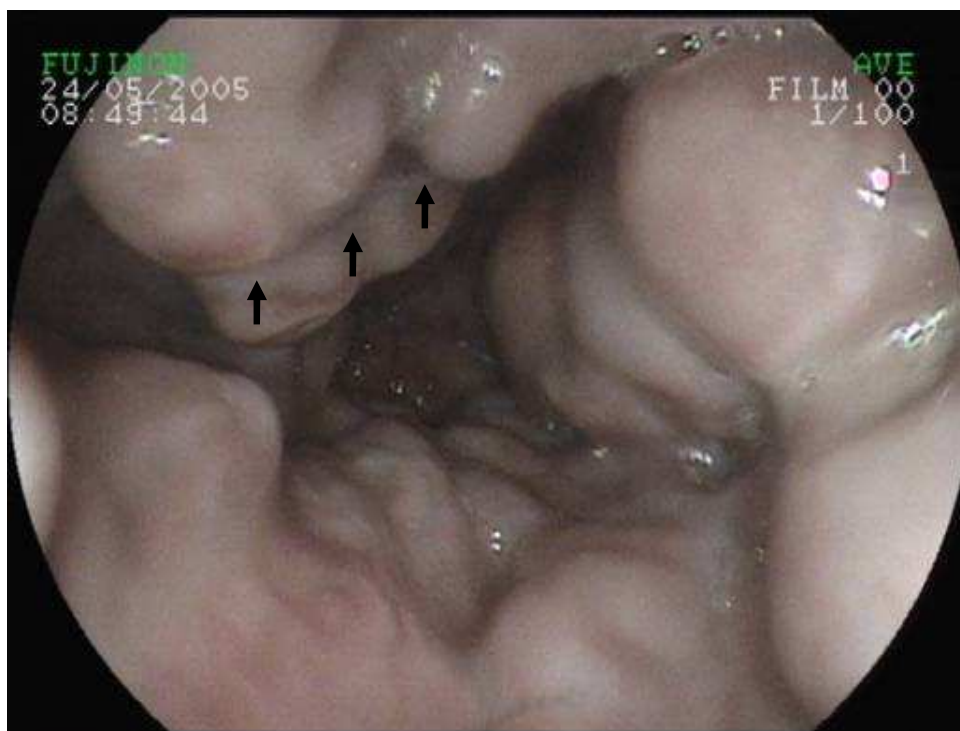


Abbildung 5: endoskopische Ansicht von Ösophagusvarizen III°; Das Lumen des Ösophagus ist durch hervorragende Varizenstränge eingeengt (→)

1.3.4 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist definiert durch neurologische Veränderungen wie zum Beispiel Gedächtnisschwäche, Veränderungen der Feinmotorik bis hin zu unklaren komatösen Zuständen (Coma hepaticum).

Die genaue Ursache der Enzephalopathie ist bisher nicht geklärt, jedoch herrscht Übereinstimmung darin, dass Ammoniak bei der Pathogenese eine entscheidende Rolle einnimmt.

Bei einer Zirrhose ist die Leber aufgrund eingeschränkter Funktion nicht in der Lage, das angehäuften Ammoniak über die Harnstoffsynthese zu entgiften. Weiterhin führen Shunts zu einer Erhöhung der Ammoniakkonzentration im Blut. Da es in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, wird es dort angereichert. Über diverse Abbauprozesse kommt es zu einer Erhöhung der Glutaminkonzentration. Dieses Überangebot wiederum steigert die Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke und lässt die Astrozyten anschwellen. Die Retention verschiedener Osmolytika führt ebenfalls zu einer Zunahme des astroglialen Ödems und bewirkt eine vermehrte Expression von GABA-Rezeptoren mit Induktion von Neurosteroiden, welche die inhibitorische und sedative Wirkung von GABA verstärken und somit eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit, Müdigkeit und andere neurologische Symptome erklären können (Butterworth 2000; Cordoba J 2003).

1.4 Natürlicher Verlauf und Prognose der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium vieler chronischer Lebererkrankungen. Dabei gibt es innerhalb der Leberzirrhose je nach Fortschritt der Erkrankung große Unterschiede im Krankheitsbild und der Letalität. Zur Abschätzung der Prognose werden derzeit verschiedene Scores und Einteilungen eingesetzt.

Einer der etabliertesten Scores ist die 1964 von C.G. Child (Child und Turcotte 1964) publizierte und anschließend 1972 durch R.N. Pugh (Pugh et al. 1973) modifizierte Einteilung, welche die Leberzirrhose entsprechend dem Schweregrad der Symptome anhand den Parametern Serumbilirubin, Serumalbumin, INR, Aszites und hepatische Enzephalopathie bewertet.

Es erfolgt nach Addition der Punkte für die jeweiligen Parameter die Einteilung in die Child – Pugh – Stadien A bis C mit sich verschlechternder Prognose bei steigender Punktzahl.

Tabelle 2: Darstellung der Parameter zur Berechnung des Child-Pugh-Scores (Pugh et al. 1973); dabei werden die einzelnen Punkte der jeweiligen Parameter zusammenaddiert

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0	mg/dl
Serum-Albumin	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8	g/dl
INR	<1,7	1,7 - 2,2	>2,2	ohne Einheit
Aszites	Keiner	kontrolliert	Refraktär	ohne Einheit
hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I-II	Stadium III-IV	ohne Einheit

Seit 2002 ist ein weiterer Score, der MELD-Score (Wiesner et al. 2001) gebräuchlich, welcher mittels Serumbilirubin, Serumkreatinin und INR-Wert berechnet wird und somit die Nierenfunktion mit einbezieht. Der Score wird anhand der folgenden Formel berechnet:

$$R = 10\{0,957 \cdot \log_e (\text{Serumkreatinin [mg/dl]}) + 0,378 \cdot \log_e (\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 1,120 \cdot \log_e (\text{INR}) + 0,643\}$$

Der MELD-Score beschreibt dabei die Drei-Monats-Letalität mit einer Letalität von 1,9% bei einem Wert unter neun und einer Sterberate von 71,3%, falls der Score über 40 liegt.

Da die kompensierte und dekomensierte Leberzirrhose mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen einhergeht und die oben beschriebenen Scores nicht universal auf alle Patienten anwendbar sind, wurde in der Baveno Konferenz 2005 empfohlen, dass die kompensierte und dekomensierte Leberzirrhose als zwei verschiedene Erkrankungen betrachtet (D'Amico et al. 2006) und dabei getrennt die prädiktiven Parameter herausgefunden werden sollten. Der Baveno Consensus ist eine internationale Zusammenkunft zum Thema der portalen Hypertonie, welche alle fünf Jahre stattfindet.

Jedoch findet auch in dieser Unterscheidung die akut-auf-chronische Schädigung zum Beispiel im Rahmen einer alkoholischen Hepatitis keinen eigenen Stellenwert, obwohl von einer zusätzlichen Funktionsminderung ausgegangen werden kann, welche die Prognose weiter verschlechtert (Lucey et al. 2009).

In der Bavenoklassifikation ist die Dekompensation gekennzeichnet durch Ösophagusvarizen und Aszites. Die Wahrscheinlichkeit des Wechsels vom kompensierten in ein dekompensiertes Stadium beträgt dabei 5-7% pro Jahr (D'Amico G 2001).

Das mittlere Überleben ist je nach Ursache und Fortschreiten der Leberzirrhose sehr unterschiedlich (D'Amico et al. 1986; Murachima et al. 2001). Es erstreckt sich auf über 12 Jahre im Stadium der kompensierten Leberzirrhose. Bei Dekompensation der Leberzirrhose beträgt die mittlere Überlebenszeit lediglich zwei Jahre.

Beruhend auf den Daten einer italienischen prospektiven Kohortenstudie von insgesamt 1649 Patienten wurden in der Baveno Konferenz 2005 nicht nur die Unterschiede zwischen der kompensierten und dekompensierten Leberzirrhose herausgestellt, sondern auch Untergruppen der beiden Stadien postuliert. Stadium 1 wird dabei gebildet durch Patienten ohne Varizen oder Aszites und führt dabei zu einer Ein-Jahres-Sterblichkeit von etwa 1 % (D'Amico et al. 2006). Das Stadium 2 wird durch Ösophagusvarizen ohne Aszites definiert – dabei liegt die Letalität bereits signifikant höher mit einer EinjahresLetalität von etwa 3% (D'Amico et al. 2006)

Bekannt ist bereits, dass sowohl das Auftreten von Aszites (Huber M 2001; Sanyal et al. 2003), als auch das Auftreten von Ösophagusvarizen und deren Blutung (Viallet et al. 1975) mit einer schlechteren Prognose einhergeht.

Im Langzeitverlauf über zehn Jahre dekompensieren ungefähr 50% der zuvor kompensierten Leberzirrhosen.

Das Stadium der Dekompensation wurde ebenfalls in zwei Stadien unterteilt. Das Stadium 3 – Patienten mit Aszites mit oder ohne Ösophagusvarizen, jedoch ohne Ösophagusvarizenblutung - hatten eine Ein-Jahres-Letalität von 20%, während Patienten des Stadiums 4 mit Ösophagusvarizenblutung eine Ein-Jahres-Letalität von 57% zeigten. Allerdings stammen diese Überlebensdaten aus einer Langzeitbeobachtungsstudie, welche - speziell in der Behandlung der Ösophagusvarizenblutung - nicht dem heutigen Stand entspricht.

Die portale Hypertension ist am ehesten für die meisten im Verlauf der Leberzirrhose eintretenden Komplikationen verantwortlich (Villanueva et al. 2004; Kim et al. 2010). Die Messung und Höhe des HVPG als Grad der portalen Hypertension ist jedoch in der

Bedeutung für den Verlauf der Leberzirrhose bisher nur partiell untersucht worden (Bosch et al. 2009).

Vorgängige Studien zeigten außerdem, dass die Prognose der Leberzirrhose sich durch eine alkoholische Hepatitis verschlechtert (Chedid et al. 1991; Sandahl et al. 2011), so dass auch diesbezüglich eine Evaluation in dieser Arbeit erfolgt.

Ziel dieser Studie war daher, die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Stadien in einer neuen Kohortenstudie durchzuführen, deren Patienten bereits nach neueren Leitlinien (Runyon 2009) therapiert werden. Weiterhin soll der prognostische Wert des HVPG und der alkoholischen Hepatitis in Beziehung zum etablierten Child-Pugh-Score und MELD-Score und deren Variablen definiert werden.

2. Material und Methoden

- 2.1. Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien
- 2.2. Stadieneinteilung
- 2.3. Erfassung klinischer Parameter
- 2.4. Hämodynamische Messung
- 2.5. Statistik

2.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie mit Patienten, welche zwischen November 1995 bis Dezember 2004 in der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I aufgrund einer Leberzirrhose behandelt wurden.

Einschlusskriterien war ein gemessener HVPG, welcher im Rahmen einer Sicherung der Diagnose einer Leberzirrhose, zur Diagnose einer portalen Hypertension, Durchführung einer transjugulären Leberbiopsie, vor Behandlung mit Beta-Blockern oder vor Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) gemessen wurde. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3 dargestellt. Ergebnisse der weiteren Untersuchungen, wie Laboruntersuchungen, Gastroskopie und Ultraschall wurden aus den Krankenakten entnommen.

Der Zeitpunkt zur Bestimmung der Überlebensdaten war der 30.11.2006. Die Überlebenszeit der Patienten wurde mit Hilfe des deutschen nationalen Todesregisters und anhand von klinischer Dokumentation ermittelt.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Gesicherte Leberzirrhose • Zeitraum der Behandlung zwischen November 1995 bis Dezember 2004 • Gemessener HVPG 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine gesicherte Leberzirrhose • Leberzellkarzinom / maligne Prozesse • TIPS-Anlage • Hämodynamisch relevante Herzerkrankungen • Dialysepflichtigkeit / erwartetes Überleben unter 12 Monaten

2.2 Stadieneinteilungen

Die Patienten wurden gemäß der Baveno-Konferenz 2005 in eine kompensierte und eine dekompensierte Gruppe unterteilt (D'Amico et al. 2006). Die Dekompensation wurde definiert über eine klinisch und histologisch nachgewiesene Leberzirrhose mit Aszites und/oder Ösophagusvarizenblutung zum Zeitpunkt der Vorstellung oder in der Krankengeschichte. Sowohl das kompensierte als auch das dekompensierte Stadium wurde in zwei weitere Stadien unterteilt.

Das kompensierte Stadium wurde unterteilt in Stadium 1 und Stadium 2. Stadium 1 wurde definiert durch das Fehlen von Ösophagusvarizen und Aszites. Stadium 2 wurde charakterisiert über Ösophagusvarizen, jedoch ohne Aszites.

Die Gruppe der dekompensierten Leberzirrhose wurde ebenfalls in zwei Stadien unterteilt. Stadium 3 war definiert durch Aszites bei fehlenden Ösophagusvarizen. Stadium 4 war definiert durch eine Ösophagusvarizenblutung ohne Berücksichtigung von Aszites.

Neben der Stadieneinteilung wurde bei den Patienten die etablierten Einteilungen nach Child-Pugh und der MELD Score berechnet.

2.3 Erfassung klinischer Parameter

Folgende klinische Parameter wurden in dieser Studie mittels klinischen und laborchemischen Untersuchungen erfasst:

2.3.1 Screening auf Ösophagusvarizen

Mittels Gastroduodenoskopie wurde Existenz von Ösophagusvarizen und deren Schweregrad nach folgender Stadieneinteilung (Dagradi et al. 1971) eingestuft:

1. Keine Ösophagusvarizen.
2. Stadium I: Kleine Varizen (Durchmesser unter 5 mm), die nach Luftinsufflation durch das Endoskop verstreichen.
3. Stadium II: In das Lumen des Ösophagus hervorragende Varizen, die auch bei Luftinsufflation bestehen bleiben.
4. Stadium III: Das Lumen des Ösophagus ist durch hervorragende Varizenstränge eingeengt.
5. Stadium IV: Die Varizenstränge haben das Ösophagolumen verlegt.

2.3.2 Aszites

Aufgrund klinischer Untersuchung und durch die Abdomensonographie erfolgte die Diagnose des Aszites. Für die Stadieneinteilung war die klinische und sonographische Untersuchung ausschlaggebend. Anhand des klinischen Verlaufes erfolgte nach diuretischer Therapie und Parazentese eine Unterteilung in therapierbar und therapierefraktär. Unter therapierefraktärem Aszites versteht man dabei ein ungenügendes Ansprechen auf eine hochdosierte Diuretikatherapie oder das Auftreten von diuretikainduzierten Nebenwirkungen.

2.3.3 Laborparameter

Es wurden folgende Laborparameter bestimmt: Albumin, Bilirubin, Kreatinin, INR, Serumnatrium, Transaminasen (ASAT, ALAT), γ -GT und Thrombozyten. Dabei wurden zur Auswertung jeweils die Laborwerte des Aufnahmetages der Hospitalisation verwendet, sofern diese in einem Zeitraum von 14 Tagen zu den oben genannten Untersuchungen standen.

2.3.4 Alkoholische Hepatitis

Neben dem regelmäßigen Alkoholkonsum in der Anamnese wurden als Zeichen einer floriden Entzündung die Erhöhung der Transaminasen (GOT>GPT) und der γ -GT dokumentiert.

Histologisch zeigten sich typische Veränderungen bestehend aus neutrophilen, polymorphkernigen Leukozyten, das Auftreten von Mallory-Körperchen und „ballionierte“ Hepatozyten. Die Verwendung der histologischen Ergebnisse wurde durch das Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg genehmigt.

2.3.5 Berechnung von Child und MELD

Der Schweregrad der Leberzirrhose wurde gemäß den bisher verwendeten Klassifikationen, dem Child-Turcotte-Pugh-Score und dem MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) berechnet (siehe Einleitung) und dementsprechend eingeteilt.

2.4 Hämodynamische Messung

Im Rahmen der hämodynamischen Untersuchung wurden bei allen Patienten ein Rechtsherzkatheter und eine Lebervenenverschußdruckmessung durchgeführt.

2.4.1 Rechtsherzkatheter

Die Leberzirrhose hat im natürlichen Verlauf durch die veränderten hämodynamischen Verhältnisse systemische Auswirkungen, welcher mittels Rechtsherzkatheter gemessen wurden.

Der Rechtsherzkatheter wird zur Bestimmung der zentral-venösen Drücke, der pulmonalen Blutdrücke sowie des Herzzeitvolumens durchgeführt. Die Messung erfolgt mit Hilfe eines dreilumigen Thermodilutionskatheter (Abbott Lab. USA).

Beim Platzieren des Pulmonalkatheters wird folgendermaßen vorgegangen:

Der Katheter wird langsam unter Druckkontrolle am Monitor vorgeschoben. Bei Eintritt der Katheterspitze in die Vena cava superior wird 2 ml Luft in den Ballon injiziert, damit der Katheter über den rechten Vorhof durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel und von dort durch die Pulmonalklappe in einen Ast der Lungenarterie eingeschwenkt werden kann (Einschwemmtechnik).

Der Pulmonalkatheter okkludiert mit aufgeblasenem Ballon einen mittelgroßen Ast der Pulmonalarterie, was durch Auftreten der Wedge-Kurve am Monitor erkennbar wird. Durch die Ballonokklusion sistiert der Blutfluss in dem Gefäßsegment distal des Katheters - es bildet sich eine kontinuierliche statische Blutsäule bis in den linken Vorhof. Der so gemessene Verschlussdruck der Lungengefäße spiegelt die Druckverhältnisse in den Lungenvenen und dem linken Vorhof wieder, da während der Diastole des linken Ventrikels, linker Vorhof, die Lungenvene und die Lungenkapillaren eine gemeinsame Kammer bilden. Normwert für die gemessenen Drücke ist ein Mitteldruck von kleiner 15 mmHg, entsprechend einem systolischen Druck zwischen 20 und 30 mmHg und einem diastolischen Druck zwischen 6 und 12 mmHg.

Das Herzzeitvolumen (CO) wurde mittels Thermodilutionsmethode gemessen. Dabei wird über den Pulmonalkatheter durch ein stromaufwärts liegendes Lumen bolusartig destilliertes Wasser von 4 Grad Celsius injiziert. Die nachfolgende kurzfristige Temperaturänderung stromabwärts wird über einen Temperaturfühler, der an der Katheterspitze angebracht ist, registriert. Das somit erhaltene Herzzeitvolumen kann im Weiteren zur Berechnung des Herzindex (CI) mit folgender Formel genutzt werden:

$$CI = CO/BSA - (CO/Körperoberfläche)$$

Der systemische Widerstand (SVR) ist über folgende Formeln ausgerechnet worden:

$$\text{SVR} = ((\text{MAP} - \text{ZVD})/\text{CO}) \times 80$$

Dabei entspricht MAP dem mittlere arterielle Druck, der ZVD dem zentral-venöse Druck und der CO dem Herzzeitvolumen.

2.4.2 Lebervenenverschlußdruckmessung

Die Lebervenenverschlußdruckmessung wird durch Kanülierung einer Lebervene und Messung des freien und geblockten Lebervenenendrucks bestimmt. Theoretischer Hintergrund ist das Prinzip der kommunizierenden Röhren – analog dem Prinzip des Rechtherzkatheters (siehe 2.4.1). Es erfolgte dabei die Katheterisierung der Lebervene und das Messen des freien (FHVP) und geblockten (WHVP) Druckes in der Lebervene. Durch Aufblasen des Ballon in der Lebervene und blocken des Blutflusses wird eine statische Blutsäule erhalten, die eine Messung des Drucks in den Sinusoiden erlaubt (Abbildung 6). Der portale Druckgradient, wird berechnet aus der Differenz zwischen dem geblockten und dem freien portalen Druck (HVPG = FHVP – WHVP). Der Vorteil des HVPG gegenüber dem Verwenden des WHVP ist die Unabhängigkeit des HVPG vom ZVD. Die Messungen wurden dreimal wiederholt und der Mittelwert berechnet.

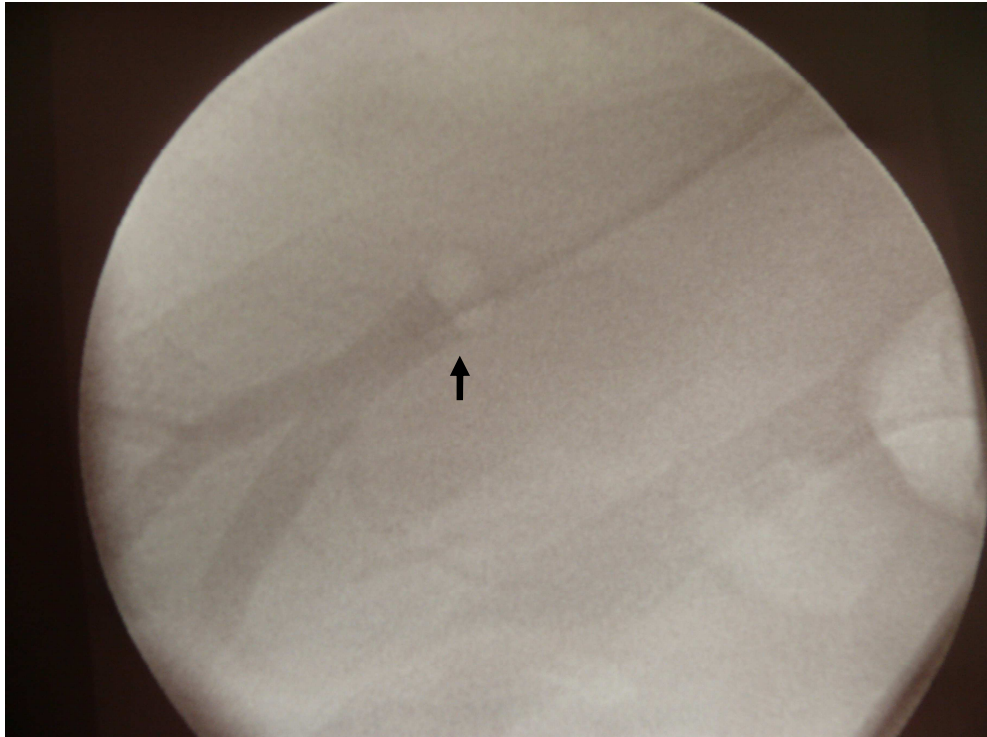


Abbildung 6: Darstellung eines geblockten Lebervenenkatheters in einer Lebervene und Injektion von Kontrastmittel durch den Katheter zum Nachweis der geblockten Position (→)

2.5 Statistik

Die Daten werden dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. 95% Konfidenzintervall. Überlebenskurven wurden verglichen mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Als statistische Tests wurden der Log-rank- bzw. der Breslow-Test verwendet. In die Überlebenskurven der kompensierten Patienten sind alle Patienten mit kompensierter Zirrhose bei erstmaliger Vorstellung im Krankenhaus enthalten, eine Zensierung zum Zeitpunkt der Dekompensation wurde nicht durchgeführt. Patienten mit Lebertransplantation (n=22) wurden zensiert zum Zeitpunkt der Transplantation.

Die 1-Jahres-Letalität wurde mittels des Trendtest (Incidence Cohort Study) von Domenech and Granero V2008.2.28 für SPSS kalkuliert.

Die Univariate Cox-Regression berechnet Zusammenhänge von einzelnen Variablen auf das Überleben. In der Gruppe der kompensierten Leberzirrhose wurde aufgrund der geringen Letalität in den Untergruppen keine univariate Analyse durchgeführt. Nachfolgend berechnet man in einer multivariate Analyse mit Cox-Regression

(backward stepwise) zwei vordefinierten unterschiedliche Modelle, welche beide die Ergebnisse der HVPG Messung enthielten.

Im Allgemeinen kann man eine multivariate Analyse auf verschiedene Wege durchführen. Denkbar wäre der Vergleich aller statistisch signifikanten Werte der univariaten Analyse. Der andere Weg, der hier gewählt wurde, war das Testen diverser vordefinierter Variablen anhand von zuvor publizierten Studien.

Das erste Modell beinhaltete die folgenden Variablen: Child-Pugh-Klassifikation, MELD-Score und HVPG. Das zweite Modell beinhaltete die laborchemischen Komponenten der Child-Pugh-Klassifikation (Bilirubin und Albumin) und des MELD-Scores (zusätzlich INR und Kreatinin) sowie die Ergebnisse des HVPG. Receiver operating curves (ROC) wurden zur Bestimmung der besten Unterscheidungswerte für den HVPG zur Vorhersage des Überlebens berechnet.

Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Die Berechnung der statistischen Tests wurde mit Hilfe von SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

3.2 Überlebensanalysen

3.3 Berechnung der cut-off-Werte des HVP

3.4 Uni- und Multivariate Analyse der prognostischen Marker

3.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden im Zeitraum von Dezember 1995 bis November 2004 etwa 1830 Patienten zur Abklärung mit einer Leberzirrhose oder zur Diagnostik einer Leberzirrhose in der Klinik und Poliklinik für Inneren Medizin I vorgestellt. Von diesen erhielten 729 Patienten eine hämodynamische Untersuchung. Von diesen 729 Patienten wurden insgesamt 272 aus folgenden Gründen ausgeschlossen (Abbildung 7): hepatozelluläres Karzinom (n=27), andere maligne Erkrankungen (n=21), hämodynamisch relevante Herzvitien (n=19), TIPS-Anlage während dieses Krankenaufenthaltes (n=89), keine gesicherte Leberzirrhose (n=46) weitere Ursachen mit einem erwarteten Überleben unter 12 Monaten (n=70). Die übrigen 457 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

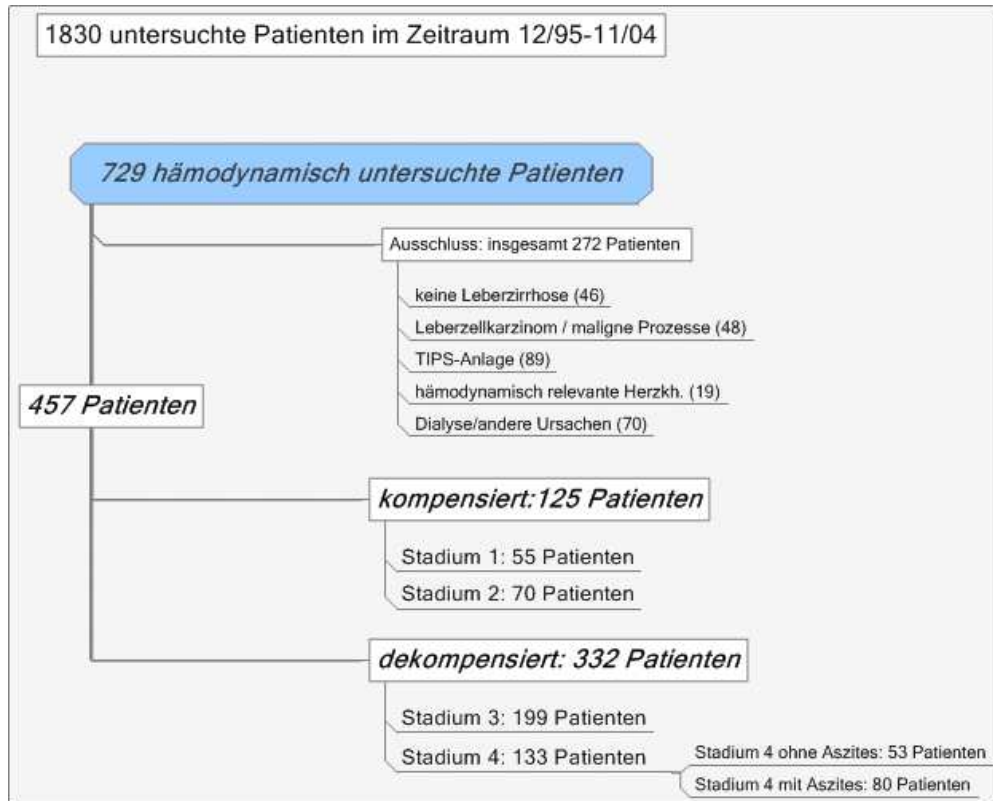


Abbildung 7: Patientenpopulation aller in die Studie aufgenommenen Patienten mit entsprechender Unterteilung in die verschiedenen Stadien

Eine Aufteilung erfolgte in eine kompensierte Gruppe (n=125) und eine dekompensierte Gruppe (n=332). Die Patientencharakteristika der entsprechenden Gruppen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Mittelwerte der Patientencharakteristika inkl. Standardabweichung und Medianwert [] aller eingeschlossen Patienten unterteilt nach kompensierter und dekomensierter Zirrhose

	<u>kompensiert</u>	<u>dekomensiert</u>
N (männl.)	125 (67)	332 (220)
Alter [in Jahren]	55.5 ± 11.5 [56]	52.9 ± 11.0 [54]
Follow-up [Monate]	75.5 ± 34.2 [78,7]	39.8 ± 36.7 [27,8]
Alkoholische Hepatitis [n=]	3	51
<u>Vorhersageklassifikationen</u>		
Child A/B/C	80/32/0	32/158/130
Pugh-Score	5.95 ± 1.04 [6]	9.05 ± 2.05 [9]
MELD-Score	9.94 ± 3.06 [9,37]	15.82 ± 6.55 [14,68]
<u>Laborparameter</u>		
Albumin [g/l]	38.28 ± 7.27 [38,0]	30.14 ± 8.14 [29,0]
Bilirubin [mg/dl]	1.83 ± 2.09 [1,23]	4.75 ± 6.28 [2,16]
Prothrombinzeit [%]	82.06 ± 17.7 [82,0]	64.57 ± 20.30 [65,0]
Kreatinin [mg/dl]	0.83 ± 0.22 [0,80]	1.16 ± 0.98 [0,90]
INR	1.19 ± 0.19 [1,18]	1.47 ± 0.42 [1,38]
Thrombozyten (Tsd./mikrol)	150 ± 82 [136,0]	132 ± 81 [113,0]
AST [nmol/lxs]	1520 ± 2107 [869,0]	1422 ± 2710 [930,5]
ALT [nmol/lxs]	1305 ± 2081 [690,0]	858 ± 1721 [534,0]
<u>Hämodynamische Messungen</u>		
HVPG [in mm Hg]	11.65 ± 4.89 [11,0]	17.14 ± 5.17 [17,0]
Cardiac output [l(min)]	6.95 ± 2.06 [6,40]	7.22 ± 2.35 [6,90]
Cardiac index [l(min)]	3.85 ± 1.30 [3,50]	3.98 ± 1.28 [3,80]
Systemischer vaskulärer Widerstand [Pa·s/m³]	1057 ± 319 [1044,0]	954 ± 358 [905,0]

Die kompensierte Gruppe wurde in zwei Stadien unterteilt: Stadium 1 (kein Aszites, keine Ösophagusvarizen) mit 55 Patienten und Stadium 2 (Ösophagusvarizen, kein Aszites) mit 70 Patienten. Analog wurde die dekomensierte Gruppe ebenfalls in zwei Stadien unterteilt: Stadium 3 (klinisch Aszites, keine Ösophagusvarizen) mit 199

Patienten und Stadium 4 (Ösophagusvarizenblutung, mit/ohne Aszites) mit 133 Patienten (Patientencharakteristika in Tabelle 5 dargestellt).

Tabelle 5: Mittelwerte der Patientencharakteristika inkl. Standardabweichung und Medianwert [] aller eingeschlossenen Patienten unterteilt in die jeweiligen Stadien

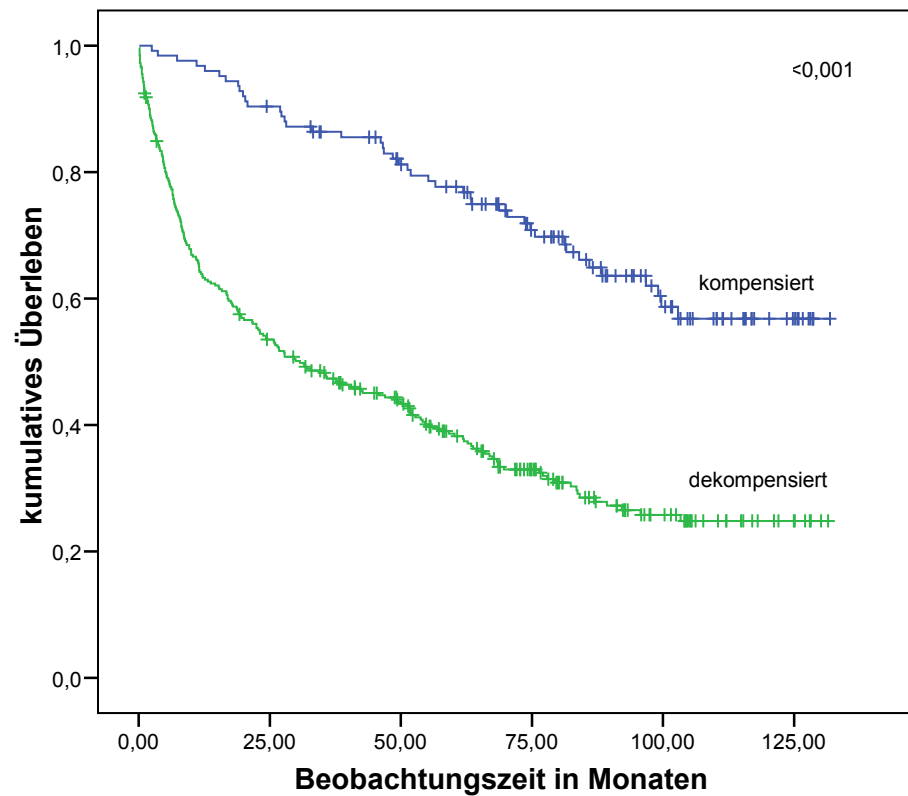
	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
N (männl.)	55 (29)	70 (38)	199 (128)	133 (92)
Alter [in Jahren]	54.1 ± 11.0 [55]	56.5 ± 11.8 [57]	52.6 ± 10.9 [51]	53.2 ± 11.2 [54]
Follow-up [Monate]	81.8 ± 34.2 [88,84]	70.6 ± 33.6 [70,18]	36.7 ± 35.9 [23,11]	44.4 ± 37.6 [35,70]
Alkoholische Hepatitis [n=]	2	1	37	14
<u>Vorhersageklassifikationen</u>				
Child A/B/C	42/5/0	38/27/0	5/93/95	27/65/35
Pugh score	5.47 ± 0.69 [5,0]	6.29 ± 1.11 [6,0]	9.53 ± 1.88 [9,0]	8.33 ± 2.11 [8,0]
MELD score	8.83 ± 2.83 [8,14]	10.74 ± 2.99 [10,04]	17.08 ± 7.06 [15,84]	13.93 ± 5.21 [12,59]
<u>Laborparameter</u>				
Albumin [g/l]	40.53 ± 6.29 [41,0]	36.65 ± 7.53 [36,0]	29.25 ± 7.36 [28,0]	31.49 ± 9.05 [30,0]
Bilirubin [mg/dl]	1.97 ± 2.59 [1,05]	1.72 ± 1.60 [1,29]	5.78 ± 7.03 [3,04]	3.21 ± 4.56 [1,64]
Prothrombinzeit [%]	88.81±17.64 [92,0]	76.86±16.10 [77,0]	63.62±21.03 [64,0]	65.99±19.14 [68,0]
Kreatinin [mg/dl]	0.81 ± 0.15 [0,80]	0.85 ± 0.26 [0,80]	1.30 ± 1.21 [0,95]	0.95 ± 0.38 [0,85]
INR	1.13 ± 0.20 [1,10]	1.24 ± 0.18 [1,22]	1.49 ± 0.45 [1,40]	1.43 ± 0.36 [1,33]
Thrombozyten	171 ± 95 [150,50]	133 ± 66 [112,0]	143 ± 84 [127,0]	116 ± 75 [98,50]
AST [nmol/lxs]	2172 ± 2964 [1031,5]	1010 ± 716 [784,0]	1448 ± 1565 [1131,0]	1384 ± 3809 [745,0]
ALT [nmol/lxs]	1897 ± 2871 [892,0]	832 ± 878 [559,0]	841 ± 1029 [582,0]	884 ± 2415 [499,5]
<u>Hämodynamische Messungen</u>				
HVPG [mm Hg]	10.43 ± 5.22 [10,0]	12.59 ± 4.43 [12,0]	16.91 ± 5.29 [17,0]	17.48 ± 4.98 [18,0]
Cardiac output [l(min)]	6.24 ± 1.54 [5,90]	7.51 ± 2.25 [7,15]	7.46 ± 2.64 [7,20]	6.87 ± 1.78 [6,60]
Cardiac index [l(min)]	3.56 ± 1.32 [3,35]	4.07 ± 1.25 [3,70]	4.10 ± 1.37 [3,90]	3.81 ± 1.11 [3,50]
SVR [Pa·s/m³]	1167 ± 295 [1141,0]	971 ± 312 [930,0]	923 ± 369 [874,0]	999 ± 336 [951,0]

3.2 Überlebensanalysen

3.2.1 Überleben bei Patienten mit kompensierter und dekomensierter Zirrrose

Mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 75,5 (\pm 34.2) Monaten überlebten die Patienten mit kompensierter Leberzirrhose deutlich länger ($p < 0,001$) als diejenigen mit dekomensierter Leberzirrhose, welche eine mittlere Beobachtungsdauer von 39,8 (\pm 36.7) Monaten aufwiesen. Während in der ersten Gruppe 44 Patienten (35,2%) verstarben, verstarben in der zweiten Gruppe insgesamt 225 Patienten (67,8%) im Beobachtungszeitraum.

Die kalkulierte Ein-Jahres-Letalität lag bei 5,4% (95%CI: 3,9 – 7,4) bei kompensierten Patienten und 20,2% (95%CI: 17,6 – 23,1) in der dekomensierten Gruppe. Dies bedeutet in der dekomensierten Gruppe ein 3,7-fach erhöhtes Risiko (95%CI: 2,7 – 5,2) innerhalb eines Jahres zu versterben.



Patients at risk	0	25	50	75	100	125
kompensiert	125	112	93	66	35	10
dekomensiert	332	174	126	68	30	6

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Patienten mit kompensierter (blaue Kurve) und dekomensierter Leberzirrhose (grüne Kurve); $p < 0,001$

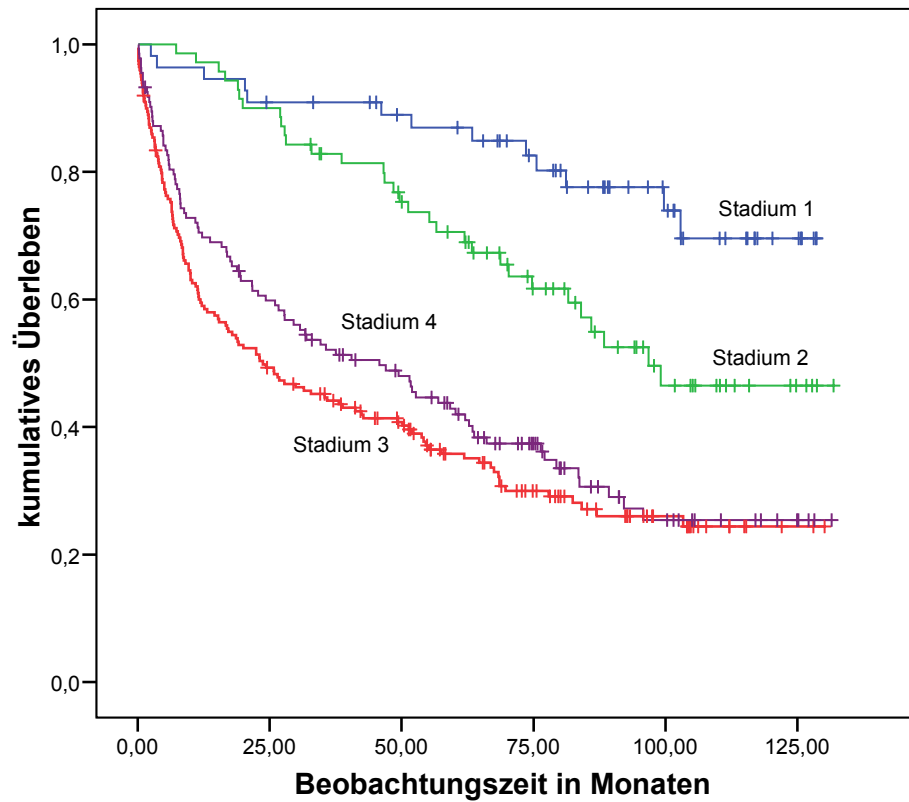
3.2.2 Analyse des Überlebens der vier Untergruppen

Die Patienten im Stadium 1 (kein Aszites, keine Ösophagusvarizen) überlebten mit einer mittleren Überlebenszeit von 81,8 (\pm 34,2) Monaten am längsten und signifikant länger als die Patienten des Stadiums 2 (Ösophagusvarizen, kein Aszites), welche im Mittel 70,6 (\pm 33,6) Monate lebten. In der Abbildung 9 sind die Überlebenskurven der vier Stadien dargestellt, dabei ist der Unterschied zwischen Stadium 1 und 2 statistisch signifikant ($p=0,015$). Die kalkulierte Ein-Jahres-Letalität für Stadium 1 lag bei 3,4% (95%CI: 1,8 – 5,9) verglichen mit 7,3% (95%CI: 4,9 – 10,4) bei Patienten im Stadium 2.

Patienten im Stadium 2 hatten somit ein 2,1-fach (95%CI: 1,1 – 4,2) erhöhtes Risiko im Verlauf eines Jahres zu versterben.

Im Gegensatz hierzu zeigte sich im Stadium 3 (Aszites mit/ohne Ösophagusvarizen) eine mittlere Überlebenszeit von 36,7 (\pm 35.9) Monaten und im Stadium 4 (Ösophagusvarizenblutung mit/ohne Aszites) von 44,4 (\pm 37.6) Monaten – dies jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p > 0,05$).

Die Ein-Jahres-Letalität der Patienten im Stadium 3 lag bei 21,9% (95%CI: 18,3 – 26,0) und im Stadium 4 bei 18,1% (95%CI: 14,5 – 22,3). Damit hatten die Patienten im Stadium 3 ein 6,5fach (95%CI: 3,5 – 11,7) und die Patienten in Stadium 4 ein 5,3fach (95%CI: 2,9 – 9,8) erhöhtes Letalitätsrisiko im Vergleich zu kompensierten Patienten im Stadium 1.

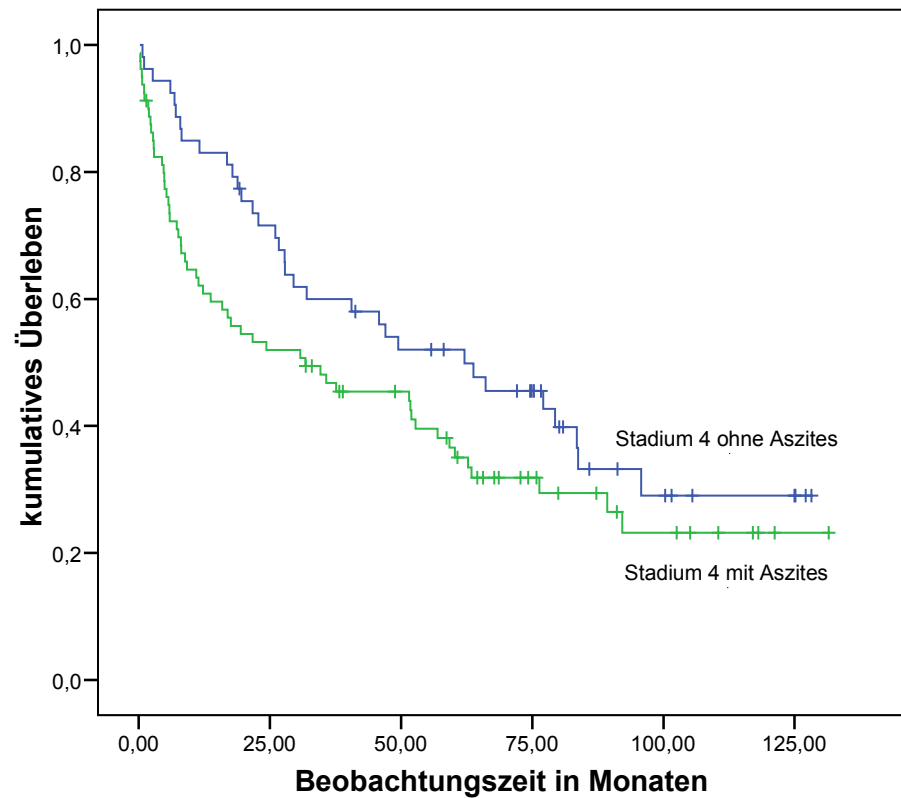


Patients at risk	0	25	50	75	100	125
Stadium 1	55	49	44	35	20	6
Stadium 2	70	63	49	31	15	4
Stadium 3	199	96	69	36	16	2
Stadium 4	133	78	57	32	14	4

Abbildung 9: Kaplan – Meier-Kurve der Stadien 1-4, Stadium 1 (kein Aszites, keine Ösophagusvarizen; blaue Kurve), Stadium 2 (Ösophagusvarizen, kein Aszites; grüne Kurve), Stadium 3 (Aszites mit/ohne Ösophagusvarizen; rote Kurve), Stadium 4 (Ösophagusvarizenblutung mit/ohne Aszites; lila Kurve)

3.2.3 Analyse des Überlebens und der vier Untergruppen mit Unterteilung der Patienten des Stadiums 4

Nach der Baveno-Konferenz 2005 ist das Stadium 4 das Stadium mit den kürzesten Überlebenszeiten. Im Stadium 4 werden dabei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung eingeschlossen, unabhängig ob bereits Aszites vorliegt oder nicht. Unterteilt man diese Patienten in zwei Gruppen, eine mit Ösophagusvarizenblutung ohne Aszites und eine Gruppe in Ösophagusvarizenblutung mit Aszites, so erhält man ein signifikant besseres Überleben in der Gruppe ohne Aszites ($p=0,024$, Abbildung 10). Dabei beträgt die mittlere Überlebenszeit der Patienten des Stadium 4 ohne Aszites 53,4 ($\pm 42,9$) Monate, während die mittlere Überlebenszeit der Patienten des Stadium 4 mit Aszites lediglich 38,4 ($\pm 33,2$) Monate beträgt. Damit verstarben im gesamten Beobachtungszeitraum 33 Patienten (62,3%) des Stadiums 4 ohne Aszites und 55 Patienten (68,8%) des Stadiums 4 mit Aszites. Die Ein-Jahres-Letalität dieser Patienten lag bei 14,1% (95%CI: 9,5 – 20,0) und war niedriger verglichen mit Patienten mit Ösophagusvarizenblutung und Aszites (21,5%; 95%CI: 16,2 – 28,0). Dies korrespondierte mit einem 1,5-fach (95%CI: 1,0 – 2,4) niedrigerem Letalitätsrisiko für Patienten ohne Aszites.



Patients at risk	0	25	50	75	100	125
Stadium 4 ohne Aszites	53	37	26	18	7	3
Stadium 4 mit Aszites	80	41	31	14	7	1

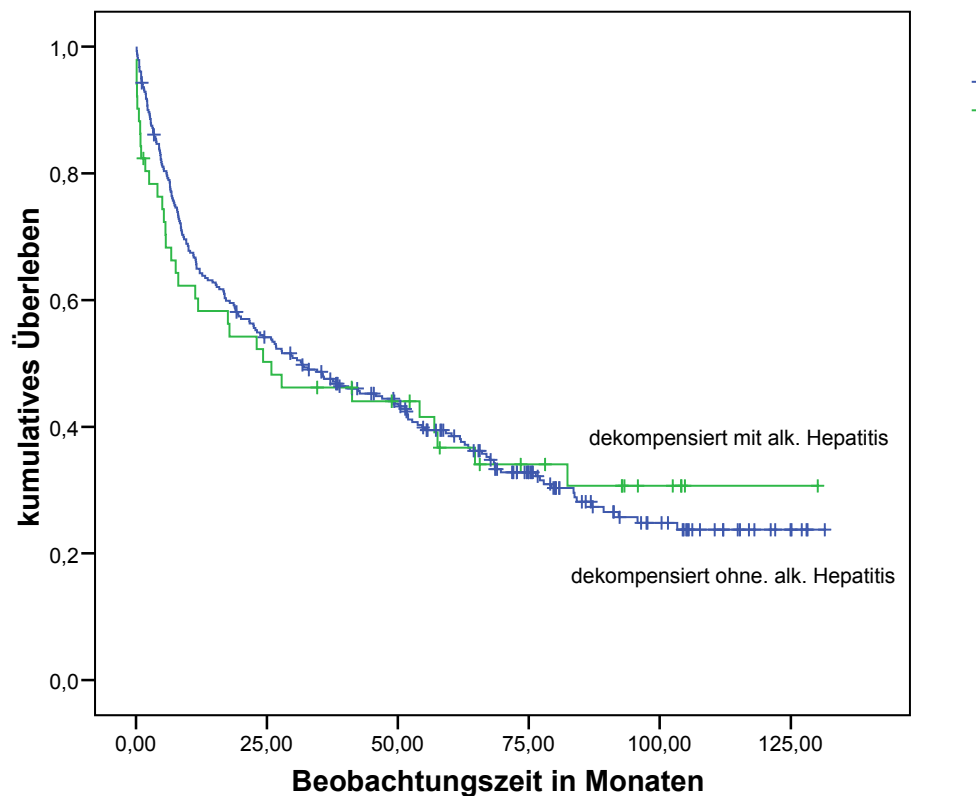
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Stadium 4 (Ösophagusvarizen), unterteilt nach dem Vorhandensein von Aszites ($p=0.024$). Die blaue Kurve stellt die Patienten des Stadium 4 ohne Aszites dar. Die grüne Kurve repräsentiert die Patienten des Stadiums 4 mit Aszites.

3.2.4 Überleben von Patienten mit kompensierter und dekomensierter Zirrhose unter Ausschluss von Patienten mit alkoholischer Hepatitis.

In der Gruppe der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose befinden sich drei Patienten – in der Gruppe der dekomensierten Leberzirrhose werden 51 Patienten mit

alkoholischer Hepatitis geführt. Wie bereits beschrieben, führt die alkoholische Hepatitis zu einem zusätzlichen akut-auf-chronischen Schädigungsmuster.

Wenn man nun die Patienten mit alkoholischer Hepatitis ausschließt, verändert dies die Überlebensquote der kompensierten Patienten erwartungsgemäß nicht. Ein vergleichbares Ergebnis in Bezug auf das Überleben zeigte sich jedoch auch bei Patienten mit dekompensierter Zirrrose nach Ausschluß der Patienten mit alkoholischer Hepatitis (68,3%) ($p > 0,05$; Abbildung 11).



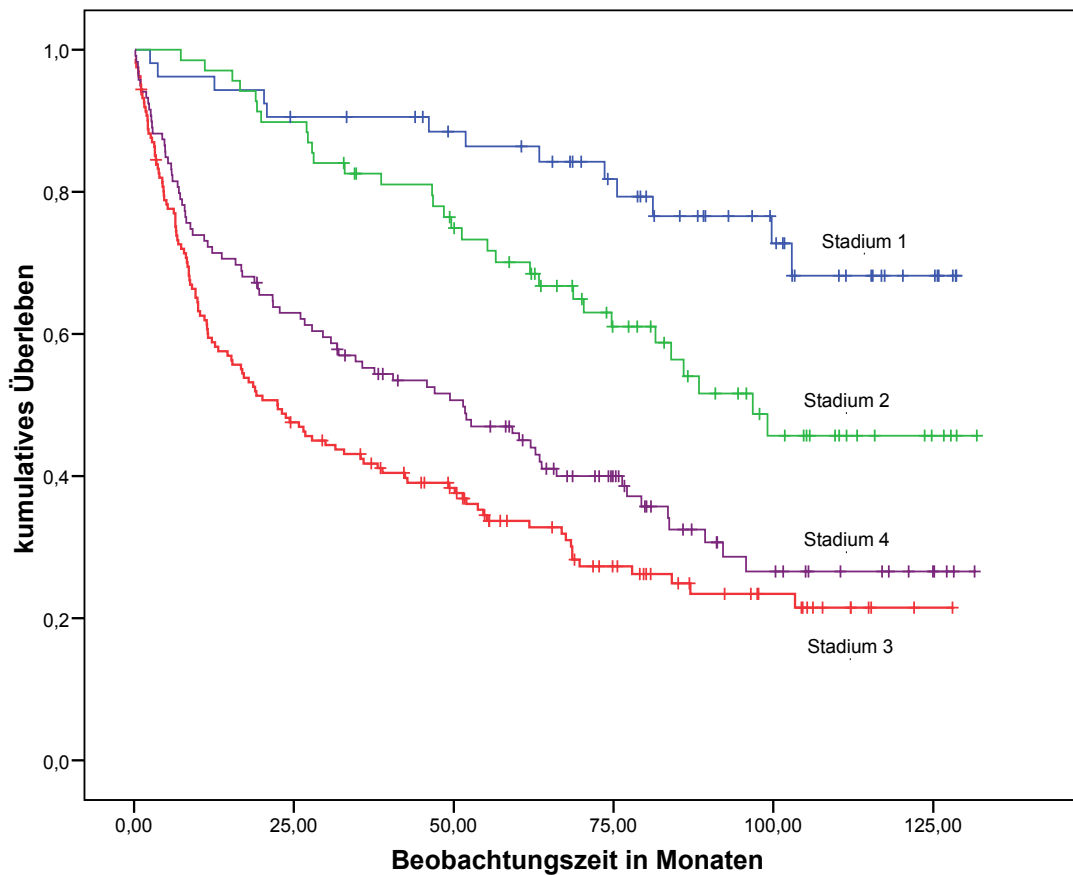
Patients at risk	0	25	50	75	100	125
dekompensiert mit alk. Hepatitis	51	25	19	11	5	1
dekompensiert ohne alk. Hepatitis	281	149	107	57	25	5

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose mit alkoholischer Hepatitis (grüne Kurve) und Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ohne alkoholische Hepatitis (blaue Kurve) $p > 0,05$; n.s.)

3.2.5 Analyse des Überlebens der vier Untergruppen ohne alkoholische Hepatitis

Der Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis ändert die Ergebnisse nicht in den Stadien der kompensierten Leberzirrhose (Stadium 1 und 2), jedoch wiesen Patienten des Stadium 4 (Patienten mit Ösophagusvarizenblutung) ein besseres Überleben auch nach Ausschluß der Patienten mit alkoholischen Hepatitis auf. Der Vergleich der Überlebenskurven der beiden dekompenzierten Gruppen (Stadium 3 vs. 4) war nach Ausschluß der Patienten mit alkoholischer Hepatitis signifikant unterschiedlich ($p=0,046$).

Das mittlere Überleben beträgt in diesem Falle für die Patienten des dritten Stadiums 35,1 ($\pm 34,6$) Monate, im Stadium 4 lag es bei 46,9 ($\pm 37,8$) Monate. Dabei starben insgesamt 115 Patienten des Stadiums 3 (71%) und 77 Patienten des Stadiums 4 (64,7%)

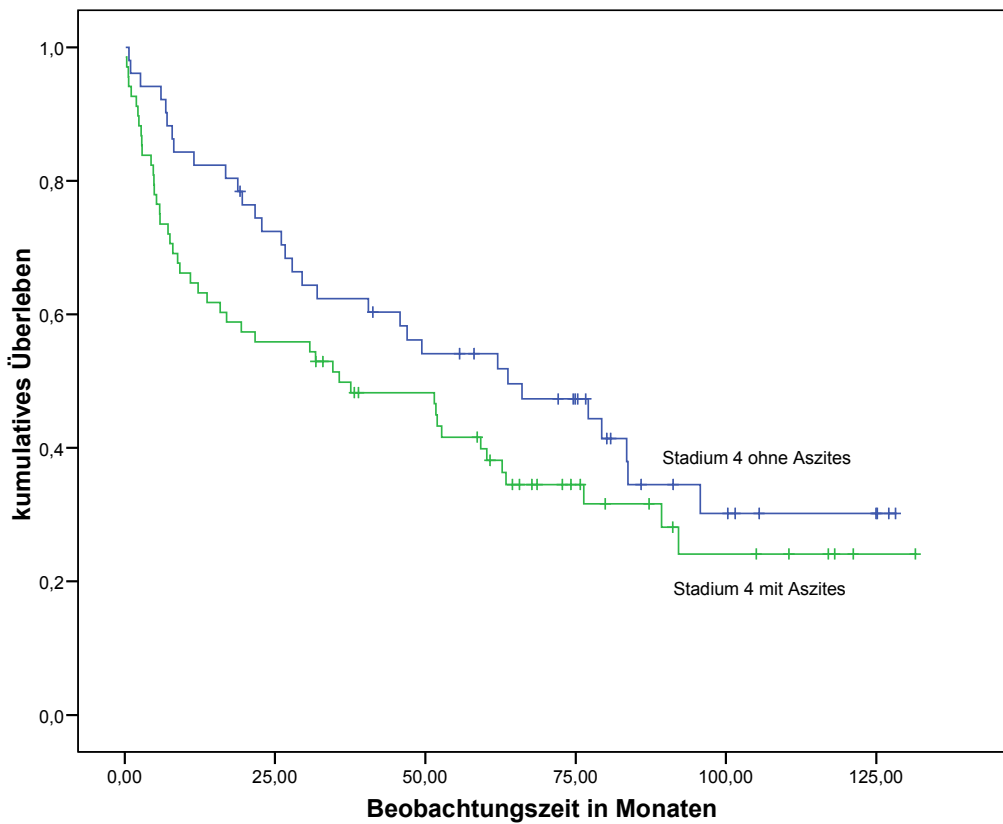


Patients at risk	0	25	50	75	100	125
Stadium 1	53	47	42	33	19	6
Stadium 2	69	62	48	30	15	4
Stadium 3	162	75	52	26	12	1
Stadium 4	118	74	55	31	13	4

Abbildung 12: Kaplan – Meier-Kurve der Stadien 1-4 unter Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis, Stadium 1 (kein Aszites, keine Ösophagusvarizen; blaue Kurve), Stadium 2 (Ösophagusvarizen, kein Aszites; grüne Kurve), Stadium 3 (Aszites mit/ohne Ösophagusvarizen; rote Kurve), Stadium 4 (Ösophagusvarizenblutung mit/ohne Aszites; lila Kurve). Es besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied der Stadien 3 und 4 ($p=0.046$)

3.2.6 Analyse des Überlebens der vier Untergruppen mit Unterteilung der Patienten des Stadiums 4 unter Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis

Unter Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis überlebten die Patienten des Stadiums 4 ohne Aszites länger als die des Stadium 4 mit Aszites ($p=0,05$). Die mittlere Überlebenszeit lag im Stadium 4 ohne Aszites bei $54,6 (\pm 45,6)$ Monaten und im Stadium 4 mit Aszites bei $41,2 (\pm 35,6)$ Monaten.



Patients at risk	0	25	50	75	100	125
Stadium 4 ohne Aszites	51	36	26	18	7	3
Stadium 4 mit Aszites	68	38	29	13	6	1

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Stadium 4 (Ösophagusvarizen) ohne alkoholische Hepatitis, unterteilt nach dem Vorhandensein von Aszites ($p=0,05$). Die blaue Kurve stellt die Patienten des Stadium 4 ohne Aszites dar. Die grüne Kurve repräsentiert die Patienten des Stadium 4 mit Aszites.

3.3. Berechnung der cut-off-Werte des HVPG

Da die Arbeit den Einfluss des portalen Druckes auf die Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht, wurde mittels ROC-Kurven zunächst der beste cut-off-Wert für den HVPG ermittelt.

In der Gruppe der kompensierten Leberzirrhose lag dieser Wert bei einem HVPG von über 10 mmHg (1-Jahres-Wahrscheinlichkeit: Sensitivität 0,70, Spezifität 0,47). Dabei lag die AUC bei 0,76.

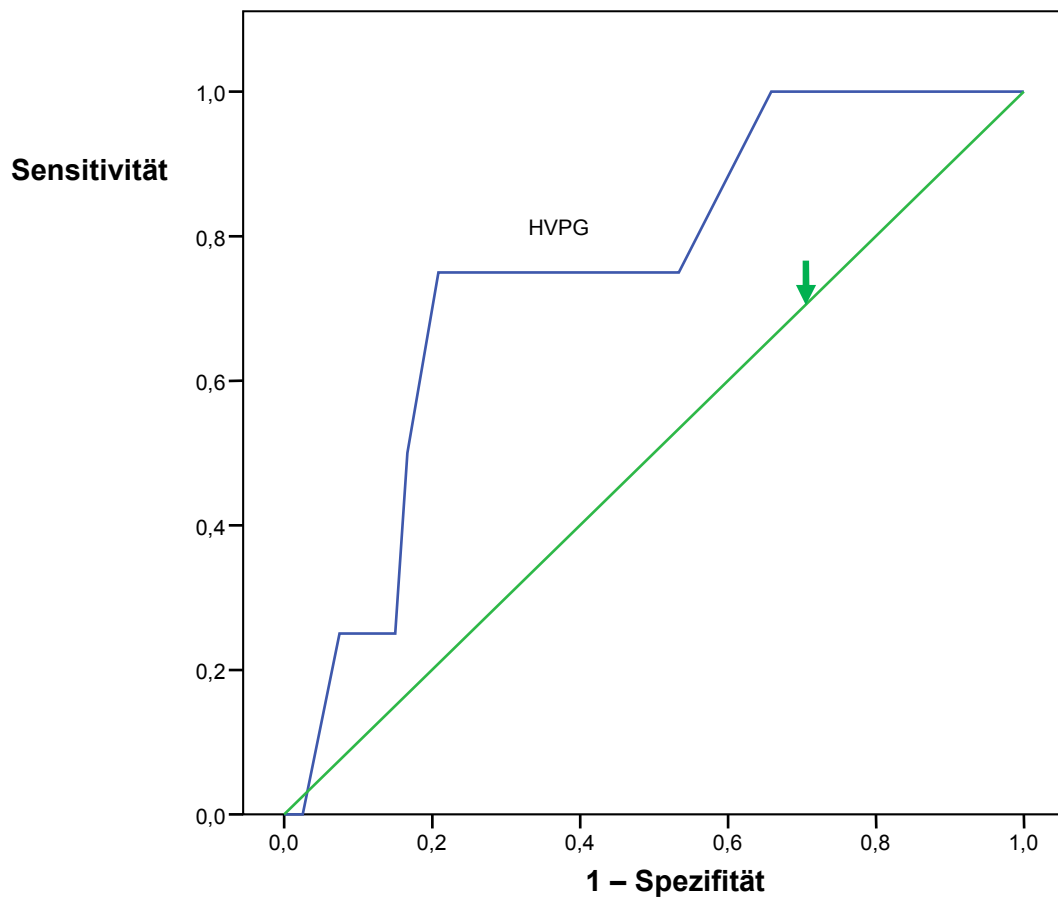
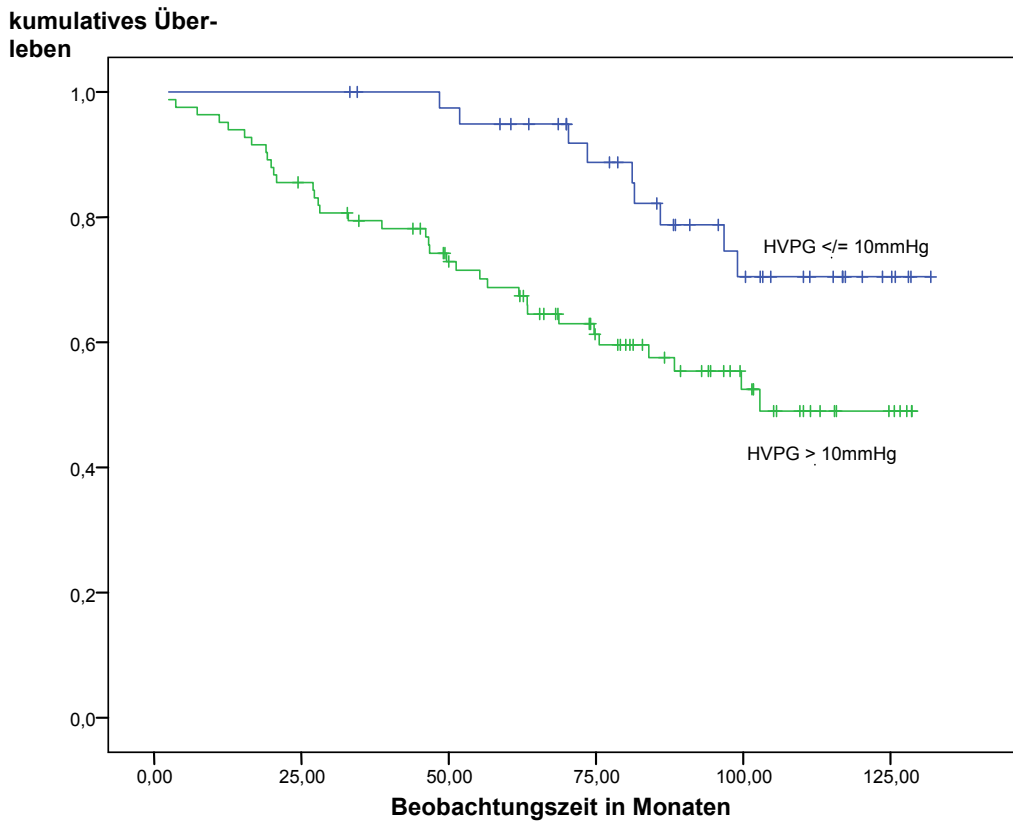


Abbildung 14: ROC-Kurve für das Einjahresüberleben bezüglich des HVPG in der Gruppe der kompensierten Zirrhose: AUC 0,76 (Einjahresüberleben; $p=0,07$)

Auf der Grundlage dieses cut-off-Wertes zeigte sich in der Kaplan-Meier-Kurven bei Unterteilung nach dem HVPG \leq vs. $>$ 10mmHg ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,025$; Abbildung 15)



Patients at risk	0	25	50	75	100	125
HVPG \leq 10mmHg	39	39	38	29	17	5
HVPG $>$ 10mmHg	83	70	54	36	18	5

Abbildung 15: Kaplan Meier-Kurve der Gruppe der kompensierten Zirrhose nach Unterscheidung durch HVPG \leq vs. $>$ 10mmHg ($p=0,025$)

Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose lag der cut-off-Wert bei 16,5mmHg, wobei die AUC lediglich bei 0,58 lag. Der Unterschied im Überleben war dabei jedoch nicht statistisch signifikant.

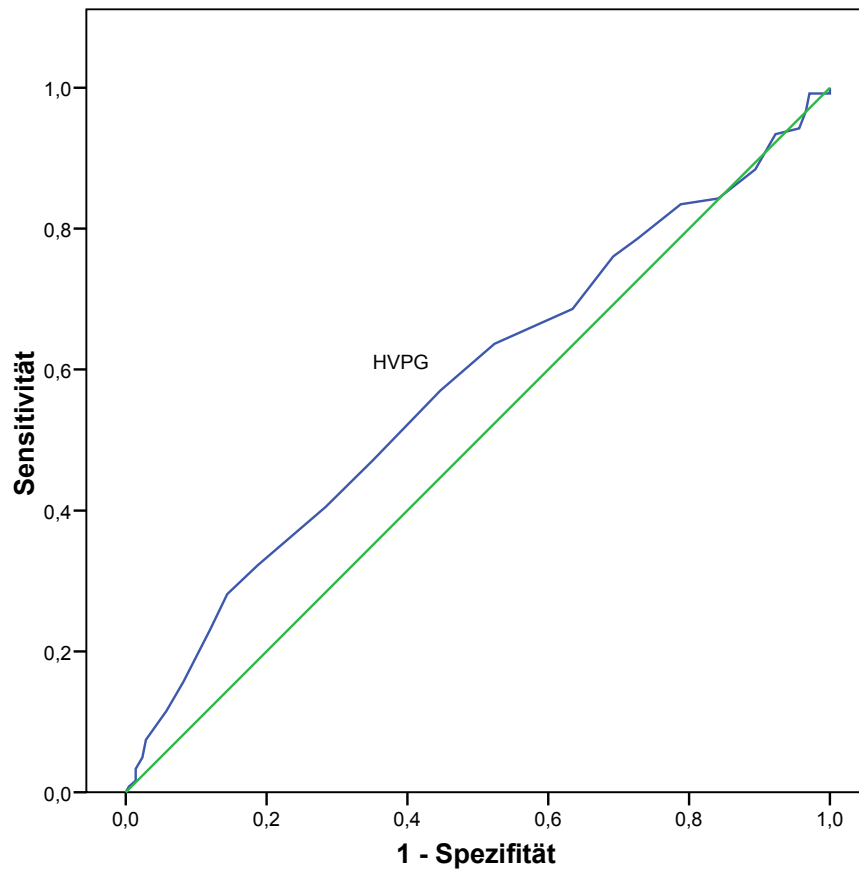


Abbildung 16: ROC-Kurve für das Einjahresüberleben in der Gruppe der dekompensierten Zirrhose bezüglich des HVPG: 0,58 (Einjahresüberleben; $p=0.02$)

3.4. Uni- und Multivariate Analyse der prognostischen Marker

Zunächst wurde eine univariate Analyse der einzelnen Parameter durchgeführt zum Nachweis eines möglichen Einfluss auf das Überleben. Um weitestgehend unabhängige Prediktoren der Letalität nachzuweisen, wurde im Anschluss eine multivariate Analyse mittels zweier vordefinierter Modelle durchgeführt.

3.4.1 Univariate Analyse der prognostischen Marker des Überlebens bei Patienten mit kompensierter und dekomensierter Zirrhose.

In der univariaten Analyse ist bei Leberzirrhose als Zeichen einer Leberfunktionsstörung der INR und die Thrombozytenzahl, sowie als Marker der hämodynamischen Veränderungen ein HVPg über 10 mmHg statistisch signifikant.

In der univariaten Analyse der dekomensierten Leberzirrhose sind sowohl der Child-Pugh-Score inkl. seiner Einzelparameter, Bilirubin, als auch der MELD Score mit seinen Parametern INR und Kreatinin statistisch signifikant. Weiterhin waren der SVR und die Thrombozytenzahl in dieser Analyse signifikante Variablen.

Tabelle 6: Univariate Analyse der Variablen unterteilt nach kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose (fett gedruckt die statistisch signifikanten – $p < 0,05$)

<u>Variable</u>	<u>Kompensiert</u>		<u>Dekomensiert</u>	
	Exp (B) inkl CI95	p-Wert	Exp (B) inkl CI95	p-Wert
<u>Vorhersageklassifikationen</u>				
Pugh	1,207 (0,895- 1,628)	.219	1,15 (1,074-1,232)	<0.001
MELD-Score	1,09 (0,985-1,205)	.095	1,043 (1,023-1,064)	<0.001
<u>Laborparameter</u>				
Kreatinin	0,993 (0,975-1,011)	.445	1,002 (1,000-1,003)	.016
Bilirubin Gesamt	1,002 (0,995-1,011)	.448	1,002 (1,001-1,003)	<0.001
Albumin	0,966 (0,952-1,042)	.854	0,993 (0,977-1,010)	.411
ASAT	1,000 (1,000-1,000)	.354	1,000 (1,000-1,000)	.506
ALAT	1,000 (1,000-1,000)	.609	1,000 (1,000-1,000)	.515
INR	5,916 (1,297-26,989)	.022	1,403 (1,056- 1,866)	.020
Thrombozyten	0,998 (0,998-0,999)	.031	0,998 (0,996-1,000)	.013
Natrium	1,055 (0,977-1,139)	.173	0,982 (0,958-1,006)	.145
<u>hämodynamische Messungen</u>				
CO	0,972 (0,841-1,124)	.703	1,042 (0,985-1,102)	.154
CI	0,899 (0,684-1,182)	.446	1,016 (0,918-1,123)	.770
HVPg >10mmHg	2,665 (1,278-5,556)	.009	1,336 (0,763-2,339)	.311
HVPg	1,05 (0,993-1,111)	.048	1,022 (0,995-1,049)	.110
SVR	1,000 (0,999-1,001)	.836	1,000 (0,999-1,000)	.048

3.4.2 Multivariate Analyse in den Gruppen kompensiert/dekompensiert:

In der multivariaten Analyse wurden verschiedene Modelle geprüft, um unabhängige Überlebensparameter herauszufinden. Eines der Modelle beinhaltete die Variablen Child-Pugh-Score, MELD-Score und HVPG >10mmHg. Dabei zeigte sich in der Gruppe der kompensierten Zirrhose, dass ein HVPG >10mmHg statistisch signifikant (HR [95 CI] 2.37 [1.12 – 5.01]; p=0.024) war.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich im zweiten Modell, wenn anstatt des Child-Pugh-Score und des MELD-Scores deren biochemischen Komponenten (Bilirubin, Quick, INR, Albumin, Kreatinin, sowie Thrombozytenzahl) in die multivariate Analyse miteinbezogen wurden. In diesem Modell waren ein HVPG >10 mmHg und der INR (27.22 [2.09 – 352.91]; p=0.011) statistisch signifikant.

In der Gruppe der dekompenzierten Zirrhose war im ersten Modell der MELD-Score (1.04 [1.02 – 1.06]; p<0.001) die einzige unabhängige Variable. Im zweiten Modell zeigten sich das Bilirubin (1.03 [1.02 – 1.05]; p<0.001) und die Thrombozytenzahl (0.99 [0.96 – 0.99]; p=0.006) als statistisch signifikant.

Tabelle 7: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren der kompensierten und dekompenzierten Leberzirrhose

	Model 1 Child-Pugh, MELD, HVPG >10 mm Hg	Model 2 Bilirubin, INR, Albumin, Kreatinin, Thrombozytenzahl, HVPG >10 mm Hg
kompensiert	HVPG >10mmHg (p=0.024) Child-Pugh (p>0.05) MELD (p>0.05)	HVPG >10mmHg (p=0.011) INR (p<0.001) Bilirubin, Albumin, Kreatinin, Thrombozytenzahl (p>0.05)
dekompenziert	MELD (p<0.001) Child-Pugh (p>0.05) HVPG >10mmHg (p>0.05)	Bilirubin (p<0.001) Thrombozytenzahl (p=0.006) HVPG >10mmHg, INR, Albumin, Kreatinin, (p>0.05)

3.4.3 Univariate Analyse der prognostischen Marker des Überlebens der vier Untergruppen

Aufgrund der geringen Letalität in der Gruppe der kompensierten Patienten wurde eine Bestimmung der prognostischen Parameter innerhalb der einzelnen Stadien der kompensierten Leberzirrhose nicht durchgeführt.

Im Stadium 3 sind der Child-Pugh- und der MELD-Score sowie die Einzelparameter Kreatinin, Bilirubin und INR als Zeichen der Leberfunktionsstörung und der Nierenbeeinträchtigung signifikant. Weiterhin zeigte die Thrombozytenanzahl einen signifikanten Einfluss auf die Letalität der Patienten mit einer Leberzirrhose und Vorhandensein von Aszites.

Tabelle 8: Univariate Analyse der Variablen des Stadium 3 und 4 (fett gedruckt sind dabei die statistisch signifikanten Variablen mit $p < 0,05$)

<u>Variable</u>	<u>Stadium 3</u>		<u>Stadium 4</u>	
	Exp (B) inkl CI95	p-Wert	Exp (B) inkl CI95	p-Wert
<u>Vorhersageklassifikationen</u>				
Pugh	1,169 (1,065-1,283)	.001	1,137 (1,018-1,270)	.022
MELD-Score	1,037 (1,013-1,062)	.002	1,07 (1,022-1,114)	.003
<u>Laborparameter</u>				
Kreatinin	1,002 (1,000-1,003)	.036	1,002 (0,996-1,009)	.496
Bilirubin Gesamt	1,001 (1,000-1,002)	.029	1,06 (1,004-1,008)	<0.001
Albumin	0,991 (0,967-1,016)	.489	0,995 (0,973-1,018)	.687
ASAT	1 (1,000-1,000)	.292	1 (1,000-1,000)	.324
ALAT	1 (1,000-1,000)	.232	1 (1,000-1,000)	.302
INR	1,454 (1,053-2,007)	.023	1,26 (0,713-2,224)	.426
Thrombozyten	0,995 (0,993-0,997)	<0.001	1,002 (0,999-1,004)	.188
Natrium	1,008 (0,973-1,044)	.677	0,95 (0,917-0,990)	.013
<u>hämodynamische Messungen</u>				
CO	1,054 (0,990-1,122)	.102	0,989 (0,880-1,113)	.859
CI	1,007 (0,893-1,134)	.914	1,03 (0,852-1,246)	.756
HVPG	1,003 (0,972-1,036)	.838	1,067 (1,018-1,118)	.007
HVPG >10mmHg	1,403 (0,686-2,868)	.353	1,276 (0,517-3,151)	.596
SVR	1 (0,999-1,000)	.181	1 (0,999-1,000)	.146

3.4.4 Multivariate Analyse der Stadien 3 und 4

Im Stadium 3 zeigten der Pugh-Score (1.17 [1.06 – 1.28]; $p=0.001$) im ersten Modell und das Kreatinin (1,15 [1.01 – 1.32]; $p=0.038$) und die Thrombozytenzahl (0.99 [0.99 – 0.99]; $p<0.001$) im zweiten Modell signifikante Werte in der multivariaten Analyse.

Im Stadium 4 waren demgegenüber der MELD Score (1.06 [1.01 – 1.10]; $p=0.011$), der HVPG >10mmHg (1.06 [1.01 – 1.12]; $p=0.015$) und das Bilirubin (1.11 [1.06 – 1.15]; $p<0.001$) statistisch signifikant.

Tabelle 9: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren der Stadien 3 und 4

	Model 1 Child-Pugh, MELD, HVPG >10 mmHg	Model 2 Bilirubin, INR, Albumin, Kreatinin, Thrombozytenzahl, HVPG
Stadium 3	Child-Pugh ($p=0.001$) HVPG >10mmHg ($p>0.05$) MELD ($p>0.05$)	Kreatinin $p=0.038$ Thrombozytenzahl ($p<0.001$) HVPG, INR, Bilirubin, Albumin ($p>0.05$)
Stadium 4	MELD ($p<0.011$) HVPG >10mmHg ($p=0,015$) Child-Pugh ($p>0.05$)	HVPG >10mmHg ($p<0.001$) Thrombozytenzahl ($p=0.006$) Bilirubin, INR, Albumin, Kreatinin, ($p>0.05$)

3.5.1 Univariate Analyse der prognostischen Marker des Überlebens bei Patienten mit kompensierter und dekomensierter Zirrhose unter Ausschluss von Patienten mit alkoholischer Hepatitis.

In der univariaten Analyse zeigten sich folgende unabhängige Variablen zur Vorhersage der Überlebenszeit:

Tabelle 10: Univariate Analyse der Variablen unterteilt nach kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose nach Ausschluss von Patienten mit alkoholischer Hepatitis (fett gedruckt sind dabei die statistisch signifikanten Variablen mit $p < 0,05$)

<u>Variable</u>	<u>Kompensiert</u>		<u>Dekomensiert</u>	
	Exp (B) inkl CI95	p-Wert	Exp (B) inkl CI95	p-Wert
<u>Vorhersageklassifikationen</u>				
Pugh	1,217 (0,940-1,638)	.195	1,132 (1,051-1,219)	<0.001
MELD-Score	1,092 (0,988-1,206)	.084	1,044 (1,017-1,071)	<0.001
<u>Laborparameter</u>				
Kreatinin	0,995 (0,978-1,013)	.614	1,001 (0,999-1,003)	.278
Bilirubin Gesamt	1,003 (0,995-1,011)	.430	1,004 (1,002-1,005)	<0.001
Albumin	0,991 (0,947-1,037)	.706	0,996 (0,978-1,013)	.639
ASAT	1,000 (1,000-1,000)	.391	1,000 (1,000-1,000)	.540
ALAT	1,000 (1,000-1,000)	.607	1,000 (1,000-1,000)	.586
INR	5,451 (1,198-24,806)	.028	1,204 (0,870-1,667)	.262
Thrombozyten	0,994 (0,989-1,000)	.041	0,999 (0,997-1,000)	.152
Natrium	1,046 (0,968-1,129)	.255	0,995 (0,968-1,023)	.727
<u>hämodynamische Messungen</u>				
CO	0,973 (0,844-1,122)	.707	1,033 (0,964-1,108)	.364
CI	0,898 (0,685-1,176)	.434	0,996 (0,888-1,116)	.940
HVPG >10mmHg	2,557 (1,227-5,332)	.012	1,268 (0,722-2,228)	.408
HVPG	1,045 (0,987-1,106)	.133	1,018 (0,989-1,048)	.219
SVR	1,000 (0,999-1,001)	.706	1,000 (0,999-1,000)	.111

Auch in dieser Analyse sind in der Gruppe der kompensierten Zirrhose die Variablen INR, Thrombozytenzahl und HVPG > 10mmHg statistisch signifikant. Im Unterschied zur Gruppe mit alkoholischer Hepatitis ist das Albumin nicht mehr statistisch signifikant.

In der Gruppe der dekompenzierten Zirrhose sind nun das Kreatinin und die Thrombozyten keine statistisch signifikanten Variablen in der univariaten Analyse.

In der multivariaten Analyse finden sich in den Gruppen kompensiert/dekompenziert nach Ausschluss von Patienten mit alkoholischer Hepatitis keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Patientenkollektiv der Patienten mit alkoholischer Hepatitis.

Tabelle 11: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren der kompensierten und dekompenzierten Leberzirrhose unter Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis

	Model 1 Child-Pugh, MELD, HVPG >10 mm Hg	Model 2 Bilirubin, INR, Albumin, Kreatinin, Thrombozytenzahl, HVPG >10 mm Hg
kompensiert	HVPG >10mmHg (p=0.024) Child-Pugh (p>0.05) MELD (p>0.05)	HVPG >10mmHg (p=0.011) INR (p<0.001) Bilirubin, Albumin, Kreatinin, Thrombozytenzahl (p>0.05)
dekompenziert	MELD (p<0.001) Child-Pugh (p>0.05) HVPG >10mmHg (p>0.05)	Bilirubin (p<0.001) Thrombozytenzahl (p=0.006) HVPG >10mmHg, Albumin, Kreatinin, (p>0.05)

3.5.2 Univariate Analyse der prognostischen Marker des Überlebens der vier Untergruppen ohne alkoholische Hepatitis

Auch hier wird aufgrund der geringen Letalität in der Gruppe der kompensierten Patienten eine Bestimmung der prognostischen Parameter innerhalb der einzelnen Stadien nicht durchgeführt.

Schließt man die Patienten mit alkoholischer Hepatitis in dieser Analyse der Patienten im Stadium 3 aus, zeigen Kreatinin und INR keinen signifikanten Einfluss aufs Überleben. Die restlichen zuvor signifikanten Parameter (Pugh-Score, MELD-Score, Bilirubin und Thrombozytenanzahl) haben weiterhin einen statistisch signifikanten unabhängigen Einfluss aufs Überleben. Im Stadium 4 sind nach Auswertung der Patienten ohne alkoholischer Hepatitis die Variablen MELD-Score, Bilirubin und HVPG statistisch signifikant.

Tabelle 12: Univariate Analyse der Stadien 3 und 4 nach Ausschluss von Patienten mit alkoholischer Hepatitis (fett gedruckt sind dabei die statistisch signifikanten Variablen mit $p < 0,05$)

<u>Variable</u>	<u>Stadium 3</u>		<u>Stadium 4</u>	
	Exp (B) inkl CI95	p-Wert	Exp (B) inkl CI95	p-Wert
<u>Vorhersageklassifikationen</u>				
Pugh	1,147 (1,035-1,271)	.009	1,103 (0,981-1,240)	.100
MELD-Score	1,038 (1,006-1,071)	.021	1,052 (0,995-1,111)	.073
<u>Laborparameter</u>				
Kreatinin	1,001 (0,998-1,003)	.576	1,003 (0,996-1,010)	.458
Bilirubin Gesamt	1,003 (1,000-1,005)	.020	1,008 (1,004-1,013)	<0.001
Albumin	0,994 (0,967-1,021)	.649	0,999 (0,976-1,022)	.911
ASAT	1,000 (1,000-1,000)	.382	1,000 (1,000-1,000)	.392
ALAT	1,000 (1,000-1,000)	.448	1,000 (1,000-1,000)	.400
INR	1,241 (0,860-1,791)	.248	1,072 (0,559-2,058)	.834
Thrombozyten	0,995 (0,993-0,998)	<0.001	1,002 (0,999-1,005)	.117
Natrium	1,030 (0,989-1,072)	.152	0,969 (0,929-1,010)	.138
<u>hämodynamische Messungen</u>				
CO	1,050 (0,971-1,136)	.223	0,975 (0,848-1,121)	.722
CI	0,977 (0,853-1,119)	.738	1,039 (0,842-1,284)	.720
HVPG	0,997 (0,962-1,034)	.878	1,068 (1,016-1,122)	.010
HVPG >10mmHg	1,363 (0,664-2,798)	.399	1,192 (0,481-2,955)	.704
SVR	1,000 (1,000-1,000)	.286	1,000 (1,000-1,000)	.223

3.5.3 Multivariate Analyse der Stadien 3 und 4 ohne alkoholische Hepatitis

Bei den Patienten des Stadiums 3 waren nach Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis der Pugh-Score (p-Wert 0,009; CI95 1,034 – 1,271) und die Thrombozytenzahl (p-Wert <0,001; CI95 (0,993-0,998)) statistisch signifikante Parameter.

Die multivariate Analyse der Patienten des Stadium vier ohne alkoholische Hepatitis zeigte HVPG >10mmHg (1.07 [1.02 – 1.13]; $p=0.006$) als signifikanten Parameter, wobei der Pugh-Score, als auch der MELD-Score nicht statistisch signifikant waren. Im

zweiten Modell zeigten sich der HVPG >10mmHg (1.07 [1.02 – 1.13]; p=0.011), Bilirubin (1.18 [1.10 – 1.28]; p<0.001), und die Thrombozyten (1.00 [1.00 – 1.00]; p=0.022) statistisch signifikant.

Tabelle 13: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren der Stadien 3 und 4 ohne alkoholische Hepatitis

	Model 1 Child-Pugh, MELD, HVPG >10mmHg	Model 2 Bilirubin, Quick, INR, Albumin, Kreatinin, Thrombozytenzahl, HVPG >10mmHg
Stadium 3	Child-Pugh (p=0.001) HVPG (p>0.05) MELD (p>0.05)	Thrombozytenzahl (p<0.001) Bilirubin, Quick, Albumin, HVPG, INR, Kreatinin (p>0.05)
Stadium 4	HVPG >10mmHg (p=0,006) MELD (p>0.05) Child-Pugh (p>0.05)	HVPG >10mmHg (p=0.011) Thrombozytenzahl (p=0,026) Bilirubin (p<0.001) Quick, INR, Albumin, Kreatinin, (p>0.05)

4. Diskussion

4.1 Diskussion kompensierte/dekompensierte Zirrhose

4.2 Diskussion Stadium 1 & 2

4.3 Diskussion Stadium 3 & 4

4.4 Einschränkungen dieser Studie

Laut der Baveno Konferenz IV 2005 und nachfolgend anhand eines systematischen Review (D'Amico et al. 2006) wurde empfohlen, Patienten mit Leberzirrhose in eine Gruppe mit kompensierten und dekompenzierten Erkrankungsstadium einzuteilen. Diese Empfehlung basiert auf den Daten einer Langzeitbeobachtung von Patienten in Italien (D'Amico et al. 2006). Danach überlebten Patienten mit kompensierter Zirrhose ungefähr 10 Jahre, während Patienten mit dekompenzierter Zirrhose im Mittel weniger als 2 Jahre überlebten, so dass man davon ausgeht, dass in den verschiedenen Krankheitsstadien unterschiedliche prognostische Parameter für das Überleben relevant sind.

Allerdings basieren die Daten der italienischen Gruppe auf einer Langzeitbeobachtung die vor 30 Jahre begonnen wurde. Die vorliegende Doktorarbeit evaluierte daher, ob diese Einteilung unverändert für den aktuellen Krankheitsverlauf bei Patienten mit Zirrhose und heutigem Behandlungsstandard übernommen werden kann. Da die wesentlichen Komplikationen der Zirrhose, wie Aszites und Ösophagusvarizen vom Ausmaß der portalen Hypertension abhängen, wurde weiterhin die Bedeutung des portalen Drucks als prognostischer Marker untersucht.

4.1 Diskussion kompensiert - dekompenziert

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die unterschiedlichen Überlebenschancen bei kompensierter und dekompenzierter Leberzirrhose. Die von uns gefunden Überlebenschancen gleichen den Daten der italienischen Gruppe (D'Amico et al. 2006) und einer kürzlich veröffentlichten dänischen Untersuchung (Jepsen et al. 2010)

Unsere Studie untersuchte jedoch das Vorhandensein von prognostischen Variablen in den unterschiedlichen Gruppen. Dabei zeigten sich spezifische prognostische Parameter in der kompensierten und dekompenzierten Gruppe.

In der Gruppe der kompensierten Leberzirrhose war dies ein HVPG über 10 mmHg. Tatsächlich wurde ein HVPG von mehr als 10 mmHg als „klinisch relevante portale Hypertension“ definiert (Ripoll et al. 2007). Ein HVPG von mehr als 10 mmHg korrelierte gut mit der Entstehung von Ösophagusvarizen, klinischer Dekompensation und Entstehung eines Hepatozellulären Karzinoms (Ripoll et al. 2009). Patienten mit einem HVPG über 10 mmHg zeigten ein höheres Risiko für die Entstehung von Ösophagusvarizen (Groszmann et al. 2005). Eine weitere Studie bestätigt, dass Patienten mit einem HVPG unter 10 mmHg eine 90%ige Wahrscheinlichkeit besitzen, innerhalb der nächsten vier Jahre keine klinische Dekompensation der Leberzirrhose zu erleiden (Ripoll 2007).

Unsere Daten zeigen nun, dass der portale Druck nicht nur mit dem Entstehen von Komplikationen sondern auch mit dem Langzeitüberleben korreliert und damit der klinisch relevanteste Prognoseparameter bei kompensierter Leberzirrhose ist.

In der Gruppe der dekompensierten Leberzirrhose zeigten sich der MELD-Score, sowie die Thrombozyten als prognostischer Marker. Ein wesentlicher Bestandteil des MELD Scores ist das Kreatinin.

Da die Mehrzahl der dekompensierten Patienten Aszites hatte, ist anzunehmen, dass der prognostische Wert des MELD Scores in der dekompensierten Gruppe über eine eingeschränkte Nierenfunktion erklärt werden kann. Weiterhin ist zu sagen, dass der MELD-Score für die Aussage über das 3-Monats-Überleben validiert worden ist und somit für dieses Patientenkollektiv geeignet zu sein scheint. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit zahlreichen Studien, die den MELD Score als wichtigen prognostischer Marker definierten (Fraleigh et al. 1998; Cardenas et al. 2001).

4.2 Diskussion Stadium 1 & 2

Die vorliegenden Daten bestätigen im Überleben die Einteilung der Patienten mit kompensierter Erkrankung in zwei Gruppen in Abhängigkeit von Ösophagusvarizen. Im Stadium 1 wurde als prognostischer Marker ein portaler Druck über 10mmHg definiert, während sich in unserer Studie im Stadium 2 keinerlei prognostische Variablen herausfinden ließen. Dies führt zu der Vermutung, dass die sonst bisher etablierten Marker wie der Child-Pugh-Score und der MELD-Score im Stadium der kompensierten Zirrhose unzureichend deren Überlebenschancen darstellen und in diesem Stadium der Leberzirrhose ungeeignet erscheinen.

Die Bedeutung des portalen Druckes bei Patienten des Stadium 1, Patienten ohne Aszites und Ösophagusvarizen, wurde ebenfalls bereits in einer großen

Multizenterstudie untersucht. In dieser Studie konnte die Therapie mit einem unselektivem Betablocker das Auftreten von Ösophagusvarizen nicht verhindern (Groszmann et al. 2005). Ein weiteres Ergebnis der Studie war zusätzlich, dass ein erhöhter HVPG mit dem Entstehen von Ösophagusvarizen korreliert (Garcia-Tsao 2007).

Auf der anderen Seite ist es notwendig bei Patienten mit kompensierter Zirrhose nicht nur Parameter für das Überleben zu definieren, sondern auch Variablen herauszufinden, welche die Wahrscheinlichkeit der Dekompensation vorhersagen. In einer kürzlich vorgestellten Studie zeigte sich, dass der HVPG, der MELD-Score und das Serumalbumin die unabhängigen Variablen zur Prognosestellung einer Dekompensation der Leberzirrhose darstellen (Ripoll 2007).

Da das Auftreten von alkoholischer Hepatitis im Stadium der kompensierten Leberzirrhose in unserer Studie nur bei drei Patienten (2,4%) auftrat, änderten sich sowohl Überlebenswahrscheinlichkeiten, als auch die prognostischen Variablen nicht.

4.3 Diskussion Stadium 3 & 4

Während der Unterschied im Überleben zwischen dem Stadium der kompensierten und dekompenzierten Leberzirrhose eindeutig war, konnten wir in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den beiden Stadien der dekompenzierten Zirrhose, dem Stadium 3 (mit Aszites, mit/ohne Ösophagusvarizen) und dem Stadium 4 (Ösophagusvarizenblutung, mit/ohne Aszites), finden. Da die Stadieneinteilung auf den Daten einer Langzeitstudie beruht, welche vor 30 Jahren begonnen wurde, spiegelt sich in unseren Daten möglicherweise die wesentlich bessere Versorgung der Patienten mit Ösophagusvarizenblutung wieder. Inzwischen zeigt sich durch Antibiotikaprophylaxe, mehr endoskopische Eingriffe und den Einsatz vasoaktiver Substanzen ein deutlich besseres Überleben bei Ösophagusvarizenblutungen (Carbonell et al. 2004). Dies konnte in mehreren Arbeiten belegt werden (Bambha et al. 2004; Garcia-Tsao 2007).

In unserer Studie zeigten dagegen Patienten mit Aszites – unabhängig von einer Varizenblutung - das schlechteste Überleben. Bekannt ist bereits, dass Aszites allein ein entscheidender prognostischer Faktor für das Überleben ist. (Salerno et al. 1993; Botta et al. 2003; Heuman et al. 2004).

Dabei ist jedoch zu bedenken, dass unsere Studie keine Patienten beinhaltet, welche aufgrund einer Ösophagusvarizenblutung in der Notaufnahme verstarben, oder das Krankenhaus aufgrund vorherigem letalen Ausgang erst gar nicht erreicht haben.

Dennoch gehen wir davon aus, dass die Einteilung, wie sie im Baveno IV Konsens durchgeführt wurde, wahrscheinlich die prognostische Bedeutung der Ösophagusvarizenblutung überschätzt und zugleich die des Aszites unterschätzt. Dies wurde ebenfalls in einer kürzlich publizierten dänischen Beobachtungsstudie gezeigt (Jepsen et al. 2010). Diese Studie zeigte weiterhin, dass die Kombination aus zwei oder mehreren Dekompensationszeichen (z.B. Aszites und Ösophagusvarizenblutung) mit einer deutlich erniedrigten Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. In der von uns untersuchten Patientengruppe konnten wir dieses Ergebnis nicht bestätigen. Patienten mit Aszites und Ösophagusvarizenblutung hatten das gleiche Überleben verglichen mit Patienten mit Aszites ohne Ösophagusvarizenblutung.

In den Unterstadien der dekompensierten Leberzirrhose waren in der Gruppe mit Aszites ohne Ösophagusvarizen (Stadium 3) der Pugh-Score, die Thrombozyten und das Kreatinin die unabhängigen Faktoren, während bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung (Stadium 4) sowohl der HVPG, als auch der MELD-Score die entscheidenden Parameter waren – schließt man die Patienten mit alkoholischer Hepatitis aus, fällt im Stadium 3 das Kreatinin, im Stadium 4 der MELD-Score heraus. Möglicherweise ist das Herausfallen des MELD-Scores dadurch zu erklären, dass der MELD-Score für eine Vorhersage des Überlebens für ein kürzeres Intervall geschaffen wurde, als es in unserer Studie untersucht wird (Botta et al. 2003).

Auf der anderen Seite ist in zahlreichen Studien belegt, dass der HVPG ein prognostischer Parameter für die erneute Ösophagusvarizenblutung ist (Groszmann et al. 2005; Gulzar et al. 2009). Tatsächlich konnte in einer Studie gezeigt werden, dass der MELD-Score und der HVPG zu den unabhängigen prognostischen Indikatoren bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose gehören (Lee et al. 2009).

Eine bekannte Einschränkung des MELD-Scores ist, dass wichtige Komplikationen, wie die hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizen (-blutungen) und eine mögliche spontan bakterielle Peritonitis nicht erfasst und in der Prognose nicht berücksichtigt werden (Huo et al. 2006). Das Auftreten dieser Komplikationen zeigt jedoch ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung und könnten trotz eines niedrigen MELD-Score dennoch prognoseweisend sein. In der dänischen Kohorte hatten dementsprechend Patienten mit einer Enzephalopathie, unabhängig ob diese als alleiniges oder in Kombination mit einem weiteren Dekompensationszeichen auftrat,

das kürzeste Überleben. Es ist daher in einigen Studien versucht worden, den MELD-Score an die verschiedenen Situationen anzupassen. Eine Studie an über 11.000 Patienten auf der Lebertransplantationsliste zeigte, dass die Erweiterung des MELD-Scores durch Serumnatrium in der Tat zu einer besseren Diskriminierung der Patienten im Bezug auf das Überleben führt (Biggins et al. 2005). Dies jedoch nur bei einer vorbestehenden Hyponatriämie als Zeichen eines hepatoerenalen Syndroms.

Eigene Daten haben belegt, dass auch die Erweiterung des MELD-Score durch den ICG-Test (ein Maß für die Leberdurchblutung) das Überleben besser einzuschätzen vermag (Zipprich et al. 2010).

Da derzeit der MELD-Score zur Positionierung auf die Transplantationsliste ausschlaggebend ist, müssten auch die eben aufgelisteten Komplikationen erfasst werden, zumal in mehreren Studien die hepatische Enzephalopathie als unabhängiger Prognosefaktor herausgestellt wurde (del Olmo et al. 2000; Stewart et al. 2007; Jepsen et al.). Außerdem wurde gezeigt, dass die Existenz einer hepatischen Enzephalopathie und eines Aszites nicht mit der Höhe des MELD-Scores korrelieren (Yoo et al. 2003).

Dennoch ist wohl einer der größten Vorteile des MELD-Scores, dass er im Gegensatz zum Child-Pugh-Score nicht auf subjektiven Parametern, sondern auf drei objektiv messbaren Laborparametern beruht und somit keinem Schätzungsfehler unterliegt. Dennoch sind auch hier inzwischen Einschränkungen bekannt. Zum einen gibt der MELD-Score bei Frauen - welche bei gleichem Kreatininwert gegenüber Männern eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate haben – falsch niedrige MELD-Scorewerte an (Cholongitas et al. 2007), zum anderen weiß man inzwischen aufgrund verschiedener Studien, dass sowohl der INR-Wert (Trotter et al. 2007), als auch das Kreatinin (Cholongitas et al. 2007) in ihrer Ermittlung nicht weltweit standardisiert sind und somit in beträchtlichem Ausmaß differieren können. An einem standardisierten Messwert muss daher zur Vermeidung eines systemischen Bias gesucht werden.

4.4 Einschränkungen dieser Studie

Die größte Limitation unserer Studie besteht darin, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt. Dabei ist der größte Nachteil einer retrospektiven Auswertung häufig die Unvollständigkeit der Daten. Beispielsweise konnten wir den Einfluss der hepatischen Enzephalopathie auf das Überleben nicht messen, da zum einen das Einschätzen einer Enzephalopathie in einer retrospektiven Studie mit einer großen Fehlerquote einhergehen würde und zum anderen die Enzephalopathie von uns nicht ausreichend erfasst wurde.

Außerdem konnte in der Studie der Wechsel eines Patienten in ein fortgeschrittenes Stadium nicht erfasst werden, so dass davon auszugehen ist, dass vor allem im Stadium 1 und 2 die Letalität der Studie höher ist, als in der vorgängigen Literatur beschrieben.

Auch Patienten, welche aufgrund Aszites in das Stadium 3 eingeteilt wurden und im Verlauf nach einer Ösophagusvarizenblutung verstarben, blieb der Wechsel in das Stadium 4 vorenthalten.

Da es jedoch Ziel der Studie war, die Überlebenschancen der einzelnen Patienten zum aktuellen Diagnostikzeitpunkt zu bestimmen, sind mögliche Veränderungen der Stadiumspopulationen zwar nicht mehr zu erfassen, jedoch bei diesem Interpretationsziel auch nicht notwendig.

Zu diskutieren wäre weiterhin in unserer Studie, dass eine Alkoholabstinenz während des Klinikaufenthaltes zwar unterstützt wurde, jedoch keine Voraussetzung war – eine solche Unterscheidung könnte in nachfolgenden Studien unternommen werden, unter Umständen mit einer Subpopulation aus akut-auf-chronischen Schädigungen - um einen möglichen Nachteil des fortgeführten Alkoholkonsums zu eruieren.

5. Schlussfolgerung und Zusammenfassung

Zusammengefasst können wir die Einteilung der Patienten laut der Baveno Konferenz nicht vollumfänglich teilen. Zwar zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten mit kompensierter Zirrhose, welche sich durch Ösophagusvarizen unterscheiden (Stadium 1 und 2). Die vorgeschlagene Trennung in Stadium 3 und 4 können wir jedoch nach den Ergebnissen unserer Studie nicht bestätigen, da in unserer Studie die Patienten mit Aszites das kürzeste Überleben aufwiesen – unabhängig von einer Varizenblutung. Patienten mit Varizenblutung und ohne Aszites wiederum zeigten ein besseres Überleben als Patienten mit Aszites, so dass wir eine im Stadium 3 und 4 sich von der Baveno-Konferenz unterscheidende Stadieneinteilung empfehlen. Das Stadium 3 würden demnach Patienten mit Varizenblutung ohne Aszites bilden, das Stadium 4 sollte aus Patienten mit Aszites mit oder ohne Ösophagusvarizenblutung gebildet werden.

Unsere Studie bestätigt den Wert der portalen Hypertonie und der Messung des HVPG vor allem im Stadium der kompensierten Leberzirrhose. Bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose und Aszites war der MELD-Score der beste Vorhersagefaktor, während bei Patienten mit Varizenblutung ein HVPG über 10 mmHg prognostisch am wertvollsten war.

6. Literaturverzeichnis

- Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, and Sobin LH. 1978. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the world health organization. *J Clin Pathol* 31:395-414.
- Bambha K, Kim WR, Kremers WK, Therneau TM, Kamath PS, Wiesner R, Rosen CB, Thostenson J, Benson JT, and Dickson ER. 2004. Predicting survival among patients listed for liver transplantation: An assessment of serial meld measurements. *Am J Transplant* 4:1798-804.
- Bass N. 2002. Portal hypertension and variceal bleeding. *Gastrointestinal and liver disease - Pathophysiology, diagnosis and management*:1487-1515.
- Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, and Terrault NA. 2005. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 41:32-9.
- Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, and Garcia-Pagan JC. 2009. The clinical use of hvpg measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:573-82.
- Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, and Testa R. 2003. Meld scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: A european study. *Gut* 52:134-9.
- Butterworth RF. 2000. Hepatic encephalopathy: A neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Opin Neurol* 13:721-7.
- Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, and Poupon R. 2004. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 40:652-9.
- Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, Ortega R, Calahorra B, De Las Heras D, Bosch J, Arroyo V, and Rodes J. 2001. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 34:671-6.
- Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, and Rabin L. 1991. Prognostic factors in alcoholic liver disease. Va cooperative study group. *Am J Gastroenterol* 86:210-6.
- Child CG, and Turcotte JG. 1964. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1:1-85.

- Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, and Burroughs AK. 2007. Female liver transplant recipients with the same gfr as male recipients have lower meld scores--a systematic bias. *Am J Transplant* 7:685-92.
- Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, and Burroughs AK. 2007. Different methods of creatinine measurement significantly affect meld scores. *Liver Transpl* 13:523-9.
- Cordoba J BE. 2003. Hepatic encephalopathy. *Schiff's Diseases of the Liver*:595-623.
- D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, and Bosch J. 2006. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterology* 131:1611-24.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, and Pagliaro L. 2006. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 44:217-31.
- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, and Marubini E. 1986. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 31:468-75.
- D'Amico G BT, Groszmann RJ. 2001. Natural history of compensated cirrhosis and varices. *American Association for the Study of Liver Diseases*:118-123
- Dagradi AE, Rodiles DH, Cooper E, and Stempien SJ. 1971. Endoscopic diagnosis of esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 56:371-7.
- del Olmo JA, Pena A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, and Rodrigo JM. 2000. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 32:19-24.
- Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, and West J. 2008. Incidence and prevalence of cirrhosis in the united kingdom, 1992-2001: A general population-based study. *J Hepatol* 49:732-8.
- Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, Fisher NC, Singhal S, Brind A, Haydon G, O'Grady J, Day CP, Hayes PC, Murray LS, and Morris AJ. 2005. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 54:1174-9.
- Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, and Johnson JP. 1998. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int* 54:518-24.

- Garcia-Tsao G. 2007. Preventing the development of varices in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 41 Suppl 3:S300-4.
- Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, and Glickman M. 1985. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 5:419-24.
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, and Makuch R. 2005. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 353:2254-61.
- Gulzar GM, Zargar SA, Jalal S, Alaie MS, Javid G, Suri PK, Shah NA, Bilal UI R, Hakeem MS, Shoukat A, and Dar GA. 2009. Correlation of hepatic venous pressure gradient with variceal bleeding, size of esophageal varices, etiology, ascites and degree of liver dysfunction in cirrhosis of liver. *Indian J Gastroenterol* 28:59-61.
- Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, and Mihas AA. 2004. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low meld scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 40:802-10.
- Hori N, Wiest R, and Groszmann RJ. 1998. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 28:1467-73.
- Huber M SW, Vogl T, Zeuzem S 2001. Klinik der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen sowie diagnostische Fragestellungen. *Radiologe* 41:849-851.
- Huo TI, Lin HC, Wu JC, Hou MC, Lee FY, Lee PC, Chang FY, and Lee SD. 2006. Limitation of the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis-related complications. *Clin Transplant* 20:188-94.
- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, and Vilstrup H. 2010. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 51:1675-82.
- Kim MY, Baik SK, and Lee SS. 2010. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. *Korean J Hepatol* 16:347-52.
- Kowalski HJ, and Abelmann WH. 1953. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 32:1025-33.
- Lee SH, Park SH, Kim GW, Lee WJ, Hong WK, Ryu MS, Park KT, Lee MY, Lee CW, Kim JH, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, and Kim DJ. 2009. [Comparison of the model for end-stage liver disease and hepatic venous pressure gradient for

- predicting survival in patients with decompensated liver cirrhosis.]. *Korean J Hepatol* 15:350-6.
- Lieber CS. 1994. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* 106:1085-105.
- Lucey MR, Mathurin P, and Morgan TR. 2009. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 360:2758-69.
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Jr., Mezey E, and White RI, Jr. 1978. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 75:193-9.
- Mahl TC, and Groszmann RJ. 1990. Pathophysiology of portal hypertension and variceal bleeding. *Surg Clin North Am* 70:251-66.
- Manos MM, Leyden WA, Murphy RC, Terrault NA, and Bell BP. 2008. Limitations of conventionally derived chronic liver disease mortality rates: Results of a comprehensive assessment. *Hepatology* 47:1150-7.
- Murachima N, Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, Chayama K, Tsubota A, Suzuki Y, Suzuki F, Arase Y, and Kumada H. 2001. Incidence of the appearance of the red color sign on esophageal varices and its predictive factors: Long-term observations of 359 patients with cirrhosis. *J Gastroenterol* 36:368-74.
- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, and Bell BP. 2006. The contributions of hepatitis b virus and hepatitis c virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 45:529-38.
- Polio J, and Groszmann RJ. 1986. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 6:318-31.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, and Williams R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60:646-9.
- Ripoll C. 2007. Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 41 Suppl 3:S330-5.
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, and Bosch J. 2007. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 133:481-8.
- Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, and Matloff DS. 2009. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 50:923-8.

- Runyon BA. 2009. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 49:2087-107.
- Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, Fusini M, and Cesana B. 1993. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: A study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 88:514-9.
- Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, and Vilstrup H. 2011. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in denmark 1999-2008: A nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 54:760-4.
- Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, and McCashland T. 2003. The north american study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 124:634-41.
- Schuppan D, and Afdhal NH. 2008. Liver cirrhosis. *Lancet* 371:838-51.
- Sieber CC, and Groszmann RJ. 1992. Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 103:235-9.
- Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, and Kamath PS. 2007. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 13:1366-71.
- Tilg H, and Kaser A. 2005. Predicting mortality by the glasgow alcoholic hepatitis score: The long awaited progress? *Gut* 54:1057-9.
- Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, and Kenison J. 2007. Changes in international normalized ratio (inr) and model for endstage liver disease (meld) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant* 7:1624-8.
- Viallet A, Marleau D, Huet M, Martin F, Farley A, Villeneuve JP, and Lavoie P. 1975. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology* 69:1297-300.
- Villanueva C, Lopez-Balaguer JM, Aracil C, Kolle L, Gonzalez B, Minana J, Soriano G, Guarner C, and Balanzo J. 2004. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol* 40:757-65.
- Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, and Kim WR. 2001. Meld and peld: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 7:567-80.
- Yoo HY, Edwin D, and Thuluvath PJ. 2003. Relationship of the model for end-stage liver disease (meld) scale to hepatic encephalopathy, as defined by

electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 98:1395-9.

Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, and Srishord M. 2011. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the united states from 1988-2008. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

Zipprich A, Kuss O, Rogowski S, Kleber G, Lotterer E, Seufferlein T, Fleig WE, and Dollinger MM. 2010. Incorporating indocyanin green clearance into the model for end stage liver disease (meld-icg) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut* 59:963-8.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tabelle 1: Einteilung der Parameter des Glasgow alcoholic hepatitis Score

Tabelle 2: Darstellung der Parameter zur Berechnung des Child-Pugh

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Tabelle 4: Mittelwerte der Patientencharakteristika aller eingeschlossenen Patienten unterteilt nach kompensierter und dekomensierter Zirrhose

Tabelle 5: Mittelwerte der Patientencharakteristika aller eingeschlossenen Patienten unterteilt in die jeweiligen Stadien

Tabelle 6: Univariate Analyse der Variablen unterteilt nach kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose

Tabelle 7: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren der kompensierten und dekomensierten Leberzirrhose

Tabelle 8: Univariate Analyse der Variablen des Stadium 3 und 4

Tabelle 9: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren der Stadien 3 und 4

Tabelle 10: Univariate Analyse der Variablen unterteilt nach kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose nach Ausschluss von Patienten mit alkoholischer Hepatitis

Tabelle 11: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren der kompensierten und dekomensierten Leberzirrhose unter Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis

Tabelle 12: Univariate Analyse der Stadien 3 und 4 nach Ausschluss von Patienten mit alkoholischer Hepatitis

Tabelle 13: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren der Stadien 3 und 4 ohne alkoholische Hepatitis

Abbildungen

Abbildung 1: laparoskopische Ansicht einer Leberzirrhose

Abbildung 2: histologischer Anschnitt einer alkoholischen Hepatitis

Abbildung 3: Sonographische Darstellung von Aszites

Abbildung 4: endoskopische Ansicht von Ösophagusvarizen I°

Abbildung 5: endoskopische Ansicht von Ösophagusvarizen III°

Abbildung 6: Darstellung eines geblockten Lebervenenkatheters in einer Lebervene

Abbildung 7: Patientenpopulation aller in die Studie aufgenommen Patienten mit entsprechender Unterteilung in die verschiedenen Stadien

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Patienten mit kompensierter und dekompensierter Leberzirrhose

Abbildung 9: Kaplan – Meier-Kurve der Stadien 1-4

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Stadium 4 (Ösophagusvarizen), unterteilt nach dem Vorhandensein von Aszites

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose mit alkoholischer Hepatitis und Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ohne alkoholische Hepatitis

Abbildung 12: Kaplan – Meier-Kurve der Stadien 1-4 unter Ausschluss der Patienten mit alkoholischer Hepatitis

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Stadium 4 (Ösophagusvarizen) ohne alkoholische Hepatitis, unterteilt nach dem Vorhandensein von Aszites

Abbildung 14: ROC-Kurve für das Einjahresüberleben bezüglich des HVPG in der Gruppe der kompensierten Zirrhose

Abbildung 15: Kaplan Meier-Kurve der Gruppe der kompensierten Zirrhose nach Unterscheidung durch HVPG \leq vs. >10 mmHg

Abbildung 16: ROC-Kurve für das Einjahresüberleben in der Gruppe der dekompensierten Zirrhose bezüglich des HVPG

8. Thesen

1. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten bei kompensierter und dekompensierter Leberzirrhose.
2. Unsere Daten zeigen, dass der portale Druck (HVPG>10mmHg) nicht nur mit dem Entstehen von Komplikationen sondern auch mit dem Langzeitüberleben korreliert und dabei der beste Prognoseparameter bei kompensierter Leberzirrhose ist.
3. Wir konnten in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den beiden Stadien der dekompensierten Zirrhose - dem Stadium 3 und 4 - nachweisen.
4. Patienten mit Aszites hatten das schlechteste Überleben – unabhängig von einer möglichen Ösophagusvarizenblutung.
5. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Aszites war der MELD-Score der beste Vorhersagefaktor, während bei Patienten mit Varizenblutung ein HVPG über 10mmHg prognostisch am wertvollsten war.

9. tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geboren am: 23. Juni 1983 in Berlin
Staatsbürgerschaft: Deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Adam und Maria Rogowski

Schulbildung/Studium:

10/02 – 10/08: Medizin-Studium an der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg
07/93 – 08/02: katholisches Gymnasium, Canisius-Kolleg Berlin
09/89 – 06/93: katholische Grundschule, St. Alfons Berlin

Berufserfahrung:

12/09 – derzeit: Assistenzarzt Innere Medizin, Spital Wil (St. Gallen)
12/08 – 11/09: Assistenzarzt Chirurgie, Regionalsspital Leuggern (Aargau)
04/08 – 08/08: PJ Anästhesie, Krankenhaus Sangerhausen, Deutschland
12/07 – 03/08: PJ Innere Medizin, Spital Wil (St. Gallen)
08/07 – 12/07: PJ Chirurgie, Regionalsspital Leuggern (Aargau)

Selbständigkeitserklärung

10. Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Danksagung

11. Danksagung

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht breite Unterstützung und Hilfe gehabt hätte.

Ich danke Prof. Dr. Thomas Seufferlein, dem ärztlichen Direktor der Klinik für Innere Medizin I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Dr. med. M. Dollinger PhD für das Überlassen des Themas meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank für die sehr gute Zusammenarbeit gilt den Betreuern meiner Promotionsarbeit, Dr. med. M. Dollinger PhD und Dr. med. A. Zipprich, die sich stets Zeit nahmen, um mir viele Anregungen zur Arbeit gaben - insbesondere bin ich ihnen für die Mühen, sich durch meine Texte zu kämpfen und für die konstruktiven Anmerkungen äußerst dankbar.

Ein sehr herzlicher Dank gilt meinen Eltern – Adam und Maria Rogowski, meinem Bruder – Robert Rogowski und meiner Freundin – Fr. Dr. med. Natalie Lehmann, die alle auf ihre Weise durch Ihren spürbaren Rückhalt und große Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ebenso sei allen denen ein Dankeschön ausgesprochen, die nicht namentlich Erwähnung fanden, mir aber dennoch hilfreich zur Seite standen.

Herzlichen Dank!

