

Aus der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie  
(Prof. Dr. med. Dr. h.c.G. Ramadori)  
im Zentrum Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Erfassung der Veränderung des Schweregrades der Leberzirrhose:**

**Vergleich Child-Pugh- und MELD-Score-Klassifikation**

Eine retrospektive Untersuchung an 150 Leberzirrhosepatienten

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anja Plamann

aus

Hann. Münden

Göttingen 2009

**Dekan:** Prof. Dr. med. C. Frömmel

**I. Berichtstatter:** Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Ramadori

**II. Berichtstatter/in:**

**III. Berichtstatter/in:**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1. Leberzirrhose   | 1         |
| 1.1.1. Definition  | 1         |
| 1.1.2. Epidemiologie   | 1         |
| 1.1.3. Ätiologie   | 2         |
| 1.1.4. Komplikationen der Leberzirrhose  | 3         |
| 1.1.4.1. Aszites   | 4         |
| 1.1.4.2. Spontan bakterielle Peritonitis   | 4         |
| 1.1.4.3. Hepatorenales Syndrom   | 4         |
| 1.1.4.4. Gastrointestinale Blutungen   | 5         |
| 1.1.4.5. Hepatische Enzephalopathie  | 5         |
| 1.1.4.6. Das hepatozelluläre Karzinom  | 6         |
| 1.2. Die Child-Pugh-Klassifikation   | 7         |
| 1.3. Die MELD-Score-Klassifikation   | 8         |
| 1.4. Ein Einblick in die Lebertransplantation  | 10        |
| 1.5. Zielsetzungen dieser Arbeit   | 13        |
| <b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>  | <b>14</b> |
| 2.1. Das Patientenkollektiv  | 14        |
| 2.2. Methoden der Patienten und Datenerfassung   | 14        |
| 2.3. Ein- und Ausschlusskriterien  | 15        |
| 2.4. Aus den Patientenakten erhobene Daten   | 15        |
| <b>3. ERGEBNISSE</b>   | <b>20</b> |
| 3.1. Epidemiologische Daten  | 20        |
| 3.2. Ätiologie der Leberzirrhose   | 21        |
| 3.3. Die Wartezeiten der transplantierten Patienten auf der Leber-<br>Transplantationsliste von 1994 bis 2007 in der Universitäts-<br>klinik Göttingen | 22        |
| 3.4. Child-Pugh-Gruppierung vom Gesamtkollektiv  | 23        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.5. MELD-Gruppierung vom Gesamtkollektiv   | 25        |
| 3.6. Ätiologie der Evaluation der Child-A-Patienten   | 27        |
| 3.7. Vorhandene Komplikationen  | 28        |
| 3.8. Laborparameter vom Gesamtkollektiv, die zur Berechnung von<br>Child und MELD benötigt wurden | 31        |
| 3.9. Mortalität vor Lebertransplantation  | 33        |
| <b>4. Kasuistik: Ein Patient mit alkoholtoxischer Leberzirrhose</b>                               | <b>35</b> |
| <b>5. Diskussion</b>  | <b>38</b> |
| 5.1. Ein kritischer Blick auf die Methode   | 38        |
| 5.2. Epidemiologie  | 39        |
| 5.3. Ätiologie der Leberzirrhose  | 40        |
| 5.4. Komplikationen und Mortalität bei Leberzirrhosepatienten                                     | 42        |
| 5.5. Ein kurzer Einblick in die Geschichte des MELD-Score   | 44        |
| 5.6. Die Aussagefähigkeit und die Grenzen des MELD-Score  | 45        |
| 5.7. Die Aussagefähigkeit und die Grenzen der Child-Pugh-<br>Klassifikation                       | 52        |
| 5.8. Die Child-Pugh- und MELD-Score-Klassifikation im Vergleich                                   | 55        |
| <b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>   | <b>58</b> |
| <b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>   | <b>61</b> |
| <b>8. LITERATURVERZEICHNIS</b>  | <b>63</b> |

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Leberzirrhose

### 1.1.1 Definition

Die Leberzirrhose ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen. Dieses Stadium gilt als irreversibel (<http://de.wikipedia.org/wiki/Leberzirrhose-43k-2009>). Der Verlauf ist gekennzeichnet durch eine asymptomatische Phase, bezeichnet als kompensierte Leberzirrhose, gefolgt von einer rapide fortschreitenden Phase, die gekennzeichnet ist durch die Entstehung von Komplikationen des Pfortaderhochdrucks und/oder die Leberfunktionsstörung, die als dekomensierte Leberzirrhose bezeichnet wird (D`Amico et al. 2006). Die zugrunde liegende Ursache der Zirrhose ist die Nekrose von Leberzellen. Die Zellen setzen dabei Zytokine frei, die Kupferzellen und Sternzellen der Leber und Monozyten und Granulozyten aus dem Blut aktivieren. Durch diese Zellen kommt es zu einem Umbau der Organstrukturen mit Nekrosen und Regeneratknoten (<http://de.wikipedia.org/wiki/Leberzirrhose-43k-2009>).

Beim Fortschreiten der Krankheit steigt der Pfortaderdruck und die Leberfunktionsleistung lässt nach, dies führt schließlich zu Aszitesentstehung, Ikterus, gastrointestinalen Blutungen und Enzephalopathie. Das Auftreten dieser Komplikationen kennzeichnet den Übergang von einer kompensierten zu einer dekomensierten Leberzirrhose (D`Amico et al. 2006).

### 1.1.2 Epidemiologie

Von 100.000 Personen in Europa und in den USA entwickeln jährlich etwa 250 eine Leberzirrhose, dabei sind Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen (<http://www.onmeda.de/krankheiten/leberzirrhose.html> 2008).

### 1.1.3 Ätiologie

Etwa 50% aller Fälle werden durch übermäßig konsumierten Alkohol verursacht, weitere 30% sind die Folge einer Virushepatitis. (<http://www.onmeda.de/krankheiten/leberzirrhose.html> 2008). Andere Ursachen für eine Leberzirrhose sind seltener. Dazu gehören Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, Antitrypsin-Mangel, Mukoviszidose, M. Wilson) immunbedingte Leberentzündungen (Autoimmunhepatitis, Primäre biliäre Zirrhose, Primär sklerosierende Cholangitis), Nebenwirkungen von Medikamenten und chronische Rechtsherzschwäche. Als weitere Ursachen werden unter anderem das Budd-Chiari-Syndrom und die Bilharziose genannt. ([http://www.internisten-im-netz.de/de\\_ursache-risikofaktoren\\_101.html-18k](http://www.internisten-im-netz.de/de_ursache-risikofaktoren_101.html-18k) 2008). In Deutschland werden ca. 50% der Leberzirrhosen durch Alkoholmissbrauch verursacht (<http://www.lebertransplantation.de/zirrhose.htm> 2001). Es besteht ein ansteigendes Risiko mit der Aufnahme von über 60-80 Gramm Alkohol/Tag für Männer und über 20 Gramm/Tag für Frauen (Day 2000). Ungefähr 15-20% der Alkoholiker entwickeln nach über 20-30 Jahren eine Leberzirrhose, obwohl die meisten starken Alkoholiker (mehr als 50 Gramm Alkohol/Tag) keine signifikante Lebererkrankung entwickeln (Levitsky und Mailliard 2004; Mandayam et al. 2004).

An zweiter Stelle sind Virushepatitiden zu nennen. 170 Millionen Menschen weltweit haben sich mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert (Mazen Jamal et al. 2005). Über 50% dieser Patienten entwickeln einen chronischen Verlauf (Afdhal 2004). Mehr als 20% der HCV-Patienten entwickeln innerhalb von 20-30 Jahren eine Leberzirrhose (Seeff 2002; Tong et al. 1995; Morgan et al. 2003).

### 1.1.4 Komplikationen der Leberzirrhose

Eine Komplikation ist die portale Hypertension durch den reduzierten Gesamtgefäßquerschnitt der Leber. Zur Druckentlastung des Pfortaderkreislaufes werden Kollaterale gebildet. Die Ausbildung der Kollateralen ist begleitet von einer verstärkten Splanchnikusvasodilatation, aufgrund einer hyperdynamischen Zirkulation, die zu einem Anstieg des portalen Venenzuflusses führt (Bosch und Garcia -Pagan 2000). Komplikationen der portalen Hypertension sind hauptsächlich gastrointestinale Blutung, Aszites, hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom, portopulmonale Hypertension und hepatopulmonales Syndrom (Klupp et al. 2005).

| <b>Komplikationen</b>            | <b>Häufigkeit (%)</b> |
|----------------------------------|-----------------------|
| Ösophagusvarizenblutung          | 30                    |
| Portosystemische Enzephalopathie | 20                    |
| Hepatozelluläres Karzinom        | 20                    |
| Hepatorenales Syndrom            | 18                    |

(nach Ramadori et al. 2004, S. 1299)

50% von Patienten mit kompensierter Leberzirrhose entwickeln Aszites über einen Zeitraum von 10 Jahren ([www.ikp.unibe.ch/lab2/ascites.html-7k-2009](http://www.ikp.unibe.ch/lab2/ascites.html-7k-2009)).

#### **1.1.4.1 Aszites**

Aszites ist die Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Der Wasseransammlung liegen vor allem Hypalbuminämie und eine portale Hypertension, z.B. durch Lebererkrankungen, Herz- und Nierenschwächen, Entzündungen und Tumorerkrankungen zugrunde (<http://www.onmeda.de/symptome/aszites.html> 2008). Aszites ist prädisponierend für die Entstehung von spontan bakterieller Peritonitis, verschiedenen Hernien und einem hepatorenenalen Syndrom (Wong 2006).

#### **1.1.4.2 Spontan bakterielle Peritonitis**

Als größtes Risiko für den Patienten mit portalem Aszites ist die mögliche Entwicklung einer spontan bakteriellen Peritonitis zu nennen, die in etwa 10-20% der Fälle auftritt und mit einer Mortalität von bis zu 50% einhergeht (Rimola et al. 2000). Leitsymptome sind Schmerzen und Fieber. Klinisch inapparente Verläufe sind aber nicht ungewöhnlich (Rimola et al. 2000). Bei Verdacht auf einen infizierten Aszites sollte Aszitesflüssigkeit in Blutkulturflaschen inokuliert werden. Um nicht wertvolle Zeit zu verlieren, wird die Zahl der Neutrophilen im Aszites bestimmt und bei über 250 Granulozyten/ $\mu$ l eine spontan bakterielle Peritonitis angenommen (Castellote et al. 2003).

#### **1.1.4.3 Hepatorenales Syndrom**

Das hepatorenale Syndrom ist definiert als die Entwicklung eines Nierenversagens bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberversagen ohne erkennbare renale Ursache (Wong 2006).



#### **1.1.4.4 Gastrointestinale Blutungen**

Bei portaler Hypertension über 12 mmHg kommt es zu einem Anstieg von Varizenblutungen, 30% der Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und bis zu 60% der Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung sind davon betroffen (Lata et al. 2003).

Die Behandlung einer akuten Varizenblutung beinhaltet eine Kombination aus pharmakologischer und endoskopischer Behandlung, welche normalerweise in über 90% der Fälle erfolgreich ist (Wong 2006).

#### **1.1.4.5 Hepatische Enzephalopathie**

Die hepatische Enzephalopathie ist eine metabolische, prinzipiell reversible Funktionsstörung des Gehirns als Folge von Lebererkrankungen. Eine wichtige Rolle spielt die Hyperammoniämie und damit ein erhöhter Ammoniakspiegel im Liquor. Als ursächlich wird eine Gliaschwellung angesehen, die durch Ammoniak hervorgerufen wird. Auslösende Faktoren sind Eiweißüberladung bei gastrointestinaler Blutung, Diuretika und Infektionen ([www.medioconsult.de/wiki/Hepatische-Enzephalopathie-27k-2009](http://www.medioconsult.de/wiki/Hepatische-Enzephalopathie-27k-2009)).

### 1.1.4.6 Das hepatozelluläre Karzinom

Die Leberzirrhose wird als Präkanzerose für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) angesehen (Bahr und Manns 1999). In der westlichen Welt gibt es ca. 1-3 HCC-Fälle, in Südafrika und Ostasien ca. 50-150 HCC-Fälle/Jahr pro 100000 Einwohner ([www.medioconsult.de/wiki/Hepatozelluläres\\_Karzinom-49k-2009](http://www.medioconsult.de/wiki/Hepatozelluläres_Karzinom-49k-2009)). In den USA lag zwischen 1976-1980 die Rate der Neuerkrankungen mit HCC bei 1,4 pro 100000; 1991- 1995 bei 2,4 pro 100000 (Hertl und Cosimi 2005). Das HCC entwickelt sich meist auf dem Boden einer Leberzirrhose, vor allem wenn sie durch eine Hepatitis-B - oder -C-Infektion verursacht wurde, durch chronischen Alkoholabusus oder eine Hämochromatose. Eine okkulte Hepatitis-B-Infektion (HBV) scheint das HCC-Risiko bei HCV-Infektionen zu erhöhen. Eine HBV-HCV-Koinfektion erhöht das HCC-Risiko in einer nichtzirrhotischen Leber ([www.mediconsult.de/wiki/Hepatozelluläres\\_Karzinom\\_-49k-2009](http://www.mediconsult.de/wiki/Hepatozelluläres_Karzinom_-49k-2009)). In Zentraleuropa entwickelt sich bei 1-3% aller Patienten mit einer Zirrhose auf dem Boden einer Hepatitis C pro Jahr ein HCC (<http://www.lebertransplantation.de/zirrhose.htm> 2001).

## 1.2. Die Child-Pugh-Klassifikation

Die Child-Pugh-Klassifikation ist ein Klassifikationssystem, das sich einfacher Kriterien bedient, um den Grad der Funktionseinschränkung der Leber bei Leberzirrhose abzuschätzen (Ghany und Hoofnagle 2003). Die Child-Pugh-Klassifikation wurde anfänglich dafür genutzt, eine Voraussage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPSS) machen zu können (Botero und Lucey 2003). Die Child-Pugh-Klassifikation ist zuverlässig hinsichtlich der Vorhersagefähigkeit der Überlebensrate für Leberzirrhosepatienten und erlaubt Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit der wesentlichen Komplikationen einer Zirrhose, beispielsweise gastrointestinale Blutungen oder spontane bakterielle Peritonitis.

Als Grundlage dienen die Quantifizierung der klinischen Manifestationen der Leberzirrhose und der Lebersyntheseleistung. Hierzu werden als Parameter das Serumbilirubin, das Serumalbumin, der Quickwert, das Vorhandensein und das Ausmaß von Aszites und der Grad einer Enzephalopathie herangezogen.

Die in die von Child-Turcotte erstellte Klassifikation einfließende Beurteilung des Ernährungszustandes wurde von Pugh et al. (1973) ersetzt durch den Gerinnungsstatus, gemessen in der Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) in Sekunden über der Norm. Heute wird der Quickwert (Prothrombinzeit) verwendet. Zusätzlich wurde die Beurteilung des Bilirubinspiegels bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose (PBC) und primär sklerosierender Cholangitis (PSC) gesondert aufgeführt (Pugh et al. 1973).

### 1.3. Die MELD-Score-Klassifikation

MELD steht für Model for End-Stage Liver Disease und ist eine statistisch hergeleitete Gleichung, die das Sterblichkeitsrisiko vor Transplantation vorhersagt (Edwards und Harper 2004).

Der MELD-Score wurde ursprünglich von Malinchoc und seinen Mitarbeitern in den Vereinigten Staaten hergeleitet (Malinchoc et al. 2000). Die MELD-Klassifikation war entwickelt worden, um die Überlebenschance nach TIPSS-Implantation vorherzusagen (Ferral et al 2004).

Das United Network for Organ Sharing (UNOS) schlug vor, dass eine modifizierte Version des MELD-Score-Modells als Prognoseindikator für die Zuweisung von Spenderorganen bei erwachsenen Zirrhosepatienten angewandt werden könnte.

Der anfängliche MELD-Score umfasste die 4 klinischen Parameter:

- Kreatinin im Serum
- Bilirubin
- INR
- zugrunde liegende Diagnose.

UNOS entschied, die zugrunde liegende Diagnose als Parameter aus der MELD-Score-Formel zu entfernen (Botero und Lucey 2003).

Der MELD-Score wird mit bestimmten Parametern berechnet und besteht aus drei Variablen, die sich auf die Leber- und Nierenfunktion beziehen (Wong 2006) und folgende Formel bilden:

$$\text{MELD} = 10 \times (0.957 \times \log e (\text{Serumkreatinin mg/dl}) + 0.378 \times \log e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 1.12 \times \log e (\text{INR}) + 0.643 \text{ (Edward und Harper 2004)}).$$

Das Serumkreatinin ist auf maximal 4.0 mg/dl für alle Patienten begrenzt. Bei Patienten, die 2x in der Woche eine Dialyse bekommen, ist das Serumkreatinin für den Zeitpunkt der neusten Labormessungen auf 4.0 mg/dl festgesetzt. Um einen negativen MELD-Wert zu vermeiden, werden Laborwerte unter 1.0 mit

1.0 angegeben. Bei der Absicht einer Zuteilung, wird der MELD- Score auf die nächste ganze Zahl gerundet und ist auf das Maximum 40 begrenzt (Edwards und Harper 2004).

Je höher der MELD-Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit, binnen 3 Monaten ohne Transplantation zu versterben.

## 1.4. Ein Einblick in die Lebertransplantation

Die Transplantation bei Lebererkrankungen ist seit vielen Jahren ein anerkanntes Therapieverfahren (Webb et al. 2006). Bereits 2006 wurden 1054 Lebertransplantationen allein in Deutschland durchgeführt (Büchler 2008). Übereinstimmend mit den Daten vom UNOS wurden 2004 mehr als 17000 Patienten für eine Lebertransplantation gelistet (Schemmer et al. 2005). Die Indikation für eine Lebertransplantation muss sorgfältig festgelegt werden (Klupp et al. 2005).

Beim Erwachsenen ist eine endgradige Zirrhose die häufigste Transplantationsindikation, wobei es sich zumeist um alkoholtoxische Leberzirrhosen, posthepatische Zirrhosen nach HBV (evtl. kombiniert mit einer Hepatitis-D-Infektion (HDV)) oder HCV, Leberzirrhosen bei Autoimmunhepatitis, PBC oder PSC handelt. Weiterhin kann eine Transplantation bei bestimmten Tumorerkrankungen wie beim HCC in einer zirrhotisch umgebauten Leber indiziert sein, die aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion nicht resektabel ist, sowie bei irresektablen Tumoren im Hepatikusgabelbereich (Klatskin-Tumoren). Voraussetzung ist ein klar lokal begrenztes Tumorwachstum ohne Nachweis für extrahepatische Metastasen (Neuhaus und Pfitzmann 2006). Bei weniger als 10% aller durchgeführten Lebertransplantationen ist die Ursache ein HCC (Hertl und Cosimi 2005). Alle Patienten mit Komplikationen der portalen Hypertension, wie Aszites, Varizenblutung oder hepatischer Enzephalopathie, sollten für eine Lebertransplantation evaluiert werden (Keeffe 2001). Das Fortschreiten der Primärerkrankung, die Evaluation von Komorbidität und die gesamtheitliche Prognose müssen bedacht werden (Klupp et al. 2005). Nach den Mazzaferro – Kriterien (Milano –Kriterien) kommen Patienten mit HCC und einem Tumorherd nicht größer als 5cm im Durchmesser oder bis maximal 3 Tumore, von denen der größte unter 3cm im Durchmesser aufweist, für eine Transplantation in Frage

([www.medunigraz.at/gastroenterologie/pdf/Lebertransplantation-Mueller.pdf](http://www.medunigraz.at/gastroenterologie/pdf/Lebertransplantation-Mueller.pdf)  
2007).

Weltweit wurde bei mehr als 20.000 Patienten seit 1963 eine Lebertransplantation durchgeführt und die Überlebensraten wurden mit über 85% nach 1 Jahr und 70% nach 5 Jahren angegeben (Schemmer et al. 2005). Lebermetastasen sind keine Indikation für eine Lebertransplantation, die Ausnahmen sind die Tumorerkrankungen, bei denen der Primärtumor ein neuroendokriner Tumor ist. In diesen Fällen kann eine Lebertransplantation das Langzeitüberleben verbessern, bei einigen Patienten kann sogar eine Heilung erreicht werden (Hertl und Cosimi 2005). Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die nicht chirurgisch oder mit Stent behandelt werden können, und solche Patienten mit eingeschränkter Linksherzfunktion, sollten nicht für eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden. Andere relative oder absolute Kontraindikationen sind Patienten mit massiver Gastroparese, besonders wenn sie mit autonomer diabetischer Neuropathie assoziiert ist und Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren, wie koronare Herzkrankheit, Fettsucht und Nierenversagen (Thuluvath 2005). Bei Patienten mit HCC und einem Tumor über 5cm Größe oder 2-3 Tumoren, von denen einer größer ist als 3cm, oder bei mehr als 4 Tumoren wird keine Lebertransplantation durchgeführt (Hertl und Cosimi 2005). Patienten mit alkoholtoxischer Genese sollten vor Lebertransplantation eine Alkoholabstinenz von mindestens 6 Monaten oder länger einhalten (Zhang et al. 2005).

Methode der Wahl ist die orthotope Lebertransplantation. Bei Lebendspende kann eine Leberteiltransplantation durchgeführt werden. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen kann eine Spenderleber für 2 Empfänger verwendet (Split-Leber-Transplantation) werden (Neuhaus und Pfitzmann 2006).

Es gibt eine steigende Diskrepanz zwischen der Anzahl der Leberzirrhosepatienten, die auf der Warteliste für eine Transplantation stehen, und der Anzahl der Leberspender (Botta et al. 2003). Heutzutage verstirbt jeder sechste Patient, während der Wartezeit auf eine Lebertransplantation. Jedes Jahr

kommen auf der Warteliste ungefähr 9000 neue Patienten hinzu, aber nur 5000 Spenderlebern von Toten sind für Transplantationen verfügbar (Schemmer et al. 2005). Ende 2003 warteten in Deutschland 1233 Patienten auf eine Lebertransplantation. 752 Transplantationen wurden 2002 durchgeführt (Neuhaus und Pfitzmann 2006). Der optimale Zeitpunkt, den Patienten auf die Warteliste zu setzen, sollte nicht versäumt werden, insbesondere in Hinsicht auf die steigende Wartezeit und perioperative Erkrankungen und Sterblichkeit nach Lebertransplantation bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz und hepatorenalem Syndrom (Gentilini et al. 2001; Gonwa et al. 1995).

Iwatsuki et al. vertraten im Jahr 1988 die Ansicht, dass sich die Lebertransplantation zu einem gut entwickelten ausgereiften chirurgischen Verfahren entwickelt habe. Es hat Weiterentwicklungen gegeben, die die Anzahl der Abstoßungen der Transplantate verringert und die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert haben. In vielen Zentren wurde von bis zu 85% Überlebenden nach Transplantation in der 1-Jahres-Phase berichtet (Seaberg et al. 1999). Zu den Weiterentwicklungen zählen die Konservierungslösung der University of Wisconsin (Belzer et al. 1990), eine steigende Auswahl an Immunsuppressiva (The US multicenter FK506 study group 1994) und die Überweisung der Patienten vor der Entwicklung von irreversiblen Komplikationen (Botero und Lucey 2003).

Diese Weiterentwicklungen führten zu einer Steigerung des Interesses und der Nachfrage für die Lebertransplantation. Aus diesem Grunde kommt es zu einem exponentiellen Anstieg auf den Transplantationswartelisten (Botero und Lucey 2003).



## **1.5. Zielsetzungen dieser Arbeit**

Ein Ziel dieser Untersuchung ist eine Aussage darüber treffen zu können, inwieweit die Aussagekraft der Child-Pugh-Klassifikation und der MELD-Score-Klassifikation vor Transplantation übereinstimmen. Weiterhin soll untersucht werden, ob der MELD-Score zur Schweregradeinteilung bei Leberpatienten und damit zur Abschätzung der Lebertransplantationsdringlichkeit geeignet ist.

Ausgehend von diesen aus dem klinischen Alltag gewonnenen Erkenntnissen sollen auch häufige Komplikationen und Todesursachen aufgezeigt werden.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1. Das Patientenkollektiv**

In der vorliegenden Untersuchung wurden retrospektiv 150 Patienten mit Leberzirrhose erfasst. Davon verstarben 60 Patienten vor Lebertransplantation. Es wurden Laborwerte sowie klinisch wichtige Parameter an bestimmten Zeitpunkten (bei Evaluation, innerhalb der letzten 48 Stunden vor Lebertransplantation und innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod) erhoben, der Child-Pugh und MELD-Score berechnet und miteinander verglichen. Die Transplantationen wurden im Zeitraum von 1994 bis 2007 in der Universitätsklinik Göttingen durchgeführt.

### **2.2. Methoden der Patienten- und Datenerfassung**

Die Erfassung der 249 transplantierten Patienten und der 84 verstorbenen Patienten erfolgte mit Hilfe der Lebertransplantationslisten der Universitätsklinik Göttingen, auf denen alle Patienten, deren Erkrankung, das Datum der Lebertransplantation und der eventuelle Todestag des Patienten registriert werden.

Das vorhandene Aktenmaterial der Leberpatienten wurde gesichtet. Aufgrund der unten genannten Ausschlusskriterien betrug die Anzahl der in die Untersuchung aufgenommenen Patienten 150. Die Daten dieser Patienten wurden in einem standardisierten Erhebungsbogen erfasst. Die tabellarischen Verläufe und Diagramme wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes MS-EXCEL erstellt.

### **2.3. Ein- und Ausschlusskriterien**

Als Haupteinschlusskriterien galten Lebererkrankungen, die zu einer Leberzirrhose geführt haben, sowie das Vorhandensein von Labordaten und klinischen Parametern zur Berechnung des Child-Pugh und des MELD-Scores zu den benötigten Zeitpunkten. Patienten, deren Transplantationsursache eine Zystenleber oder Lebermetastasen ohne Leberzirrhose war, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei Notfallpatienten, die akut transplantiert wurden, fehlten die notwendigen Laborwerte zur Verlaufsbeobachtung. Auch Patienten, deren weitere Behandlung in anderen Kliniken erfolgte, fielen aus der Arbeit heraus. Auf diese Weise reduzierte sich die Anzahl der untersuchten Patienten auf 150.

### **2.4. Aus den Patientenakten erhobene Daten**

Es wurden alle Patientenakten durchgesehen, die im Archiv der medizinischen Universitätsklinik Göttingen vom jeweiligen Patienten vorlagen bzw. noch verfügbar waren. Neben den Akten, die den aktuellen stationären Aufenthalt dokumentierten, wurde auch auf ältere Patientendaten zurückgegriffen. Teilweise konnten fehlende Informationen aus den abschließenden oder früheren Arztbriefen entnommen werden. Trotz intensiver Recherchen blieben einige Akten unvollständig. Neben Alter und Geschlecht wurden Lebererkrankungen und Zeitpunkt der Lebertransplantation sowie Komplikationen und der eventuelle Todestag ermittelt. Hinsichtlich der Child-Pugh- und MELD-Score-Einteilung waren folgende Daten von Interesse:

- Enzephalopathie- und Aszitesgrad
- Bilirubin-, Albumin-, Quick-, Kreatinin- und INR-Werte.

Klinische Untersuchungsunterlagen, computertomographische (CT-) und Ultraschallbefunde dienten der Beurteilung des Aszitesausmaßes. Sofern vorhanden, wurden die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung und der

Ammoniakspiegel im Blut zur Abschätzung einer eventuellen hepatischen Enzephalopathie herangezogen. Sofern nicht bereits in den Patientenakten eine Child-Gruppe definiert worden war, wurde dies anhand der vorliegenden Laborwerte und der in der folgenden Tabelle aufgeführten Parameter vorgenommen.

Tabelle 1: Die **CHILD-PUGH**-Klassifikation

| <b>Parameter/Punkte</b>           | <b>1 Punkt</b> | <b>2 Punkte</b> | <b>3 Punkte</b> |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Albumin i. S. (g/dl)              | > 3,5          | 2,8 – 3,5       | < 2,8           |
| Bilirubin i. S. (mg/dl)           | < 2,0          | 2,0 – 3,0       | > 3,0           |
| Bilirubin bei PBC und PSC (mg/dl) | < 4            | 4 – 10          | > 10            |
| Quick (%)                         | >70            | 40 – 70         | < 40            |
| Aszites (Sono)                    | 0              | leicht          | mittelgradig    |
| Enzephalopathie                   | 0              | I – II          | III – IV        |
| <b>Punktsumme nach Pugh</b>       | <b>5-6</b>     | <b>7-9</b>      | <b>10-15</b>    |
| <b>CHILD-Gruppe</b>               | <b>A</b>       | <b>B</b>        | <b>C</b>        |

(nach Klupp et al. 2005, S. 68)

Die Einteilung leichter Aszites erfolgte bei einer Flüssigkeitsmenge im Bereich zwischen 50 bis 500 ml. Ab 500 ml Flüssigkeit erfolgte die Zuteilung zu mittelgradigem Aszites. Die untere Nachweisgrenze im Ultraschall liegt bei 50 ml Aszites ([www.klinik.uni-muenchen.de/Medizinische-klinik-und-Poliklinik\\_II/downloads/klinikleitfaden/kapitel\\_11\\_ascites.pdf](http://www.klinik.uni-muenchen.de/Medizinische-klinik-und-Poliklinik_II/downloads/klinikleitfaden/kapitel_11_ascites.pdf)).

Die Einteilung der Enzephalopathie erfolgte beim Vorhandensein der Merkmale Geistesabwesenheit, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, Apathie, Ruhelosigkeit und/oder zeitliche Desorientiertheit in Grad I-II, bei Auftreten von Wahnvorstellungen, Aggression, Somnolenz, Stupor, zeitlicher und örtlicher Desorientiertheit und/oder Koma in Grad III-IV ([www.medioconsult.de/wiki/Hepatische-Enzephalopathie-27k-2009](http://www.medioconsult.de/wiki/Hepatische-Enzephalopathie-27k-2009)).

Die einzelnen Parameter werden mit Punkten bewertet.

5-6 Punkte der Child-Pugh-Klassifikation stellen das Stadium A dar im Sinne einer kompensierten Leberzirrhose, 7-9 Punkte reflektieren das Child-B-Stadium sowie 10-15 Punkte das Child-C-Stadium (Ghany und Hoofnagle 2003). Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei Child A bei 100%, bei Child B bei 85% und bei Child C bei 35% (Ghany und Hoofnagle 2003).

Der MELD-Score wurde mit Hilfe folgender Formel berechnet:

$$\text{MELD} = 10 \times (0,957 \times \log e (\text{Serumkreatinin mg/dl}) + 0,378 \times \log e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,12 \times \log e (\text{INR}) + 0,643)$$
 (Edward und Harper 2004). Zur übersichtlicheren Darstellung wurden die errechneten MELD-Punkte dann in Fünferschritten zusammengefasst. Die Bedeutung der MELD-Score-Punkte sind in Tabelle 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 2: Eckpunkte der MELD-Score -Äquivalente

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

(JUNG et al. 2008, S. 159)

Tabelle 3: MELD- Score- Klassifikation (Anaizi 2001, S.467)

| MELD- Score | Status | Beurteilung  |
|-------------|--------|--|
| <24         | 3      | - Zu früh für LTx  |
| 24-29       | 2b     | - Endstadium einer chronischen Lebererkrankung,<br>schwer erkrankt<br>- Keine Hospitalisierung notwendig               |
| >=30        | 2a     | - Endstadium einer chronischen Lebererkrankung,<br>schwer erkrankt<br>- Hospitalisierung auf Intensivstation notwendig |
|             | 1      | - Überleben unter 7 Tagen  |

Für die Zeiträume innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation, innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod, sowie bei Evaluation wurden tabellarische Übersichten und Diagramme erstellt. Aus ihnen können der Verlauf der Leberfunktion, Komplikationen, klinische Parameter und Child-Pugh- und MELD-Gruppenveränderungen abgelesen werden. Dies soll den Zusammenhang bewahren, um Verständnis und Deutung der präsentierten Zahlen und Beobachtungen während des Lesens zu erleichtern.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Epidemiologische Daten

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 150 Leberzirrhosepatienten. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 Jahren (jüngster Patient) und 79 Jahren (ältester Patient) mit einem Mittelwert von 56 Jahren. Die Gruppe bestand aus 46 Frauen (31%) und 104 Männern (69%).

Die folgenden Abbildungen Nr. 1 und 2 geben einen Überblick über die Altersstruktur und die Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs.

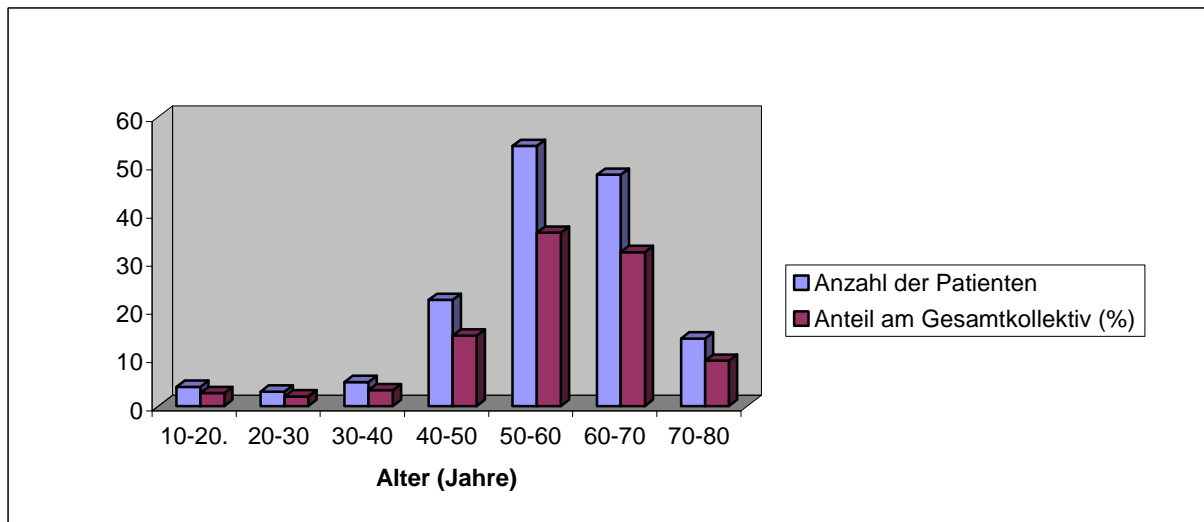


Abbildung 1 Altersstruktur des Gesamtkollektivs

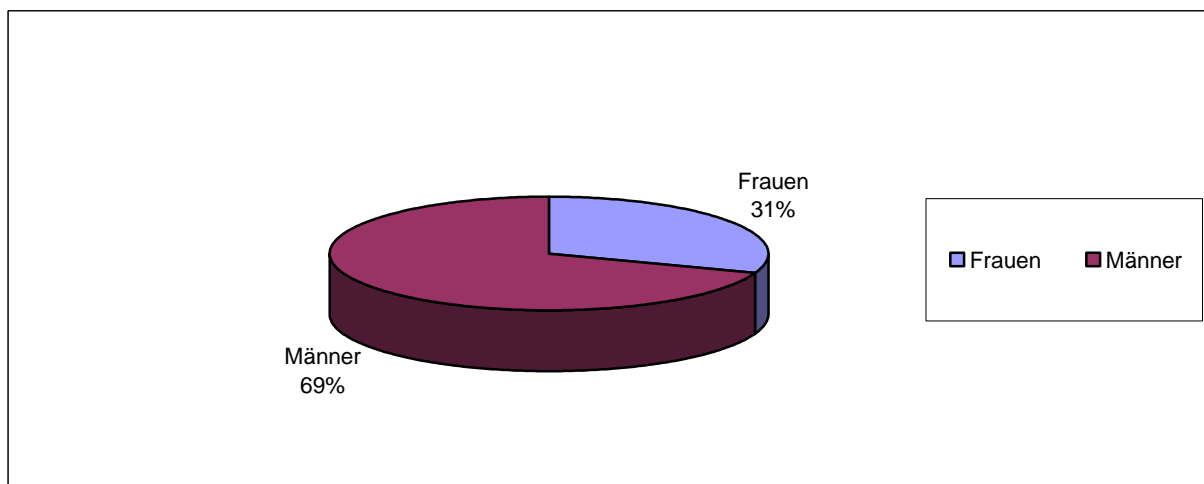


Abbildung 2 Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs



### 3.2. Ätiologie der Leberzirrhose

Die Leberzirrhoseätiologien im Gesamtkollektiv sind in Abbildung 3 dargestellt.

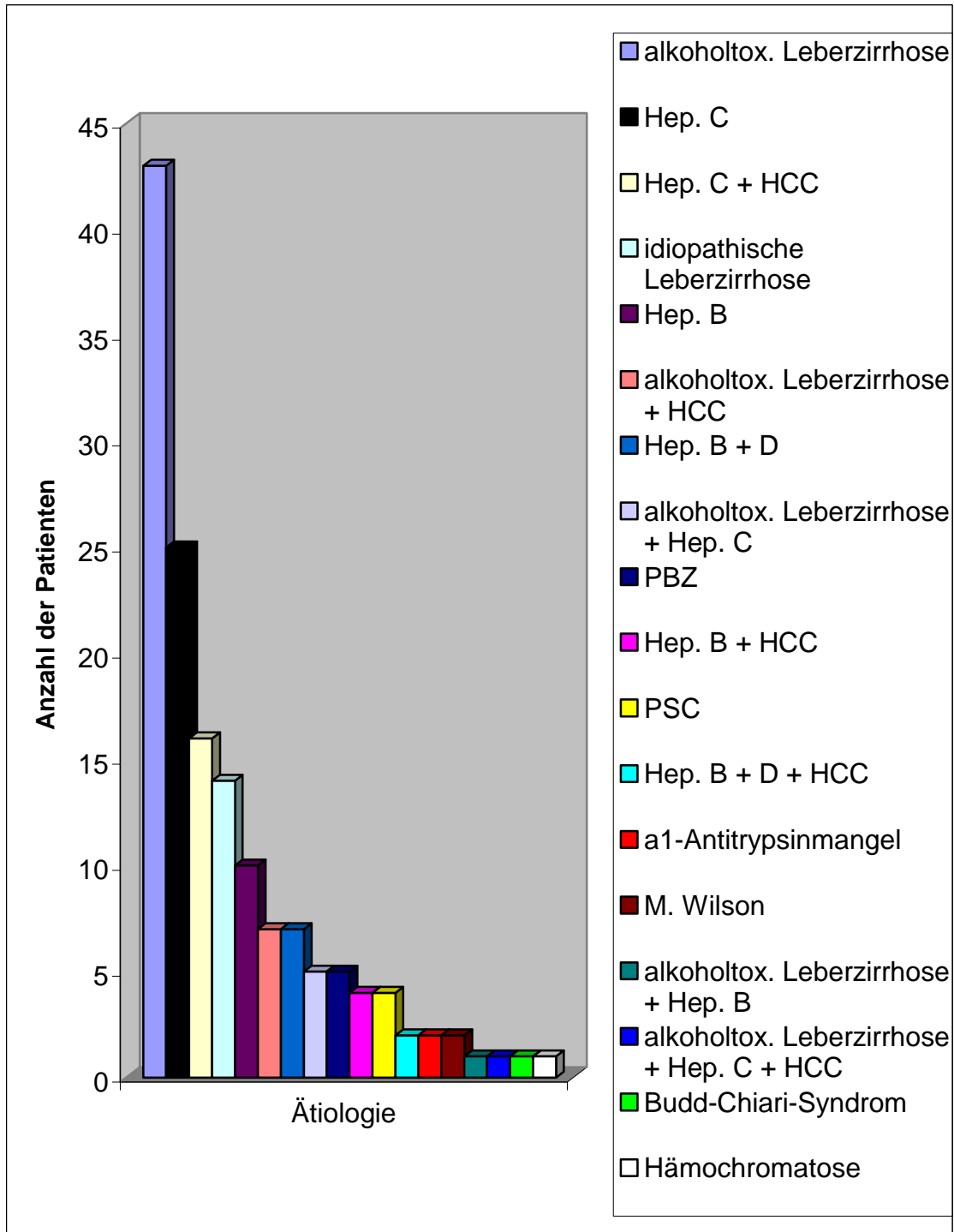


Abbildung 3 Ätiologie der Leberzirrhose im Gesamtkollektiv

### 3.3. Die Wartezeiten der transplantierten Patienten auf der Lebertransplantationsliste von 1994 bis 2007 in der Universitätsklinik Göttingen

Die Wartezeit der transplantierten Patienten lag in einem Bereich zwischen einem Monat (kürzeste Wartezeit) und 44 Monaten (längste Wartezeit) mit einem Gesamtmittelwert von 11,95 Monaten. Damit liegt die Wartezeit der Patienten im Gesamtmittelwert unterhalb der Wartezeit, die in der Literatur genannt wird. Die Wartezeit beträgt in Deutschland im Durchschnitt, je nach Blutgruppe, derzeit 12-18 Monate (Neuhaus und Pfitzmann 2006).

Die Wartezeiten der transplantierten Patienten von Evaluation bis zur Transplantation sind in der unten stehenden Abbildung aufgezeigt.

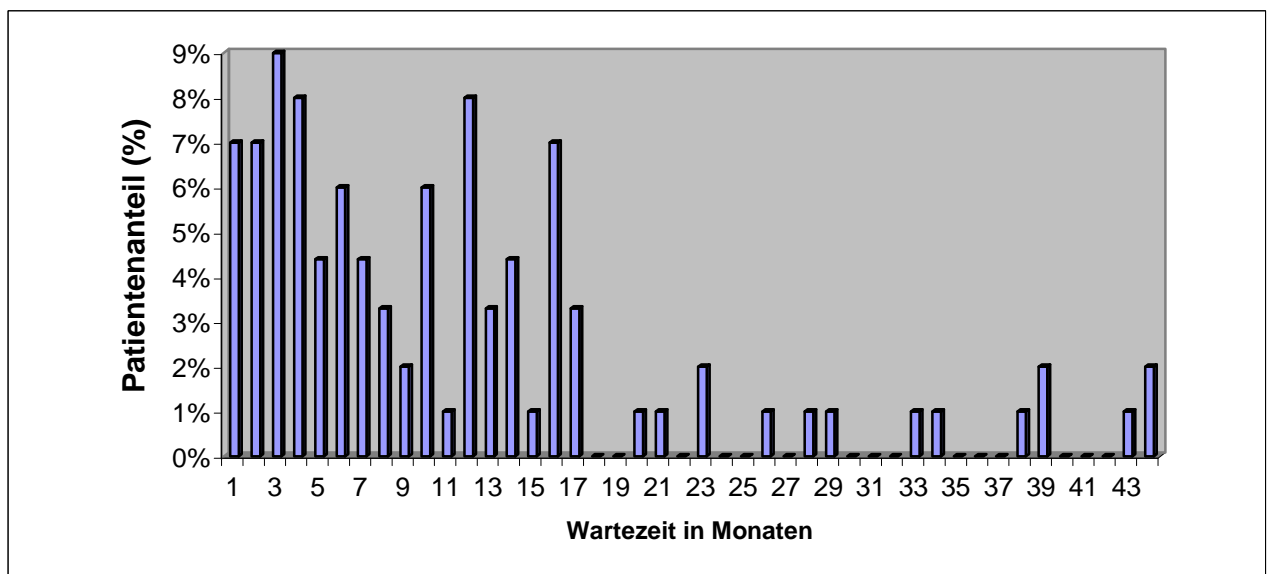


Abbildung 4: **Durchschnittliche Wartezeit der transplantierten Patienten  
auf der Lebertransplantationsliste**

### 3.4. Child-Pugh-Gruppierung vom Gesamtkollektiv

Es wurde die Gruppenzugehörigkeit der 150 Patienten bei Evaluation und innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation und die der 60 verstorbenen Patienten (innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod) betrachtet.

Festzustellen war, dass die Anzahl der Patienten in Child-Gruppe A von 22 (15%) bei Evaluation auf 0 innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod abfiel. Die Anzahl der Patienten in Child-Gruppe B fiel von 59 Patienten (39%) auf 2% ab, während die Anzahl der Patienten in der Child Gruppe C von 69 (46%) auf 98% (59 Patienten) anstieg. Die Anzahl der Patienten in den einzelnen Child-Gruppen innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation veränderte sich nur gering im Vergleich zu denen bei Evaluation (18% in Child-Gruppe A, 34% in Child-Gruppe B und 48% in Child-Gruppe C).

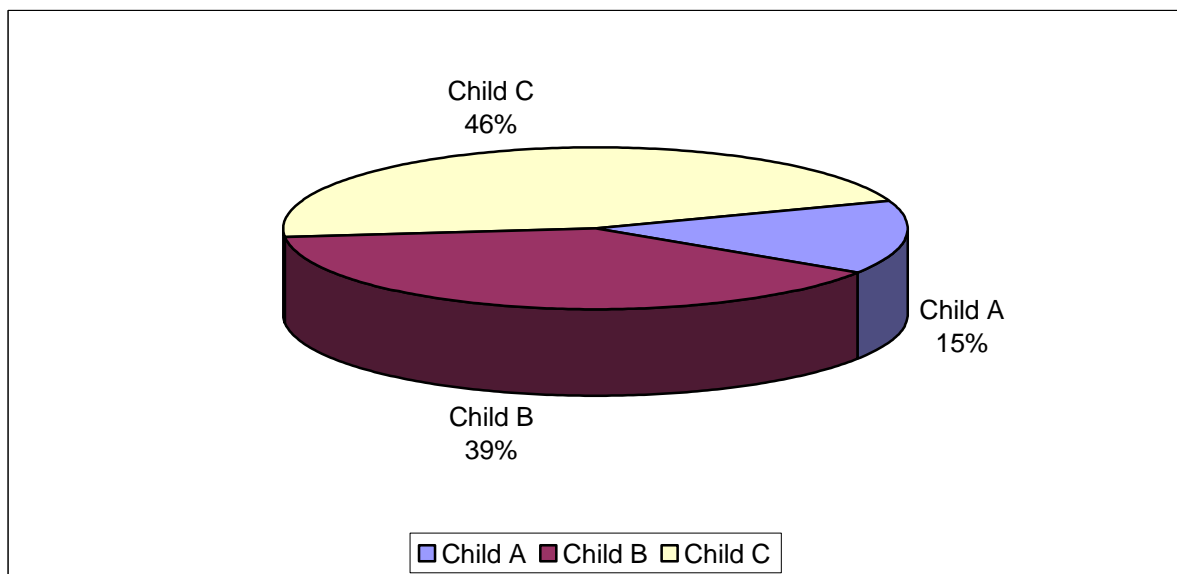


Abbildung 5: *Child-Pugh-Gruppen bei Evaluation (150 Pat.)*

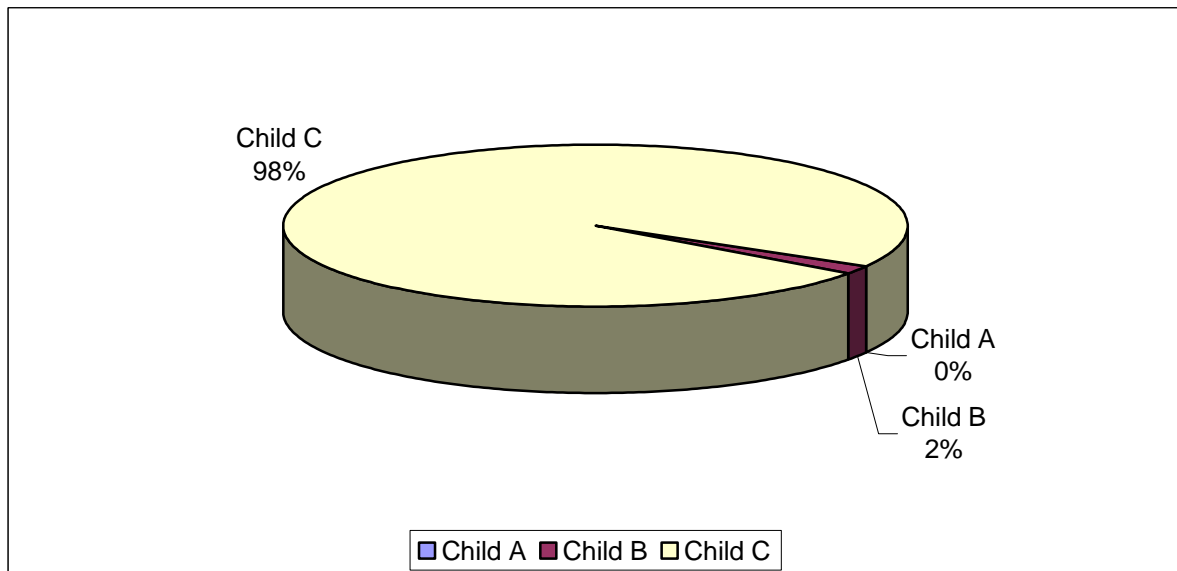


Abbildung 6: *Child-Pugh*-Gruppen innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod (60 Pat)

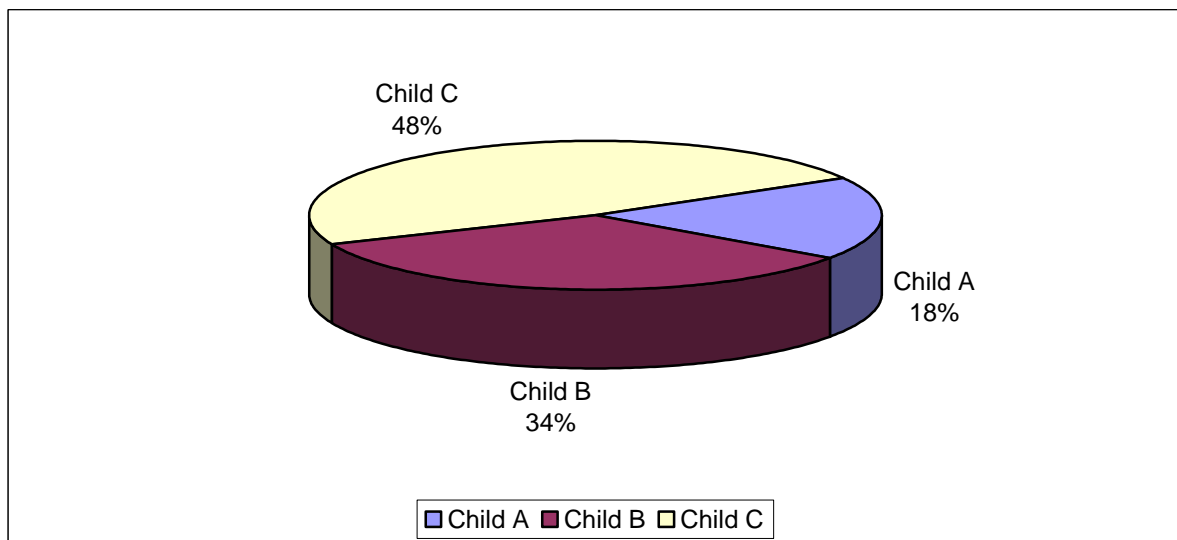


Abbildung 7: *Child-Pugh*-Gruppen innerhalb der letzten 48 Stunden vor LTx (90 Pat.)

### 3.5. MELD-Gruppierung vom Gesamtkollektiv

Es wurden die MELD-Score-Punkte der 150 Patienten bei Evaluation, innerhalb der letzten 48 Stunden vor Lebertransplantation und innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod betrachtet.

Festzustellen war, dass 43 Patienten (72%) der Verstorbenen und 87 Patienten (97%) der Transplantierten einen MELD-Wert von  $\leq 25$  hatten.

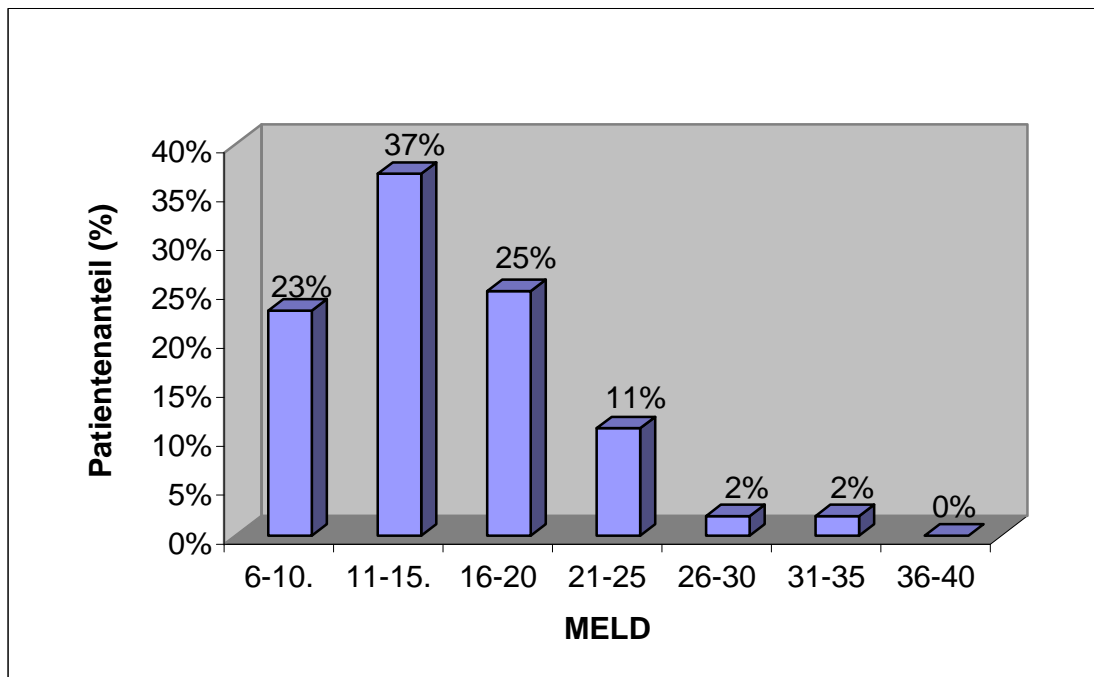


Abbildung 8: *MELD*-Punkte bei Evaluation (150 Pat.)

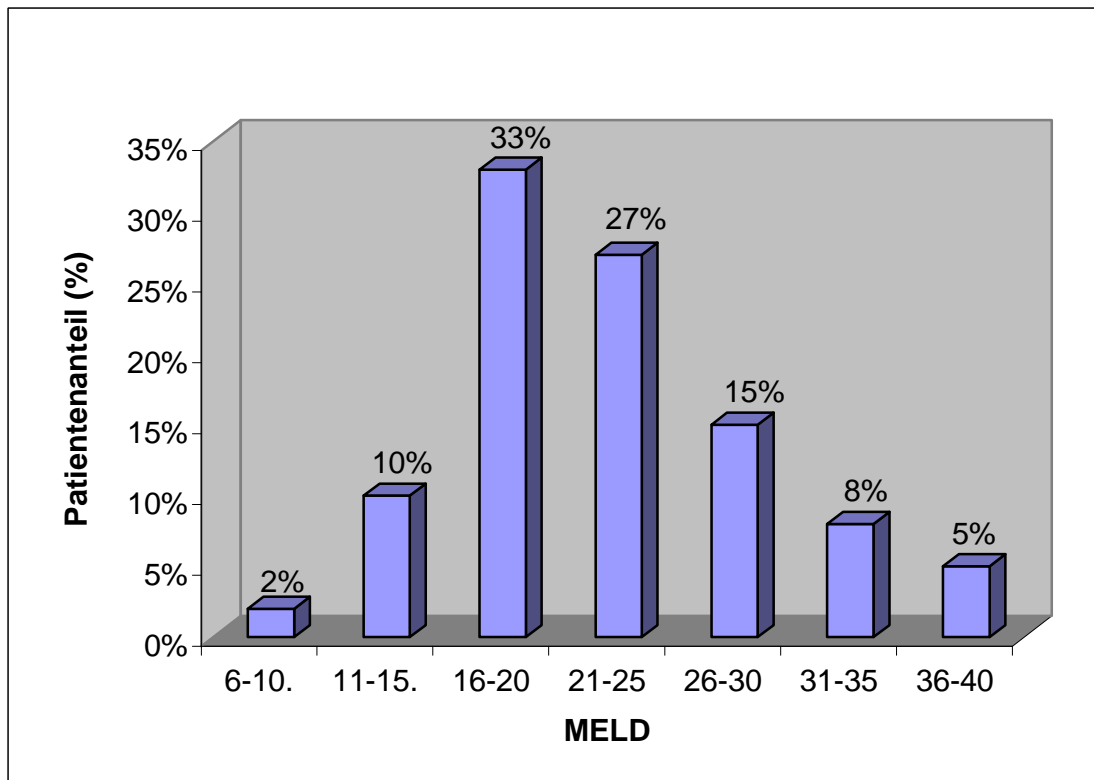


Abbildung 9: *MELD*-Punkte innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod  
(60Pat)

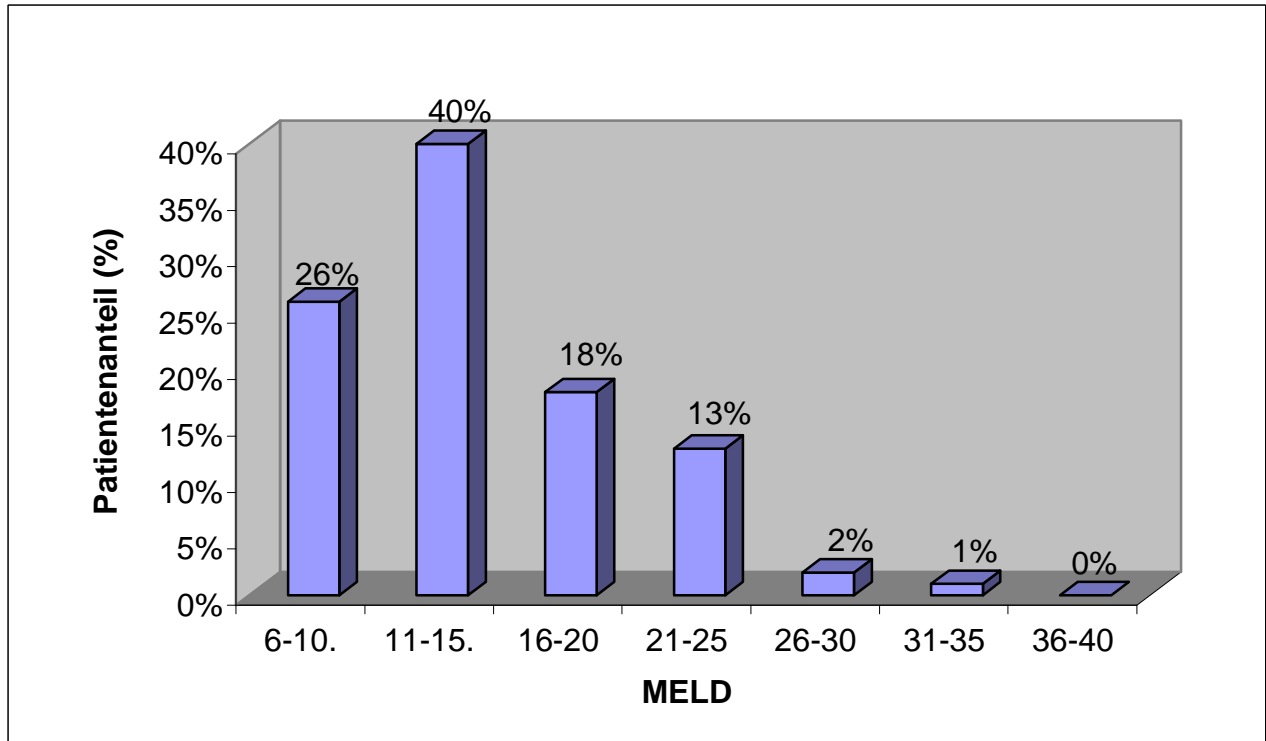


Abbildung 10: *MELD*-Punkte innerhalb der letzten 48 Stunden vor LTx  
(90Pat.)

### 3.6. Ätiologie der Evaluation der Child-A-Patienten

Die häufigsten Ursachen für eine Evaluation der 22 Patienten in Child-Gruppe A war ein hepatozelluläres Karzinom (41%). 4 Patienten (18%) hatten eine primär sklerosierende Cholangitis mit der Gefahr der Karzinomentstehung. Bei den übrigen Patienten wurde keine genaue Ursache für die Evaluation genannt. Die Ätiologien der Evaluation der Child-A-Patienten bzw. die Grunderkrankungen sind in der folgenden Grafik dargestellt.

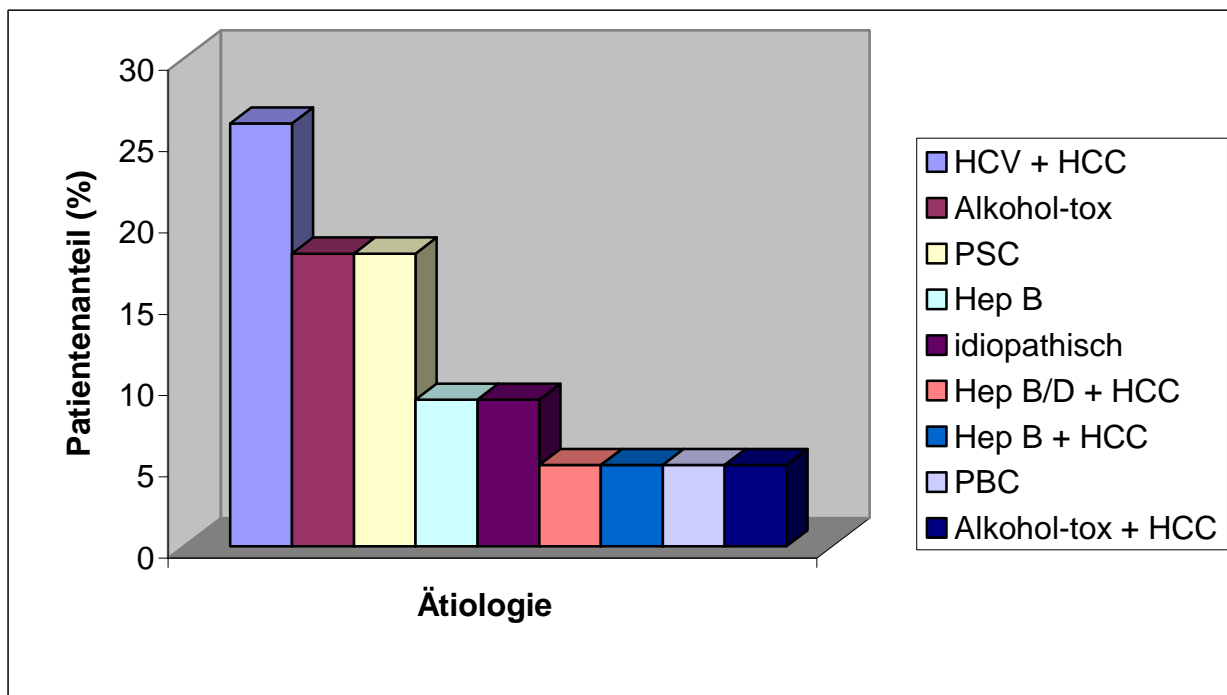


Abbildung 11: Ätiologie der Evaluation der Child-A-Patienten

### 3.7. Vorhandene Komplikationen

Um sich ein Bild von der Komplexität der Leberzirrhosemanifestationen zu machen, wurden die vorhandenen Komplikationen bei Evaluation, innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation und innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod, im Gesamtkollektiv betrachtet. Neben dem Aszitesausmaß wurde die Ausprägung der hepatischen Enzephalopathie erfasst (Tabelle 4 bis 6). In Abbildung 12 wurden weitere Komplikationen wie die Entwicklung eines HCC, das Auftreten von Ösophagusvarizenblutungen, gastrointestinale Blutungen, Bauchdeckenvarizenblutungen, Rezidivblutungen, der Grad der Ösophagusvarizen und eine Niereninsuffizienz erfasst.

Tabelle 4: **Vorhandene Komplikationen bei Evaluation (150 Pat.)**

| <b>Komplikationen</b>      | <b>Anzahl</b> | <b>Häufigkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv (%)</b> |
|----------------------------|---------------|---|
| Aszites                    |               |   |
| - keinen                   | 54            | 36  |
| - leicht                   | 46            | 31  |
| - massiv                   | 50            | 33  |
| Hepatische Enzephalopathie |               |   |
| - nein                     | 89            | 60  |
| - Grad I-II                | 41            | 27  |
| - Grad III-IV              | 20            | 13  |



**Tabelle 5: Vorhandene Komplikationen innerhalb von 48 Std. vor  
LTx (90Pat.)**

| <b>Komplikationen</b>      | <b>Anzahl</b> | <b>Häufigkeit bezogen auf das<br/>Gesamtkollektiv (%)</b> |
|----------------------------|---------------|---|
| Aszites                    |               |   |
| - keinen                   | 24            | 27  |
| - leicht                   | 34            | 38  |
| - massiv                   | 32            | 35  |
| Hepatische Enzephalopathie |               |   |
| - nein                     | 36            | 40  |
| - Grad I-II                | 38            | 42  |
| - Grad III-IV              | 16            | 18  |

**Tabelle 6: Vorhandene Komplikationen innerhalb von 48 Std. vor dem  
Tod 60 (Pat.)**

| <b>Komplikationen</b>      | <b>Anzahl</b> | <b>Häufigkeit bezogen auf das<br/>Gesamtkollektiv (%)</b> |
|----------------------------|---------------|---|
| Aszites                    |               |   |
| - keinen                   | 1             | 2   |
| - leicht                   | 15            | 25  |
| - massiv                   | 44            | 73  |
| Hepatische Enzephalopathie |               |   |
| - nein                     | 22            | 37  |
| - Grad I-II                | 20            | 33  |
| - Grad III-IV              | 18            | 30  |

Die Komplikationen bei den 90 transplantierten Patienten und den 60 verstorbenen Patienten sind in der Abbildung 12 dargestellt.

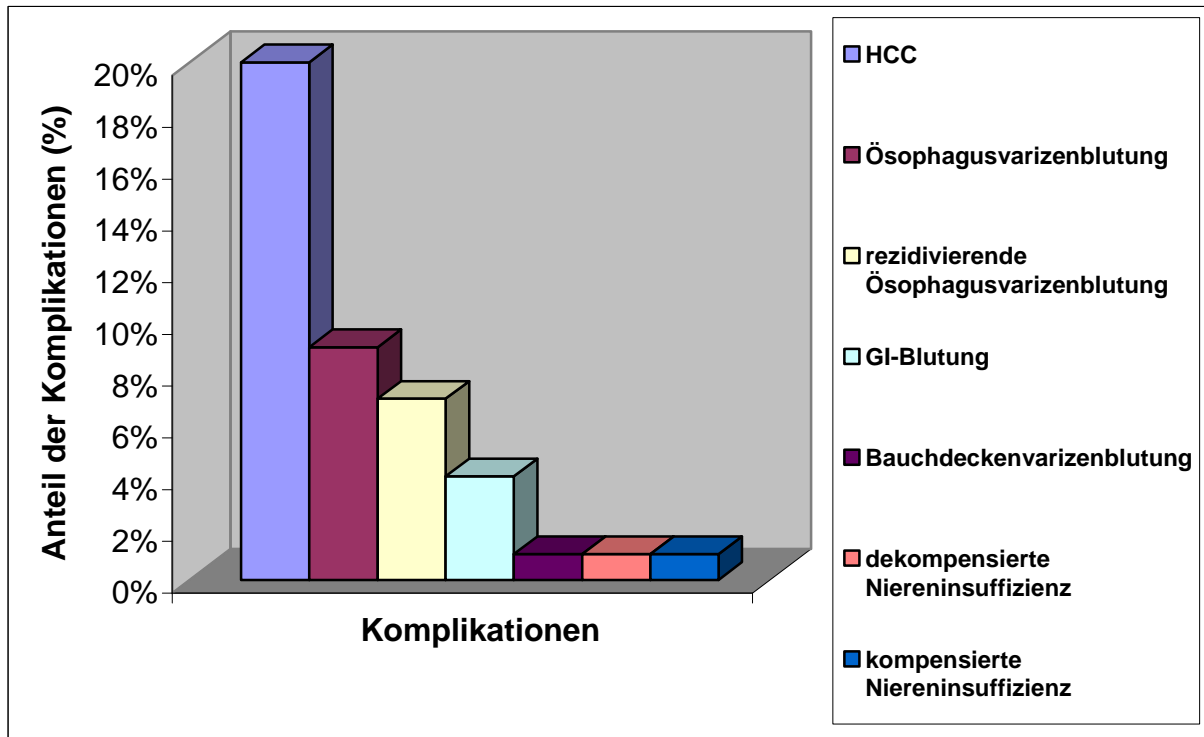


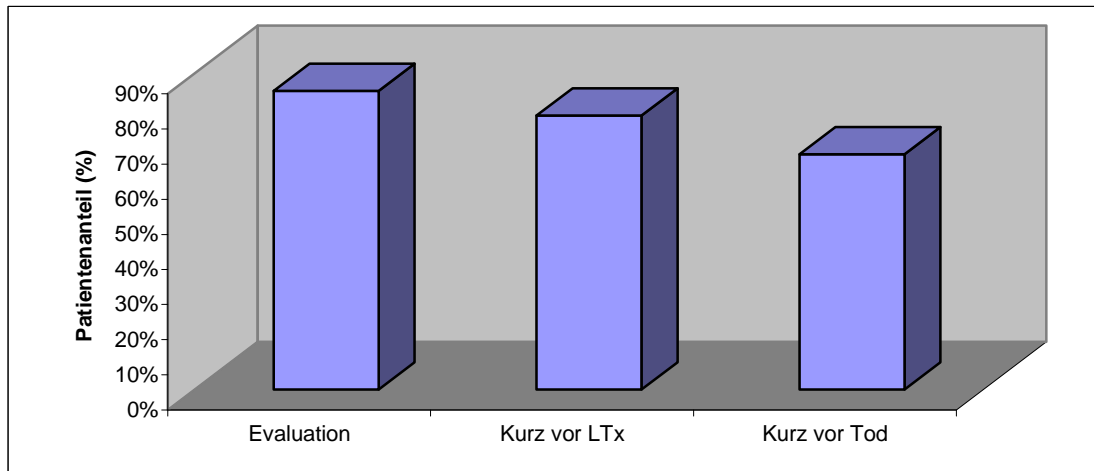
Abbildung 12: **Komplikationen bei den transplantierten und verstorbenen Patienten (150 Pat)**

### 3.8. Laborparameter vom Gesamtkollektiv, die zur Berechnung von Child und MELD benötigt wurden

Tabelle 7: Laborparameter vom Gesamtkollektiv

|                                     | Evaluation<br>(150 Pat.)    | Innerhalb<br>der letzten<br>48 h vor dem<br>Tod (60 Pat.) | Innerhalb der<br>letzten 48h<br>vor LTx (90<br>Pat.) |
|-------------------------------------|-----------------------------|---|--|
| Bilirubin <2<br>mg/dl               | 47 Pat.<br>(31%)            | 4 Pat. (7%)   | 41 Pat.<br>(46%)                                     |
|                                     | 2-3<br>35 Pat.<br>(23%)     | 5 Pat.<br>(8%)  | 13 Pat. (14%)  |
|                                     | >3<br>68 Pat.<br>(46%)      | 51 Pat.<br>(85%)  | 36 Pat. (40%)  |
| Albumin >3,5<br>g/dl                | 53 Pat.<br>(35%)            | 14 Pat. (23%)   | 46 Pat. (52%)  |
|                                     | 2,8-3,5<br>79 Pat.<br>(53%) | 35 Pat. (59%)   | 31 Pat. (34%)  |
|                                     | <2,8<br>18 Pat.<br>(12%)    | 11 Pat.<br>(18%)  | 13 Pat. (14%)  |
| Quick % >70                         | 51 Pat.<br>(34%)            | 8 Pat. (13%)  | 35 Pat.<br>(39%)                                     |
|                                     | 40-70<br>76 Pat.<br>(51%)   | 20 Pat.<br>(33%)  | 45 Pat. (50%)  |
|                                     | <40<br>23 Pat.<br>(15%)     | 32 Pat.<br>(54%)  | 10 Pat. (11%)  |
| Krea. mg/dl<br><1,1 (m)<br><0,9 (w) | 128 Pat.<br>(85%)           | 40 Pat. (67%)   | 70 Pat.<br><b>(87%)</b>                              |
| Krea. mg/dl<br>>1,1 (m)<br>>0,9 (w) | 22 Pat.<br>(15%)            | 20 Pat. (33%)   | 20 Pat.<br>(22%)                                     |
| INR <1,2                            | 39 Pat.<br>(26%)            | 4 Pat. (7%)   | 26 Pat.<br>(29%)                                     |
|                                     | 1,2-1,7<br>89 Pat.<br>(59%) | 23 Pat.<br>(38%)  | 55 Pat. (61%)  |
|                                     | >1,7<br>22 Pat.<br>(15%)    | 33 Pat.<br>(55%)  | 9 Pat.<br>(10%)                                      |

Der Patientenanteil mit Kreatininwerten im Normbereich wird in Abbildung 13 dargestellt.



**Abbildung 13: Prozentualer Patientenanteil mit Kreatininwerten im Normbereich (m 0,6- 1,1mg/dl; w 0,5- 0,9mg/dl)**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation bzw. vor dem Tod die Laborwerte verschlechterten. Es zeigt sich, dass die Kreatininwerte bei Evaluation zu 85%, innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation zu 78% und innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod zu 67% im Normbereich lagen. Die Bilirubinwerte lagen zu 31% bei Evaluation, zu 46% innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation und zu 7% innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod im Normbereich. Die Quick-Werte lagen bei Evaluation zu 34% im Normbereich, kurz vor Transplantation zu 39% und kurz vor dem Tod zu 13%. Die Albuminwerte lagen zu 35% bei Evaluation, zu 46% kurz vor Transplantation und zu 23% kurz vor dem Tod im Normbereich.

### 3.9. Mortalität vor Lebertransplantation

Von insgesamt 249 Patienten mit Leberzirrhose verstarben in der Universitätsklinik Göttingen im Zeitraum von 1994 bis 2007 84 Patienten vor Transplantation.. Der prozentuale Anteil der Todesursachen kann aus der Abbildung 14 entnommen werden:

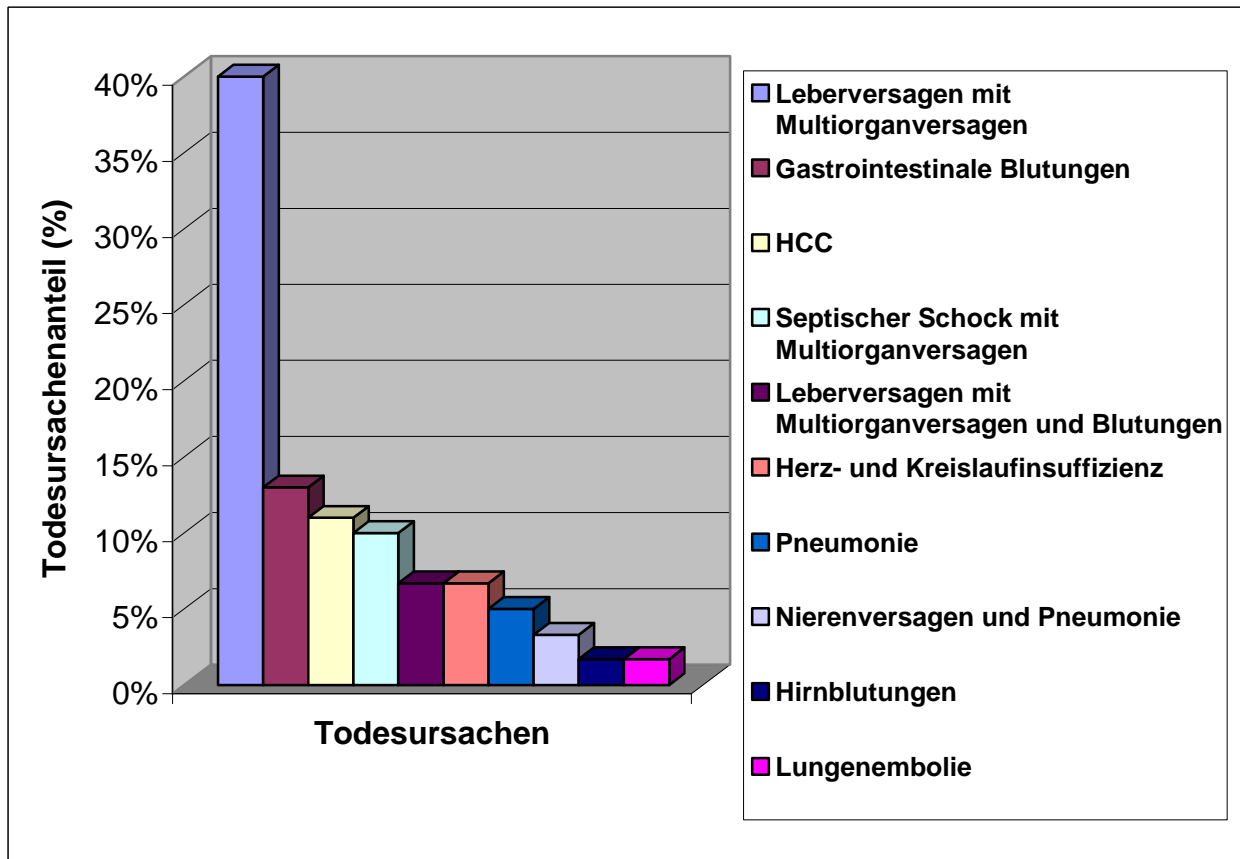


Abbildung 14: Todesursachen vor Lebertransplantation

Um Child-Pugh und MELD besser miteinander vergleichen zu können, wurden die Daten von Abbildung 5-10 in den zwei nachfolgenden Übersichtsabbildungen zusammengefasst.

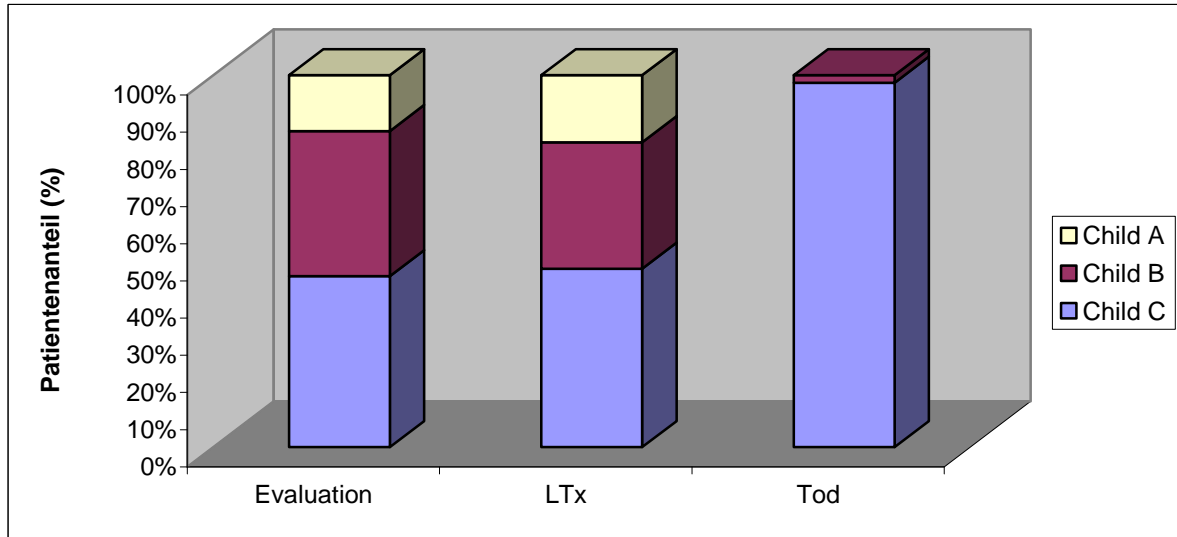


Abbildung 15: **Child-Gruppen-Übersicht**

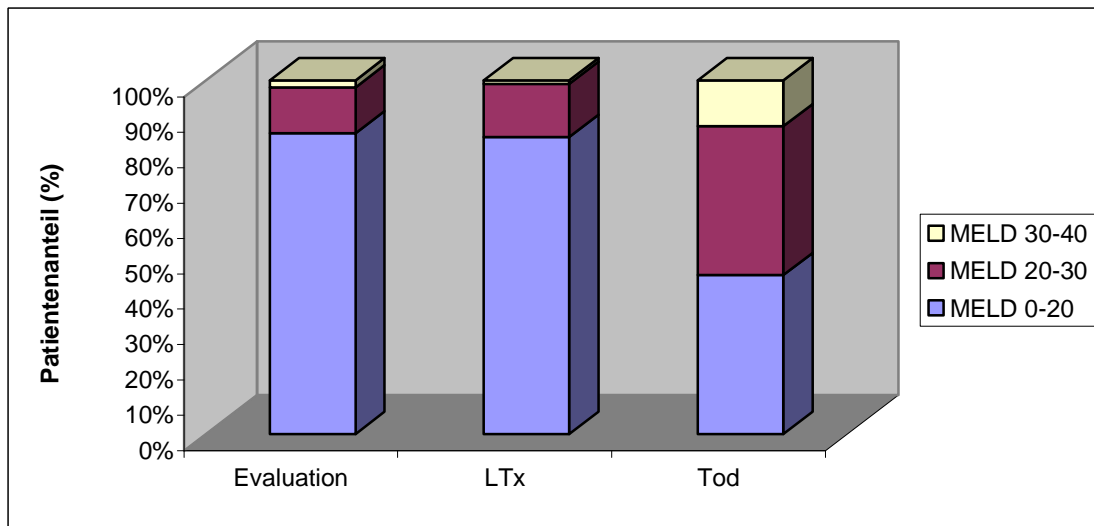


Abbildung 16: **MELD-Punkte-Übersicht**

## **4. Kasuistik: Ein Patient mit alkoholtoxischer Leberzirrhose**

Das Fallbeispiel betrifft einen verstorbenen Patienten mit langjährigem Alkoholabusus und daraus resultierender Leberzirrhose.

Ein Jahr vor dem Tod erbrachten die Laborwerte eine Zuteilung in die Child-Gruppe C und 16 Punkte mit der MELD-Score-Klassifikation. Im Dezember 2003 trat eine Ösophagusvarizenblutung auf, die mit einer Gummibandligatur erfolgreich therapiert werden konnte. Durch die gute medikamentöse Therapie verbesserte sich der Gesundheitszustand des Patienten und es wurde eine Zuteilung in die Child-Pugh-Gruppe B erreicht. Im Januar 2004 wurde aufgrund des Verdachts eines HCC im rechten Leberlappen eine Leberpunktion durchgeführt, die die Diagnose sicherte. Eine Glivec-Therapie wurde eingeleitet und da der tumoröse Prozess auf das Lebergewebe beschränkt war, erfolgte die Evaluierung für eine Lebertransplantation. Die Computertomographie mit Kontrastmittel (KM-CT) zeigte die Leberzirrhose, eine Splenomegalie, Aszites, das HCC im gesamten rechten Leberlappen und eine tumoröse Pfortaderinfiltration. Bei Evaluation wurde der Patient der Child-Pugh-Gruppe B zugeteilt. Mit dem MELD-Score wurden 14 Punkte berechnet.

Im März 2004 erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme bei Zunahme des Bauchumfanges und beginnender, spontan bakterieller Peritonitis. Nach Aszitespunktion erfolgte eine antibiotische Therapie. Nach Abklingen der Symptome konnte der Patient nach Hause entlassen werden.

Ende März 2004 kam es erneut zu einer gastrointestinalen Blutung mit Teerstühlen und einem Hämoglobinabfall auf 6,7 g/dl. Es erfolgten Erythrozytenkonzentrat- und Fresh-Frozen-Plasmatransfusionen. In der Gastro- und Koloskopie war keine Blutungsquelle sichtbar. Auf der Überwachungsstation kam es zu einer Rezidivblutung. Die Ursache war eine Ösophagusvarize. Nach Sklerosierung und der Behandlung mittels

Senkstakensonde trat eine erneute Blutung auf, die zum Tode führte. Bei der Errechnung des Child-Pugh-Wertes, wurde der Patient bis zwei Tage vor dem Tod der Child-Gruppe B, einen Tag vor dem Tod der Child-Gruppe C zugeteilt. Die Kreatininwerte waren bis kurz vor dem Tod nur geringfügig verschlechtert. Mit dem MELD-Score wurden 1 Tag vor dem Tod 20 Punkte berechnet.

**Tabelle 8: Patientendaten vor dem Tod**

|                         | 03/03  | 12/03 | 01/04<br>(Evaluation) | 28/03/04 | 29/03/04<br>(1 Tag vor dem Tod) |
|-------------------------|--------|-------|-----------------------|----------|---------------------------------|
| Quick (%)               | 62     | 80    | 76                    | 83       | 66                              |
| INR                     | 1,3    | 1,1   | 1,2                   | 1,1      | 1,3                             |
| Kreatinin (mg/dl)       | 1,2    | 1,0   | 1,0                   | 1,5      | 2,1                             |
| Albumin (g/dl)          | 2,8    | 2,7   | 3,2                   | 3,4      | 3,4                             |
| Bilirubin (mg/dl)       | 3,9    | 1,0   | 3,9                   | 2,4      | 2,5                             |
| hep.<br>Enzephalopathie | Nein   | Nein  | Nein                  | nein     | Nein                            |
| Aszites                 | Massiv | Kein  | Etwas                 | massiv   | massiv                          |
| Child-Pugh              | 11P.=C | 7P.=B | 9P.=B                 | 9P.=B    | 10P.=C                          |
| MELD-Score              | 16P.   | 7P.   | 14P.                  | 15P.     | 20P.                            |

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die gute medikamentöse Behandlung des Patienten mit Aquaphor, Dociton, Aldactone und Pantozol sowie durch die Behandlung der Komplikationen (Aszitespunktion mit Humanalbumingabe und Erythrozytenkonzentrat- und Fresh-Frozen-Plasmatransfusionen bei Blutungen) eine Verbesserung des



Gesundheitszustandes des Patienten erreicht werden konnte. Die Kreatininwerte blieben bis kurz vor dem Tod im Normbereich bzw. waren nur leicht verschlechtert. Die Child-Pugh-Klassifikation ergab anfangs eine Zuteilung in die Child-Gruppe C und dann, bis einen Tag vor dem Tod, Child-Gruppe B. Die mit dem MELD-Score berechneten Punkte spiegelten insgesamt kaum eine Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten wider.

## 5. DISKUSSION

### 5.1. Ein kritischer Blick auf die Methode

An dieser Stelle sollen methodische Probleme benannt werden, die sich bei der Erfassung und späteren Bewertung der Daten ergaben.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurde vorhandenes Aktenmaterial verwendet. Ein Problem stellte die Unvollständigkeit der Patientenakten dar. Laborparameter oder anamnestische Angaben fehlten teilweise zu den benötigten Zeitpunkten, so dass diese Patienten nicht mit in die Studie aufgenommen werden konnten. Das Patientenkollektiv mit 150 Patienten resultierte daraus, dass in vielen Fällen zuwenig verwertbares Aktenmaterial vorhanden oder auffindbar war, so dass Patienten aus der Betrachtung ausgeschlossen werden mussten. Die Prävalenz der Leberzirrhose liegt in der Gesamtbevölkerung bei 9,5% (Gerok et al. 1995). Nach langjährigem Krankheitsverlauf besteht bei fast allen Patienten als Ultima ratio nur noch die Lebertransplantation. Demnach würde man in einem Patientengut einer Universitätsklinik innerhalb von 11 Jahren noch häufiger transplantierte Leberzirrhosepatienten erwarten. Dazu kam, dass nicht alle Transplantationen wegen einer Leberzirrhose erfolgten. Darüber hinaus wechselten einige Patienten die Klinik, so dass sich die untersuchte Patientenzahl auf 150 beschränkte.

Für die Interpretation der in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse bedeutet dies, dass Zahlenangaben, welche epidemiologische Daten oder die Häufigkeit bestimmter klinischer Phänomene betreffen, auf diesem Hintergrund nicht als absolut, sondern als Richtungswert gesehen werden sollten.

Die retrospektive Untersuchung hat jedoch auch viele Vorzüge. Zum einen ist es mit ihrer Hilfe möglich, verschiedene Patientendaten über längere Zeiträume zu beobachten und zu bewerten, zum anderen besitzt sie einen großen

Realitätsbezug, da Patientendaten bzw. Krankheitsverläufe beobachtet und ausgewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, mit Hilfe der retrospektiven Arbeit, zwei Klassifikationen an bestimmten festgesetzten Zeitpunkten effektiv berechnet und miteinander verglichen werden konnten. Darüber hinaus ist es möglich die Parameter, die zur Berechnung der Klassifikationen nötig sind, einzeln in ihrem Verlauf zu betrachten und dadurch ihre Beeinflussungsstärke innerhalb der Klassifikation zu erkennen. Therapieergebnisse lassen sich anhand der einzelnen Patientendaten genauso gut feststellen wie häufig auftretende Komplikationen, jedoch kann die Studie nicht zur Beurteilung von absoluten Zahlen dienen.

## **5.2. Epidemiologie**

Es wird angenommen, dass die Leberzirrhose eine Erkrankung ist, die vorwiegend ältere Menschen betrifft. Neben den zugrunde liegenden Noxen und Auslösern spielt der Zeitfaktor eine wichtige Rolle. Die Leberzirrhose steht in der Altersgruppe der 45-64-Jährigen an 5. Stelle der Todesursachen, im Bundesdurchschnitt, unabhängig vom Alter, an 9. Stelle (Gerok et al. 1995).

Einige Studien berichten, dass nur 5% der Leberzirrhosepatienten jünger als 35 Jahre alt sind (Saunders et al. 1981). Von den Leberzirrhosepatienten, die 2002 in Deutschland verstarben waren 57% jünger als 65 und knapp 20% jünger als 50 Jahre. Im Jahr 2002 beträgt die Zahl der an chronischer Leberkrankheit und Zirrhose in der Bundesrepublik Gestorbenen 18341, davon waren 12180 Männer und 6161 Frauen (Marten-Mittag 2004).

In anderen Publikationen wird die Tendenz beschrieben, dass Leberzirrhosepatienten im Mittel 10 Jahre jünger sind als es noch in den 60er Jahren der Fall war. Dabei nehmen Patienten mittleren Alters weiterhin den größten Anteil ein (Gerok et al. 1995).

Auch im untersuchten Patientenkollektiv war der Großteil der Patienten im mittleren und fortgeschrittenen Lebensalter (siehe Abbildung 1, Seite 20). 22 Patienten (14,6%) lagen im Alter zwischen 40-50 Jahren, 54 Patienten (36%) zwischen 50-60 Jahren und 48 Patienten (32%) zwischen 60-70 Jahren. Der Altersmittelwert im Gesamtkollektiv lag bei 56 Jahren. Diese Ergebnisse sind mit denen in der Literatur übereinstimmend. Wie Abbildung 1 zeigt, entspricht auch der Anteil der jungen Patienten (<40 J.) im Gesamtkollektiv den in der Literatur genannten Zahlen. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung lässt sich sagen, dass in der hier betrachteten Patientengruppe mehr Männer (69%) als Frauen (31%) betroffen waren (siehe Abbildung 2). Das Geschlechtsverhältnis beträgt 2:1. In älteren Publikationen wird das Geschlechtsverhältnis mit etwa 3:1 zu Gunsten der Männer angegeben. In jüngerer Zeit konnte eine Verschiebung in Richtung eines höheren Anteils von Frauen unter den Leberzirrhosepatienten registriert werden. Dies kann in dieser Untersuchung bestätigt werden. Die Lebererkrankungen stehen als Todesursache in Deutschland an 4.häufigster Stelle ([www.madeasy.de/4/leberzi.htm-119k-](http://www.madeasy.de/4/leberzi.htm-119k-)). Allerdings wird in aktuelleren Veröffentlichungen die Morbidität und Mortalität für Männer immer noch etwa doppelt so hoch angegeben wie für Frauen (Gerok et al. 1995).

### **5.3. Ätiologie der Leberzirrhose**

In den westlichen Industrieländern ist der Alkoholabusus die häufigste Ursache der Leberzirrhose (Schölmerich und Holstege 1990). Von drei Leberzirrhosen sind im Durchschnitt zwei alkoholbedingt (Gerok 1996). Vermutet wird, dass für mehr als die Hälfte aller Fälle in Europa chronischer und meist langjähriger Alkoholmissbrauch der Grund ist (Maier 1995). Auch in den Vereinigten Staaten bleibt die alkohol-induzierte Lebererkrankung eine der häufigsten Ursachen für Lebererkrankungen und ist ein Hauptgrund für die Morbidität und Sterblichkeit (Mann et al. 2003, Mandayam et al. 2004).

Auch in dieser Arbeit bilden Leberzirrhosen alkoholtoxischer Genese (50 Pat.) und posthepatische Leberzirrhosen (64 Pat.) die überwiegende Mehrheit im Gesamtkollektiv. Bei sieben Patienten liegt eine Kombination aus alkoholtoxischer und posthepatischer Genese vor.

Die Anzahl alkoholtoxischer Leberzirrhosen liegt somit im Bereich der in der Literatur genannten Zahlen, wo ihr Anteil, je nach Autor, zwischen 33 % und 63% angegeben wird (Thaler 1983, Hütteroth 1989). In neueren Veröffentlichungen wird von einer weiter steigenden Anzahl alkoholtoxischer Leberzirrhosen berichtet, bei Rückgang der posthepatischen Zirrhosen (Salerno et al. 1993). In verschiedenen konsekutiven Serien lag der Anteil von Alkoholzirrhosen bei Patienten in Westeuropa zwischen 50 – 80% (Fleig 2004) oder es wurde angegeben, dass als Ursachen von Leberzirrhose chronischer Alkoholkonsum mit 40-60% und virale Hepatitiden mit 25-30% im Vordergrund stehen würden (Marten-Mittag 2004).

Diese Veränderungen zeigen auf der einen Seite den Fortschritt in der Prävention und in der Therapie viraler Hepatitiden, auf der anderen Seite leider den Anstieg der Alkoholkrankheit in Deutschland (Gerok et al. 1995).

In dieser Studie lag der Anteil der posthepatischen Zirrhose bei 43% und damit höher als in den Literaturangaben, der mit einer Gesamthäufigkeit von 24-31% beschrieben wird (Hütteroth 1989, Maier 1995).

Kongenitale Stoffwechselerkrankungen wie M.Wilson oder die Hämochromatose zeigen sich typischerweise im jüngeren Lebensalter und können dann zu juvenilen Leberzirrhosen führen (Riede et al. 1989).

In dieser Untersuchung sind nur zwei Patienten mit M.Wilson und ein Patient mit Hämochromatose vertreten. Die primär biliäre Zirrhose und die primär sklerosierende Cholangitis, die meist im mittleren Lebensalter auftreten, betrafen 5 bzw. 4 Patienten.

## 5.4. Komplikationen und Mortalität bei Leberzirrhosepatienten

In der Literatur werden viele mögliche Komplikationen der Leberzirrhose genannt. Die häufigsten und schwer wiegendsten Komplikationen neben Aszites sind die spontan bakterielle Peritonitis und die Ösophagusvarizenblutungen.

So hatten 64% der Patienten bei Evaluation Aszites, 73% kurz vor Lebertransplantation (innerhalb der letzten 48 Stunden vor Lebertransplantation) und 98% der verstorbenen Patienten innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod. Die Angaben liegen damit höher als die in der Literatur genannten. Demnach würden 50% aller Patienten innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnosestellung einer Zirrhose Aszites entwickeln. Dies ist ein prognostisch schlechtes Zeichen, nur 50% der Patienten überleben die nächsten zwei Jahre (Preuss 2001, D`Amico et al. 1986).

Bei dem Gesamtkollektiv traten bei 16% Ösophagusvarizenblutungen auf, die auch Rezidivblutungen mit einschließen, zusätzlich traten bei 4% nicht näher bezeichnete gastrointestinale Blutungen auf. Der Patientenanteil liegt niedriger als in der Literatur (30%- 60%; Lata et al. 2003) beschrieben. Ein Grund dafür könnte die gute medikamentöse Einstellung der Patienten sein. Die Letalität nach Auftreten der ersten Blutung beträgt 30% (Preuss 2001). Ohne Rezidivprophylaxe bekommen zwei Drittel der Patienten im ersten Jahr eine Rezidivblutung (Preuss 2001). In anderer Literatur (Gerok 2000) liegen die Angaben einer Rezidivblutung in den ersten 6 Monaten nach der Erstblutung bei 50%, nach einem Jahr bei 75% und innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Erstblutung beinahe bei 100%. Bei einer Kombinationstherapie mit  $\beta$ -Blockern und endoskopischer Bandligatur wird die Rezidivblutung mit 14% angegeben (Pena et al. 2005). Allerdings ist zu beachten, dass Varizenblutungen, die an anderen Zeitpunkten als an den genannten aufgetreten sind, in dieser Studie nicht mit berücksichtigt wurden.

Von 150 Patienten erkrankten 20% an einem hepatozellulären Karzinom. Nach Preuss (2001) treten bei ca. 5% der Leberzirrhosepatienten pro Jahr ein

hepatozelluläres Karzinom auf. Damit liegt die Anzahl der Leberzellkarzinome in dieser Studie niedriger. Es könnte damit erklärt werden, dass die Wartezeit bis zur Transplantation relativ kurz war (85% der Patienten hatten eine Wartezeit von einem Monat bis 17 Monaten), um ein HCC zu entwickeln.

Die Anzahl der Todesfälle bei Leberzirrhosepatienten liegen in Deutschland bei ca. 30 Todesfällen pro 100000 Einwohner pro Jahr (Preuss 2001). Im Jahr 2002 starben in der Bundesrepublik Deutschland 18341 Menschen an Leberzirrhose (einschließlich anderer chronischer Lebererkrankungen). 59% davon waren alkoholabhängige Lebererkrankungen. Der Anteil der Leberzirrhose an der Gesamtmortalität betrug 2002 ca. 2,2% (Marten-Mittag 2004). In dem Universitätsklinikum Göttingen verstarben von 249 gelisteten Patienten mit Leberzirrhose innerhalb von 11 Jahren insgesamt 84 Patienten vor Transplantation. Die häufigste Todesursache war das Leberversagen mit Multiorganversagen (47%). Insgesamt verstarben 15% an Blutungen, davon 13% an gastrointestinalen Blutungen und 2% an Hirnblutungen.

11 % der Patienten verstarben am Leberzellkarzinom und 10% an einem septischen Schock mit Multiorganversagen. Bei 8% der Patienten war die Todesursache eine Pneumonie, wobei 3% der Patienten zusätzlich ein Nierenversagen aufwiesen, bei 7% war die Todesursache eine Herz-Kreislaufinsuffizienz und bei 2% eine Lungenembolie.

## **5.5. Ein kurzer Einblick in die Geschichte des MELD-Score**

Im Idealfall soll eine Lebertransplantation an dem Patienten mit der größten Sterbewahrscheinlichkeit ohne eine Operation und eine verbesserte Überlebenschance und Lebensqualität danach durchgeführt werden. Zur Zeit identifizieren die Systeme nicht die Patienten, die aus dem Verfahren den größten Nutzen ziehen würden. Nach dem früheren System war die Wartezeit das Hauptkriterium für die Leberzuweisung.

Die Patienten mit einer nur kurzen Wartezeit wurden dadurch benachteiligt. 1998 wurden neue Richtlinien empfohlen, die die Betonung auf die Wartezeit aufgeben sollten. Die am schwersten erkrankten Patienten sollten an erster Stelle stehen. Deshalb gab es eine Akzentverschiebung des Auswahlprozesses der Patienten, die eine Lebertransplantation bekamen (Kamath und Ray Kim 2003).

Ursprünglich war der MELD-Score entwickelt worden für Patienten, die TIPSS bekommen (Angermayr et al. 2003 und Botta et al. 2003). Es wurde dann geringfügig verändert, um das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose vorherzusagen. MELD wird berechnet aus Bilirubin, INR und Kreatinin, um die 3-Monatsüberlebensrate vorherzusagen (Angermayr et al. 2003).

1999 schlug UNOS vor, die Child-Pugh-Klassifikation als die Grundlage für die Festlegung der Dringlichkeit für Leberzuteilung zu ersetzen (Botero und Lucey 2003).

Im Februar 2002 wurde für die Organzuteilung die MELD-Score-Klassifikation von UNOS festgelegt. Das Modell wurde aber noch nie unter einer Gruppe von Patienten, die eine Lebertransplantation erwarteten, bestätigt. Auch war es noch unklar, ob die Variablen des MELD-Score (Prothrombinzeit, ausgedrückt als INR, Kreatinin und Bilirubin) auch auf die Patienten, die eine Lebertransplantation erwarteten, anwendbar waren.



Außerdem war es noch unbekannt, ob ein bestimmter MELD-Score-Wert als Trennpunkt benutzt werden könnte, um eine nutzlose Transplantation zu vermeiden.

Im Lauf der Untersuchung studierten Merion et al. den Nutzen der MELD-Score-Klassifikation als Methode, um die Sterbewahrscheinlichkeit der Patienten, die eine Lebertransplantation erwarteten, einzuschätzen. Sie verglichen auch die MELD- und die Child-Pugh-Klassifikation und folgerten daraus, dass der MELD-Score eine bessere Methode sei, als die Child-Pugh-Klassifikation (Kamath 2003).

## **5.6. Die Aussagefähigkeit und die Grenzen des MELD-Score**

Desai et al. (2004) und Onaca et al. (2003) vertraten die Ansicht, dass der MELD-Score eine gute Methode für die Voraussage der Sterbewahrscheinlichkeit für Patienten mit chronischer Lebererkrankung vor Transplantation sei. MELD ist gut geeignet für die Voraussage von kurz- und mittelfristigem Überleben vor Transplantation und der MELD-Score könnte genutzt werden zur Einstufung der Dringlichkeit von Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten (Botero und Lucey 2003). Sheth et al. schränkten 2002 die Sterbewahrscheinlichkeitsvoraussage des MELD-Score bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose auf 30 Tage ein.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass der MELD-Score und die Child-Pugh-Klassifikation vor Lebertransplantation nicht miteinander vergleichbar waren und dass der MELD-Score nicht gut geeignet war zur Schweregradeinteilung bei Leberpatienten und zur Abschätzung der Transplantationsdringlichkeit. Von den verstorbenen Patienten hatten kurz vor dem Tod 45% der Patienten einen MELD-Wert von unter 20 Punkten (und damit eine 3-Monats-Mortalität zwischen 1-11%), 42% lagen zwischen 20-30 Punkten (3-Monats-Mortalität zwischen 11-49%) und nur 13% lagen über 30 Punkten (3-Monats-Mortalität zwischen 49-98%). Von den 60 verstorbenen Patienten wurden also nur 13%

kurz vor Tod durch den MELD-Score richtig eingeschätzt. Während mit Child-Pugh 98% der Patienten richtig beurteilt wurden. Auch im Verlauf (Krankheitsschweregrad der Patienten bei Evaluation, innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation und vor dem Tod) zeigt der MELD-Score nur geringe Schwankungen der Krankheitsschwere an. In anderen Studien wurde bestätigt, dass der MELD-Score keine gerechte Organzuteilung bei Lebertransplantationen garantiert (Schaffer et al. 2003). Eine Ursache dafür könnte sein, dass der MELD-Score schwerwiegende Komplikationen wie Aszites und hepatische Enzephalopathie, die Ausdruck einer Leberverschlechterung sind, im Gegensatz zum Child-Pugh, nicht mitberücksichtigt. Auch in anderen Studien wurde kritisiert, dass Komplikationen, wie z.B. das Auftreten von Aszites bei der MELD-Score-Klassifikation, nicht mitberücksichtigt werden. Aszites ist eine häufige Komplikation der Leberzirrhose und ein Hinweis für eine schlechte Prognose (Gerok 1996). In einer Studie wurden die prognostischen Faktoren, die mit der Sterbewahrscheinlichkeit in der 30-Tage-Phase assoziiert wurden, untersucht. Eine bedeutende Assoziation wurde über den Bilirubin- und INR-Wert und die Anwesenheit von Aszites oder Enzephalopathie bemerkt. Ein Bilirubinwert über 8 mg/dl und die Anwesenheit von Aszites bedeuten eine erhöhte Todesgefahr. Treten beide Faktoren auf, erhöht sich die Todesgefahr in der 30-Tages-Phase weiter (Sheth et al. 2002). Auch Heuman et al. stellten 2004 fest, dass persistierender Aszites und niedriges Serumnatrium Zirrhosepatienten mit hohem Sterblichkeitsrisiko trotz niedrigem MELD-Score identifiziert und, dass die Vorhersagegenauigkeit der Sterblichkeit mit MELD bei Patienten mit refraktärem Aszites unbefriedigend sei, aber auch bei Patienten ohne Aszites sei die Vorhersagegenauigkeit der Sterblichkeit von MELD unklar (D'Amico 2005). Auch Heuman et al. forderten 2004, dass bessere Vorhersageparameter benötigt würden, um Patienten mit Leberzirrhose und niedrigem MELD-Score zu identifizieren, die für eine deutliche klinische Verschlechterung gefährdet seien. Unter anderem zählt er persistierenden oder refraktären Aszites sowie Hyponatriämie auf, die wichtige Vorboten sein

könnten für hepatorenales Versagen und damit für ein höheres Sterberisiko, trotz niedrigen MELD-Score-Werten (Desai et al. 2004).

Bei Sheth et al. (2002) wurden die einzelnen Komponenten des MELD-Score beschrieben als individuelle Vorhersagewerte der Sterblichkeit bei alkoholtoxischer Hepatitis. Auch dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Es kann eher vermutet werden, dass Kreatinin als Wert zur Schweregradeinteilung einer Leberzirrhose nicht gut geeignet ist. Sogar innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tode lagen die Kreatininwerte zu 67% im Normbereich. Die Ursache könnte eine gute medikamentöse Einstellung der Patienten hinsichtlich der Nierenfunktion sein. Patienten mit schlechter Leberfunktion, aber guter Nierenfunktion, werden so durch den MELD-Score fälschlicherweise prognostisch günstiger bewertet.

Freeman und Freeman (2004) geben als mögliche Hypothese an, dass der MELD-Score bei 15-20% der Patienten mit chronischer Lebererkrankung nicht genau das Sterberisiko vorhersagt. In anderer Literatur wird sogar erklärt, dass MELD nicht übereinstimme mit anerkannten Gesichtspunkten anderer Laboratorien oder klinischen Befunden, die die Prognose beeinflussen könnten, außer bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom oder hepatorenalem Syndrom. Die möglichen Grenzen des MELD wurden sogar von vielen seiner stärksten Befürworter anerkannt, die bestätigten, dass die Ergänzung von anderen Parametern die Genauigkeit von diesem Risikomodell verbessern könnte (Heuman et al. 2004). Desai et al. (2004) und Onaca et al. (2003) vertraten die Ansicht, dass der MELD-Score eine genaue Methode für die Voraussage der Sterbewahrscheinlichkeit für Patienten mit chronischer Lebererkrankung vor Lebertransplantation sei. MELD ist gut geeignet für die Voraussage von kurz- und mittelfristigem Überleben vor Lebertransplantation und der MELD-Score könnte genutzt werden zur Einstufung der Dringlichkeit von Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten (Botero und Lucey 2003). Sheth et al. schränkten 2002 die Sterbewahrscheinlichkeitsvoraussagekraft des MELD-Score bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose auf 30

Tage ein. Weiterhin wurden in verschiedenen Studien die einzelnen Komponenten des MELD-Score beschrieben als individuelle Vorhersagewerte der Sterblichkeit bei alkoholtoxischer Hepatitis. Mit dem MELD-Score kann man relativ genau vorhersagen, wie groß die Sterblichkeitsrate in den nächsten 30 Tagen bei Alkoholhepatitispatienten ist (Sheth et al. 2002).

Bei Hepatitis C-Patienten mit hohen MELD-Score-Werten war das Überleben nach Lebertransplantation geringer (Onaca et al. 2003). Der MELD-Score wurde vorgestellt, um das Sterberisiko vorherzusagen und um die Erkrankungsschwere bei Patienten mit Leberzirrhose zu beurteilen, um die Organverteilungsprioritäten zu ermitteln (Botta et al. 2003). Bei Patienten mit hohen MELD-Score-Werten war die Überlebenschance nach Lebertransplantation niedriger als bei Patienten mit niedrigen Werten.

Andere Studien zeigten in ihren Ergebnissen eine Unterteilung der MELD-Gruppe A. Trennpunkte wurden z.B. gesetzt bei den MELD-Score-Werten 9, 10, 11, 15 und 18. Bei einem MELD-Score  $< 15$  sind mehr Patienten nach 2 Jahren nach Lebertransplantation zirrrosefrei, als bei einem MELD-Score zwischen 15-24 bzw.  $> 24$  (Onaca et al. 2003). Bei einem MELD-Score  $> 11$  oder Aszites und erhöhtes Bilirubin ist eine schnelle spezielle Behandlung des Patienten mit alkoholtoxischer Hepatitis nötig (Sheth et al 2002). Wiesner et al. zeigten in ihrer Untersuchung 2003, dass ein MELD-Score  $< 9$  mit einer Sterblichkeit von 1,9% bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die auf der Lebertransplantationsliste standen, ein MELD-Score  $> 40$  mit einer Sterblichkeit von 71,3% einherging. Eine Sterblichkeitsvorhersage für 3 Monate im Voraus war damit möglich. Ein MELD-Score  $> 10$  bedeutet eine schlechte Überlebenschance. Wenn man einen Trennpunkt des MELD-Score  $> 11$  benutzte, lagen die Empfindlichkeit und die Spezifität des MELD-Score als eine Voraussage der Sterbewahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen bei 86 und 82%. Mit einem MELD-Score  $> 11$  könnte noch exakter die alkoholtoxischen Hepatitispatienten mit der größten kurzfristigen Todesgefahr identifiziert werden (Sheth 2002). Auch Wiesner et al. erwähnten 2001 die Fähigkeit des

MELD-Score, die 3-Monatssterblichkeit vorherzusagen, jedoch wurde auch in dieser Studie die MELD-Score-Gruppe A unterteilt. So hatten Patienten 3 Monate nach der Aufnahme auf die Transplantationsliste mit einem MELD-Score  $> 18$  eine Sterblichkeit von 29%, Patienten mit einem MELD-Score  $< 18$  eine Sterblichkeit von 6%.

In einer anderen Studie wurde bemerkt, dass ein MELD-Score  $> 18$  mit mehr Tagen im Krankenhaus nach einer Lebertransplantation assoziiert ist, als bei einem MELD-Score  $< 18$  (Hayashi et al. 2003). Interessant war auch die Beobachtung von Merion et al. (2003): Wenn ein Patient einen MELD-Score-Wert von 25 hatte und damit stabil über einen Monat blieb (MELD-Änderung=0), war die Sterbewahrscheinlichkeit geringer als bei einem Patienten mit einem MELD-Score-Wert, der innerhalb eines Monats auf 25 anstieg (pos. MELD-Änderung).

Die Sterbewahrscheinlichkeit eines Patienten mit einer stabilen MELD-Score-Wert war größer, als die eines Patienten mit einem sich über 30 Tage verringernden MELD-Score-Wert (neg. MELD-Änderung). Der MELD-Score-Wert verändert sich durch Prothrombin, Bilirubin und Kreatinin. Eine Zunahme des MELD-Score-Wertes deutet auf eine schwerer werdende Lebererkrankung hin. Das Serumkreatinin könnte bei einer zu starken Gabe von Diuretika ansteigen. Bilirubin und Kreatinin könnten wegen Sepsis ansteigen. Prothrombin könnte verlängert sein bei Patienten, die auf der Intensivstation ohne orale Ernährung und mit einer systemischen Behandlung von Antibiotika sind (durch Vitamin K-Mangel). Deshalb könnte der MELD-Score-Wert erhöht sein durch Faktoren, die keinen direkten Zusammenhang mit der Verschlechterung der Lebererkrankung hätten. Bevor man Schlussfolgerungen zieht, sollte man die Ursachen einer Verschlechterung oder Verbesserung der MELD-Score-Werte beachten. Zum Beispiel könnte eine schnelle Steigerung des MELD-Score-Wertes durch eine spontan bakterielle Peritonitis mit einem resultierenden Leber-Nieren-Syndrom hervorgerufen werden.

Ein Rückgang des MELD-Score-Wertes könnte die Ursache haben in reversiblen Faktoren, die korrigiert wurden. Merion et al. (2003) vermuteten, dass die MELD-Wert-Änderung mitbeachtet werden muss, wenn man die Zuteilung von Organen bei Patienten mit gleichen MELD-Score-Werten auf der Warteliste vornimmt.

Wenn man das Beispiel der 3 Patienten mit dem MELD-Score-Wert von 25 nimmt, hat der Patient die größte Todesgefahr mit der pos. MELD-Score-Veränderung. Deshalb sollte dieser Patient eine größere Priorität als die anderen beiden Patienten haben.

An zweiter Stelle steht der Patient mit dem stabilen MELD-Score-Wert. An dritter Stelle sollte der Patient mit der negativen MELD-Wert-Veränderung stehen (= kleinste Sterbewahrscheinlichkeit). Jedoch zeigt in dieser Arbeit der MELD-Score nur eine geringe Schwankung bzw. Zunahme der Punkte, sogar bei den verstorbenen Patienten innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod, so dass angenommen werden kann, dass mit dem MELD-Score eine Leberfunktionsverschlechterung nicht exakt genug berechnet werden kann.

Als die MELD-Score-Klassifikation ursprünglich entwickelt wurde, stammten die Zählungen von hämodynamisch- stabilen Patienten. Besondere Mühe wurde verwendet, um sicher zu sein, dass jeder reversible Faktor korrigiert war.

Patienten mit einer intrinsischen Nierenerkrankung oder einem HCC wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Bei Patienten mit einer Sepsis wurden die Zählungen nur nach Entzündungsfreiheit und wenn Prothrombin, Bilirubin und Kreatinin eine Woche stabil war, dokumentiert.

Deshalb können die MELD-Score-Werte nicht so exakt sein bei Zirrhosepatienten mit einer intrinsischen Nierenerkrankung, bei Dehydratation, bei Sepsis oder HCC.

Es wäre ungewöhnlich, wenn sich der MELD-Score-Wert ohne reversible Faktoren verbessern würde.

In der Untersuchung von Merion et al. (2003) könnte der Anstieg des MELD-Wertes die Folge eines Multiorganversagens (=Anzeichen für den bevorstehenden Tod) sein.

Wenn man sicher sein könnte, dass die reversiblen Faktoren ausgeschlossen sind und dass die Steigerung des MELD-Wertes kein Anzeichen für den bevorstehenden Tod ist, könnte man die MELD-Wert-Änderung als Unterscheidungskriterium zwischen Patienten mit identischem MELD-Score-Wert benutzen.

Andernfalls, wenn die positive MELD-Wert-Änderung mit einer Sepsis verbunden ist, bekämen vielleicht solche Patienten ein schlechtes Ergebnis nach Lebertransplantation.

Obwohl die MELD-Score-Klassifikation ursprünglich für TIPSS-Patienten entwickelt wurde, bestätigten die laufenden Untersuchungen, dass INR, Bilirubin und Kreatinin die wichtigsten Parameter für die Überlebenschance der Patienten auf der Warteliste sind.

Vor den Einträgen des MELD-Score-Wertes müssen die reversiblen Faktoren korrigiert werden. Die Untersuchung lässt vermuten, dass ein schnell steigender MELD-Score-Wert wahrscheinlich mit einer erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit verbunden ist.

Wenn die Ergebnisse von prospektiv gesammelten Datensätzen bestätigt werden, sollen die Patienten mit einer positiven MELD-Wert-Änderung als Leberempfänger, im Vergleich zu Patienten mit identischen Werten, aber mit stabiler oder neg. MELD-Wert-Änderung, priorisiert werden.

Man benutzt den MELD-Score, um die Patienten mit der größten Sterbewahrscheinlichkeit ohne Transplantation zu priorisieren. Die Änderung der MELD-Score könnte ein Schritt in die Richtung der Entwicklung eines Systems sein, wodurch der Nutzen der Lebertransplantation maximiert werden könnte (Kamath und Ray Kim 2003).

## **5.7. Die Aussagefähigkeit und die Grenzen der Child-Pugh-Klassifikation**

Zur Zeit werden in der klinischen Praxis hauptsächlich zwei Klassifikationen für die Patientenberatung, um klinische Entscheidungen zu treffen und Risiken der therapeutischen Verfahren abzuschätzen, angewendet. Die Child-Pugh-Klassifikation ist bei weitem die am meisten benutzte, da sie so einfach anzuwenden ist wie ein Bedside-Test. Sie umfasst 5 Variablen: Serumbilirubin, Albumin, Prothrombinzeit, Aszites und Enzephalopathie. Die zwei klinischen Determinanten basieren auf subjektiver Bewertung und können durch eine Therapie verändert sein. Die Child-Pugh-Klassifikation unterscheidet Patienten mit niedrigem (Klasse A), mittlerem (Klasse B) und hohem Sterberisiko (Klasse C), mit 10 Punkten Unterschied zwischen dem am wenigsten kranken und den schwer erkrankten Patienten (Angermayr et al. 2003).

Während die Entwicklung der Child-Pugh-Klassifikation auf empirischer Bewertung aufgebaut wurde, haben viele Studien gezeigt, dass Child-Pugh die Prognosebewertung bei Leberpatienten vorhersagen kann. Diese Studien demonstrierten, dass jede von den 5 klinischen Variablen genauso gut wie die Child-Pugh-Klassifikation in ihrer prognostische Aussagekraft war. Die Schwierigkeiten und die zwischenzeitlich beobachteten Schwankungen für die subjektiven Parameter in der Child-Pugh-Klassifikation führten zur MELD-Score-Entwicklung, basierend nur auf Laborwerten, die objektiver und genauer sein sollten als die Child-Pugh-Klassifikation (Angermayr et al. 2003).

Der Child-Pugh-Score ist noch immer der Eckpfeiler in der prognostischen Beurteilung von Leberzirrhosepatienten, obwohl er vor über 30 Jahren entwickelt wurde.

Child- A-Patienten zeigen gewöhnlich eine gute mittlere Überlebenszeit ohne Transplantation, wenn keine Komplikationen auftreten (z.B. HCC, unkontrollierte Blutung aufgrund Pfortaderhochdruck, etc.).



Child C-Patienten sind als die konventionellen Kandidaten für die Transplantation in Erwägung zu ziehen. Child-Pugh-Klasse B kann als eine gemischte Gruppe vorgestellt werden, bei der die klinische Verfassung über mehr als ein Jahr stabil bleiben oder sich rapide verschlechtern kann (Botta et al. 2003).

1984 bestimmte die Copenhagen Study Group for Liver Disease die Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation als eine Einschätzungsmethode für die Prognose von medizinisch behandelten Zirrhosepatienten (Schlichting et al. 1983). Die Child-Pugh-Klassifikation ist eine nützliche Methode für die Trennung von Patienten in verschiedene Kategorien nach der Schwere der Leberdekompensation (Botero und Lucey 2003). In einer Studie in der die Child-Pugh-Klassifikation mit anderen verglichen wurde, wurde festgestellt, dass die durchschnittlichen Child-Pugh-Werte für die überlebenden Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose wesentlich niedriger waren als für die nicht überlebenden Patienten. Child-Pugh hatte die geringste Abweichung zwischen der prognostizierten und beobachteten Sterbewahrscheinlichkeit. Die Sterberate stieg mit steigender Child-Pugh-Klassifikation stark an. Mit steigendem Child-Pugh-Wert stieg auch die Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus der überlebenden Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose.

Die Child-Turcotte-Klassifikation und die nachfolgende Veränderung der Klassifikation von Pugh sind altmodische empirische Methoden, um die hepatozelluläre Funktionsreserve von Kandidaten für portosystemisches Shunting zu untersuchen. Die Child-Turcotte- und die Child-Pugh-Klassifikation sind nützlich gewesen für die Trennung der Leberzirrhosepatienten nach den Risikogruppen, um die Wirksamkeit von interventionellen Verfahren wie z.B. TIPSS oder Sklerosierungstherapie einzuschätzen und zur Einschätzung des Therapieerfolges bei Zirrhosekomplikationen.

Obwohl die Child-Pugh-Klassifikation als eine adäquate Methode betrachtet wird, um die Schwere einer Leberinsuffizienz und die Überlebenschance festzustellen, sind zwei von den Elementen sehr subjektiv

(Aszites und Enzephalopathie). In einigen Untersuchungen wird der prognostische Wert von der Child-Pugh-Klassifikation als lückenhaft beschrieben. Diese Untersuchungen demonstrieren, dass noch andere Variablen prognostisch bedeutend sind. Außerdem sind prognostische Faktoren, die keine Beziehung zur hepatischen Funktion haben (Herz-, Nieren-, Lungenfunktion, das Säure-Base- und Elektrolytgleichgewicht, andere wichtige co-morbide Beschwerden und Faktoren), nicht mit aufgenommen (Chatzicostas et al 2003). Dass die Einschätzung von Aszites oder Enzephalopathie subjektiv ist, wurde von Conn (1981) betont. Er weist auch darauf hin, dass sogar die biochemischen Parameter, z.B. Albumin, abhängig von einer zeitlichen Variabilität sind.

Die Begrenzung, d.h., ein Patient mit z.B. einem Bilirubin von 3,0mg/dl und ein anderer Patient mit 20 mg/dl oder mehr, bekommen die gleiche Punktzahl (Botero und Lucey 2003).

Ein möglicher Verbesserungsvorschlag wurde von Korner aufgeführt. Die Modifizierung der Child-Pugh-Klassifikation durch den Austausch von der Hyaluronsäureserumbestimmung anstelle von der Albumin- und Enzephalopathiebestimmung führt zu einer wesentlichen Verbesserung der langfristigen, prognostischen Aussagekraft bei Leberzirrhosepatienten. Dies ist im Besonderen der Fall bei Patienten mit einer alkoholtoxischen Ursache (Korner et al. 2003).

## **5.8. Die Child-Pugh- und MELD-Score-Klassifikation im Vergleich**

Es wurde vorgeschlagen, dass der MELD-Score, bestimmt durch ein mathematisches Model, welches Serumkreatinin, INR und Bilirubin benutzt, ein besserer Vorhersagewert der 3-Monatssterblichkeit bei Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium sein könnte. Es wird angenommen, dass der MELD-Score objektiver ist als die Child-Pugh-Klassifikation, weil er keine subjektive Bewertung von Aszites und hepatischer Enzephalopathie benötigt und es ist weniger wahrscheinlich, dass er durch Transplantationszentren manipuliert wird.

In den Vereinigten Staaten beruht die Leberzuteilung bevorzugt auf der Basis von dem UNOS. Bis vor einiger Zeit war UNOS auf den Child-Pugh-Score begrenzt und berücksichtigte die Komplikationen der Lebererkrankung, wie schwere hepatische Enzephalopathie, refraktärer Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom oder Varizenblutung trotz TIPSS. UNOS entschied sich, ab dem 27.02.2002 den MELD-Score für die Leberzuteilung in den Vereinigten Staaten zu benutzen. Der Child-Pugh-Score, obwohl nicht perfekt, wurde in mehr als 30 Jahren in vielen Studien angewandt. Es wurde festgestellt, dass er ein beständiger Vorhersagewert für die Sterblichkeit bei chronischen Lebererkrankungen ist. Außerdem bezieht der Child-Pugh-Score einige der Zirrhosekomplikationen mit ein, wie Aszites und hepatische Enzephalopathie. Hepatische Enzephalopathie, schwerer Aszites und spontan bakterielle Peritonitis sind bekannte Prognoseparameter für das Resultat bei Zirrhosepatienten. Im Kontrast dazu, hat der MELD-Score nicht die gleichen genauen Prüfungen durchlaufen wie der Child-Pugh-Score. Der MELD-Score wird zum Beispiel aus dem Serumkreatininwert, welcher durch nicht-hepatische Faktoren (Diuretika, Nicht steroidale Antirheumatika) beeinflusst werden kann, berechnet. Wichtiger noch ist, dass der MELD-Score nicht die Komplikationen der Zirrhose im Endstadium mit berücksichtigt, wie Aszites, spontan bakterielle

Peritonitis und hepatische Enzephalopathie (Yoo et al. 2003). Patienten mit Aszites haben jedoch eine mittlere Überlebenszeit von ca. 2 Jahren, verglichen mit mehr als 10 Jahren bei Patienten ohne Aszites bei Diagnosestellung (D'Amico et al. 1986). Die Patienten mit hepatischer Enzephalopathie und Aszites würden vielleicht keine rechtzeitige Lebertransplantation bekommen, wenn nur MELD als Organzuweisungsmethode benutzt würde (Yoo et al. 2003). Angermayr et al. (2003) stellten fest, dass der MELD-Score und der Child-Pugh-Score gleich gute Fähigkeiten hatten, das Überleben in den 1- 3Monats- und 1-Jahres-Phasen bei TIPSS-Patienten vorauszusagen. Es gibt also keinen Grund für die Ersetzung der etablierten Child-Pugh-Klassifikation durch die MELD-Klassifikation.

In der Studie wurde die Funktion der Nieren als das stärkste Anzeichen für die Überlebenswahrscheinlichkeit genannt und für die Risikoanalyse wurden als wichtige Parameter das Kreatinin, das Bilirubin, das Alter und hartnäckiger Aszites genannt (Angermayr et al. 2003). Salerno et al. (2002) kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass der MELD-Score besser als der Child-Pugh-Score für die Vorhersage der Überlebensrate innerhalb von 3 Monaten nach TIPSS-Anlage geeignet war. Die Genauigkeit nahm für langfristige Vorhersagen jedoch ab.

Bei Zirrhosepatienten hat der MELD-Score eine sehr gute Vorhersagekraft für die kurz- und mittelfristige Überlebenschance und ist genauso gut geeignet wie Child-Pugh. (Botta et al. 2003).

Wiesner et al. (2001) folgerten, dass der MELD-Score besser als der Child-Pugh-Score als ein Anzeichen für die kurzfristige Sterbewahrscheinlichkeit sei. Heuman und Mihos (2003) kamen durch eine Analyse der UNOS-Daten zu der Schlussfolgerung, dass Child-Pugh eine etwas bessere Methode für die kurzfristige Überlebenswahrscheinlichkeit als der MELD-Score sei.

Der Grund der Diskrepanz zwischen den Ergebnissen dieser Studie und denen von Wiesner et al. könnte die Auswahl der Patienten sein. Die Klassifizierung war am stärksten auf Patienten mit einer Child-Pugh-Score >10 beschränkt.

Deshalb kommt es vielleicht bei Wiesner et al. dazu, dass die Child-Pugh-Klassifikation schlechter abschneidet als die MELD-Score.

Wurden in dieser Studie Patienten mit einem Child-Pugh-Wert  $< 9$  ausgeschlossen, verringerte sich die Aussagekraft des Child-Pugh-Score, und die MELD-Klassifikation schnitt im Gegensatz dazu besser ab. Der MELD-Score, wie er zur Zeit von UNOS berechnet wird, ist nicht besser als die Child-Pugh-Klassifikation als Anzeichen für eine frühe Sterbewahrscheinlichkeit unter Zirrhosepatienten auf der Warteliste. Die Schwere von Aszites, Enzephalopathie und Albumin sind auch kurzfristige Anzeichen für eine kurzfristige Sterbewahrscheinlichkeit. Man sollte überlegen, ob sie im „sickest first“-Modell enthalten sein sollten. Dies könnte besonders nützlich sein unter Patienten mit einem anhaltenden oder hartnäckigem Aszites oder Enzephalopathie (Heuman und Mihas 2003). Es wurde nicht bestätigt, dass die MELD-Klassifikation der Child-Pugh-Klassifikation hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit überlegen ist (Durand und Valla 2005). Die Child-Pugh-Klassifikation und/oder ihre Komponenten (Albumin, Bilirubin, Aszites, Enzephalopathie und Prothrombinzeit) sind mit Abstand am folgerichtigsten und beständigsten hinsichtlich der Todesvorhersage bei Leberzirrhose. Dem zufolge ist es vorhersehbar, dass die MELD-Klassifikation nicht nützlich sein würde, um das Überleben bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose vorherzusagen (D'Amico et al. 2006).

Auch die einfachere Handhabung des Child-Pugh im Vergleich zur MELD-Score-Berechnung wird von vielen als Vorteil gesehen (Durand und Valla 2005).

Der MELD-Score benötigt Berechnungsverfahren und ist deshalb unpraktischer als die Child-Pugh-Klassifikation zur individuellen Abschätzung der Krankheitsschwere am Krankenbett (D'Amico et al. 2006).

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Diese retrospektive Untersuchung konnte zeigen, dass der MELD-Score zur Schweregradeinteilung der Erkrankung bei Leberzirrhosepatienten und zur Abschätzung der Transplantationsdringlichkeit nicht gut geeignet ist. Die Anzahl der Patienten in der Child-Gruppe A, B und C von Evaluation bis 48 Stunden vor Transplantation blieb nahezu konstant.

Betrachtet man die Child-Gruppeneinteilung der verstorbenen Patienten und der Transplantierten getrennt, so ist festzustellen, dass 98% der verstorbenen Patienten und nur 48% der Transplantierten der Child-Gruppe C zugehörig waren. Eine Unterscheidung der Schwere der Erkrankung bzw. des Sterberisikos war demnach mit der Child-Pugh-Klassifikation im Gegensatz zur MELD-Score-Klassifikation möglich. Während die Veränderungen des Gesundheitszustandes der Leberzirrhosepatienten mit der Child-Pugh-Klassifikation gut zu erfassen waren, veränderte sich die MELD-Score-Gruppenzugehörigkeit nur geringfügig. Sogar in der Gruppe der verstorbenen Patienten stieg die Anzahl der Patienten mit MELD Wert Punkten zwischen 30-40 kurz vor dem Tod nur auf 13% und die Anzahl der Patienten mit MELD-Wert-Punkten zwischen 20-30 auf 42% an. Damit hatten 45% der verstorbenen Patienten kurz vor dem Tod nach der MELD-Score-Berechnung eine 3-Monats-Mortalität zwischen 1-11%, 42% eine 3-Monats-Mortalität zwischen 11-49% und nur 13% der Patienten eine 3-Monats-Mortalität zwischen 49-98%.

87% der Patienten wären also nach der MELD-Score-Einteilung als zu früh für eine Lebertransplantation eingestuft worden.

Demnach ist der MELD-Score nicht gut geeignet zur Schweregradeinteilung bei Leberpatienten und zur Abschätzung der Lebertransplantationsdringlichkeit oder zur Einschätzung der Überlebenschance nach Transplantation. Trotz hohem Bilirubin, erniedrigtem Albumin und Quickwert, hepatischer Enzephalopathie und Aszites wurden 87% der Patienten kurz vor dem Tod mit dem MELD-Score als zu früh für Transplantation eingestuft.

Ein weiterer Kritikpunkt gegenüber der MELD-Score-Klassifikation ist, dass häufige Komplikationen der Leberzirrhose in die Berechnung, anders als bei der Child-Pugh-Klassifikation, nicht mit eingehen.

So bleibt zum Beispiel das Auftreten von Aszites oder einer hepatischen Enzephalopathie unberücksichtigt. Innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation litten 73% der Patienten an Aszites und 60% an hepatischer Enzephalopathie. Kurz vor dem Tod litten sogar 98% der Patienten an Aszites und 63% an hepatischer Enzephalopathie. Diese Kriterien werden vom MELD-Score nicht berücksichtigt.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der in der Studie festzustellen war, ergab sich bei der Betrachtung der Kreatininwerte. Die Kreatininwerte im Serum, die zur Berechnung des MELD-Score benötigt werden, lagen bei Evaluation zu 85%, innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation zu 78% und innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod bei 67% im Normbereich.

Die im Normbereich liegenden Kreatininwerte vor Transplantation könnten Ursache der guten medikamentösen Einstellung der Patienten hinsichtlich der Nierenfunktion sein.

Da der MELD-Score unter anderem aus den Kreatininwerten berechnet wurde, könnte dies eine mögliche Ursache dafür sein, weshalb der MELD-Score vor Transplantation und vor dem Tod die meisten Patienten fälschlicherweise prognostisch gut einteilte.

Da der Kreatininwert im Serum leberunspezifisch ist und von verschiedenen Faktoren wie Alter, Muskelmasse, Muskelerkrankungen, nierentoxische Medikamente und Nierenerkrankungen beeinflusst werden kann, ist er für eine Berechnung der Leberfunktion nicht gut geeignet.

Außerdem lagen die Bilirubinwerte zu 46% und die Quick-Werte zu 39% innerhalb der letzten 48 Stunden vor Transplantation im Normbereich, innerhalb der letzten 48 Stunden vor dem Tod zu 7% bzw. 13%.

Medikamentös optimal behandelte Patienten mit daraus resultierender guter Nierenfunktion und somit im Normbereich liegenden Kreatininwerten würden

durch eine Organzuteilung durch den MELD-Score benachteiligt werden, da sie eine niedrigere Dringlichkeitsstufe für eine Transplantation erhalten würden.



## 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

An dieser Stelle sollen die verwendeten Abkürzungen und Symbole erläutert werden:

|                      |   |
|----------------------|---|
| alkoholtox.          | alkoholtoxisch  |
| CT                   | Computertomographie   |
| Enzephalopathie 0    | keine Enzephalopathie nachweisbar   |
| I-II                 | leichte Enzephalopathie nachweisbar   |
| III-IV               | schwere Enzephalopathie nachweisbar   |
| GI- Blutung          | Gastrointestinale Blutung   |
| H                    | Stunde  |
| HBV                  | Hepatitis-B-Infektion   |
| HCC                  | Hepatozelluläres Karzinom   |
| HCV                  | Hepatitis-C-Infektion   |
| HDV                  | Hepatitis-D-Infektion   |
| Hep. B               | Hepatitis B   |
| Hep. C               | Hepatitis C   |
| Hep. D               | Hepatitis D   |
| hep. Enzephalopathie | Hepatische Enzephalopathie  |
| INR                  | International Normalized Ratio  |
| i.S.                 | im Serum  |
| KM- CT               | Computertomographie mit Kontrastmittel  |
| Krea                 | Kreatinin   |
| LTx                  | Lebertransplantation  |
| M                    | Männlich  |
| MELD                 | Model for End-Stage Liver Disease   |
| M. Wilson            | Morbus Wilson   |
| OPO                  | Organ Procurement Organization<br>Die Organisation der Beschaffung von Organen<br>(örtliche Organisation, Spenderidentifikation,<br>Exstirpation der Organe und Organzuteilung) |
| OPTN                 | Organ Procurement and Transplantation Network<br>Das Netzwerk der Identifizierung, der<br>Exstirpation und Verteilung der Organe. Leitung<br>unter Vertrag des UNOS             |
| Pat.                 | Patient   |
| PBC                  | primär biliäre Zirrhose   |
| PSC                  | primär sklerosierende Zirrhose  |
| PTT                  | partielle Thromboplastinzeit  |
| Sono                 | Sonographie   |

|       |  |
|-------|--|
| TIPSS | transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt  |
| UNOS  | United Network for Organ Sharing: Leitet die Identifizierung, die Exstirpation, die Verteilung und Datenregelung von Organen |
| W     | Weiblich   |

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

**Afdhal NH (2004):** The natural history hepatitis C.  
Semin Liver Dis 24 (suppl): 3-8

**Anaizi N (2001):** MELD.  
Drug Monit 33 (2): 464-470

**Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A (2003):**  
Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt.  
Gut 52, 879-885

**Bahr MJ, Manns MP (1999):** Leberzirrhose:  
Internist (Berl) 40, 1308-1322

**Belzer FO, D'Alessandro AM, Hoffmann R, et al. (1990):** The use of the UW solution in clinical transplantation of the kidney, liver and pancreas.  
Transplantation 4, 73-77  
(aus: **Botero RC, Lucey MR (2003):** Organ allocation: model for end-stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else.  
Clin Liver Dis 7, 715-727)

**Bosch J, Garcia-Pagan JC (2000):** Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension.  
J Hepatol 32, 141-156

**Botero RC, Lucey MR (2003):** Organ allocation: model for end-stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else.  
Clin Liver Dis 7, 715-727

**Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R (2003):** MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study.  
Gut 52, 134-139

**Büchler MW (2008):** Einführung zum Thema: Lebertransplantation. Von der Innovation zur Routine.  
Chirurg 79 (2), 110- 111

**Castellote J., Lopez C., Gornals J., et al. (2003):** Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips.  
Hepatology 37, 893-896

**Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Notas G, Vlachonikolis IG, Samonakis D, Romanos J, Vardas E, Kouroumalis EA (2003):** A comparison of Child-Pugh, APACHE II and APACHE III scoring systems in predicting hospital mortality of patients with liver cirrhosis.  
BMC Gastroenterol 8, 3-7

**Conn HO (1981):** A peek at the Child- Turcotte classification.

Hepatology 1, 673-6

(aus: **Botero RC, Lucey MR (2003):** Organ allocation: model for end-stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else.

Clin Liver Dis 7, 715-727)

**D`Amico G. (2005):** Developing concepts on MELD: delta and cutoffs.

J Hepatol 42, 790-792

**D`Amico G, Morabito A, Pagliaro MSL, et al. (1986):** Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis.

Dig Dis Sci 31, 468-475

(aus: **D`Amico G. (2005):** Developing concepts on MELD: delta and cutoffs.

J Hepatol 42, 790-792)

**D`Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L (2006):** Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies.

J Hepatol 44, 217-231

**Day CP (2000):** Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture?

J R Coll Physicians Lond 34, 557-562

**Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, Velidedeoglu E, Chapman WC, Markmann JF (2004):** Predicting Outcome After Liver Transplantation: Utility Of The Model For End-Stage Liver Disease And A Newly Derived Discrimination Function.

Transplantation 77, 99-106

**Durand F, Valla D (2005):** Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD.

J Hepatol 42, 100-107

(aus: **D`Amico G. (2005):** Developing concepts on MELD: delta and cutoffs.

J Hepatol 42, 790-792)

**Edwards E, Harper A (2004):** Does MELD work for relisted candidates?  
Liver Transpl 10 (Suppl 2), 10-16

**Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albernaz VS, Young CR, Speeg KV, McMahan CA (2004):** Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score.  
Radiology 231, 231-236

**Fleig WE.:** Erkrankungen der Leber; in: Innere Medizin, Classen M, Diehl V, Kochsiek K;  
5. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München- Jena **2004**, 1259 - 1272

**Freeman RB, Freeman Jr., MD (2004):** MELD and Liver Allocation: continuous Quality Improvement.  
Hepatology 40 (4), 787-789

**Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, La Villa G (2001):** Ascites and hepatorenal syndrome.  
Eur J Gastroenterol Hepatol 13, 313-316

**Gerok W:** Erkrankungen der Leber und des biliären Systems: Alkoholbedingte Leberkrankheiten; in: Die Innere Medizin; hrsg. v. Gross R, Schölmerich P, Gerok W;  
9. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart- New York **1996**, 606-630

**Gerok W:** Leberzirrhose; in: Innere Medizin, hrsg. v. Gerok W, Hubert C, Meinertz T, Zeichler H;  
10. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart **2000**, 703-718

**Gerok W, Rössle M, Schölmerich J:** Leberzirrhose; in: Hepatologie; hrsg. v. Gerok W, Blum HE;  
2. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München **1995**, 322-375

**Ghany M, Hoofnagle JH:** Zugang zum leberkranken Patienten; in: Harrisons Innere Medizin 2, hrsg. v. Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N, Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J; 15. Auflage, ABW-Wissenschaftsverlag, Berlin **2003**, 1879-1880

**Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS (1995):** Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation.  
Transplantation 59, 361-365

**Hayashi PH, Forman L, Steinberg T, Bak T, Wachs M, Kugelmas M, Everson GT, Kam I, Trotter JF (2003):** Model for End-Stage Liver Disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients.

Liver Transpl 9 (7), 737-740

**Hertl M, Cosimi AB (2005):** Liver Transplantation for Malignancy  
Oncologist 10, 269-281

**Heuman DM, Mihas AA (2003):** Utility of the MELD Score for Assessing 3-Month Survival in Patients With Liver Cirrhosis: One More Positive Answer  
Gastroenterology 125, 992-1000

**Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. (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, 802-810

(aus: **D`Amico G. (2005):** Developing concepts on MELD: delta and cutoffs.  
J Hepatol 42, 790-792)

<http://de.wikipedia.org/wiki/Leberzirrhose-43k-2009>

[http://www.internisten-im-netz.de/de\\_ursache-risikofaktoren\\_101.html-18k\\_2008](http://www.internisten-im-netz.de/de_ursache-risikofaktoren_101.html-18k_2008)

<http://www.lebertransplantation.de/zirrhose.htm> 2001

<http://www.onmeda.de/krankheiten/leberzirrhose.html>

(Themenspecial: Gesundheit u Co: Für meine Gesundheit: Leberzirrhose:  
Definition: Stand 05.03.2008)

<http://www.onmeda.de/symptome/aszites.html> (Aszites: Wasseransammlung im Bauch. Stand 23.06.2008. Aszites Definition.

<http://www.thedrugmonitor.com/meld.html> 2001

**Hütteroth TH:** Die Leberzirrhose; in: Hepatologie in Klinik und Praxis. Grundlagen der Diagnostik und Therapie; hrsg. v. Meyer zum Büschenfelde KH; Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart **1989**, 284-298

**Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, et al. (1988):** Experience in 1000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. *Transplant Proc* 10, 498-504

(aus: **Botero RC und Lucey MR (2003):** Organ allocation: model for end-stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else. *Clin Liver Dis* 7, 715-727)

**Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A (2008):** Model for end-Stage liver disease

Neue Grundlagen der Allokation für die Lebertransplantation.

*Chirurg* 79 (2): 157- 163

**Kamath PS, Ray Kim W (2003):** Is the Change in MELD Score a Better Indicator of Mortality Than Baseline MELD Score?

*Liver Transpl* 9, 19-21

**Keeffe EB (2001):** Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement.

*Gastroenterology* 120, 749-762

**Klupp J, Kohler S, Pascher A, Neuhaus P (2005):** Liver Transplantation as Ultimate Tool to Treat Portal Hypertension.

*Dig Dis* 23, 65-71

**Korner T, Kropf J, Kosche B, Kristahl H, Jaspersen D, Gressner AM (2003):** Improvement of prognostic power of the Child-Pugh classification of liver cirrhosis by hyaluronan.

*J Hepatol.* 39 (6), 947-953

**Lata J, Hulck P, Vanasck T (2003):** Management of acute variceal bleeding.

*Dig Dis* 21, 6-15

**Levitsky J, Mailliard ME (2004):** Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease.

*Semin Liver Dis* 24, 233-247

**Maier KP:** Hepatitis und Hepatitisfolgen; in: *Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen*; 4.Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart **1995**, 213-225

**Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. (2000):**

A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Hepatology 33, 464-70

(aus: **Botero RC und Lucey MR (2003):**

Organ allocation: model for end-Stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else.

Clin Liver Dis 7, 715-727)

**Mandayam S.,Jamal MM, Morgan TR (2004):** Epidemiology of alcoholic liver disease.

Semin Liver Dis 24, 217-232.

**Mann RE, Smart RG, Govoni R. (2003):** The epidemiologie of alcoholic liver disease. Alcohol Res Health 27, 209-219

**Marten-Mittag B:** Bewältigung chronischer Krankheiten am Beispiel der Leberzirrhose. Dissertation Fachbereich Gesellschaftswissenschaften und Philosophie, Philipps-Universität Marburg **2004**

(aus: [deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=976411342&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=976411342.pdf](http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=976411342&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=976411342.pdf))

**Mazen Jamal M, Saadi Z, Morgan TR (2005):** Alcohol and hepatitis C, Dig Dis 23, 285-296

**Merion RM, Wolfe RA, Dystra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ (2003):** Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation.

Liver Transpl 9, 19-21

**Morgan TR, Brenner D, Everhart J, French SW, Fried MW, Gretch DR, Koziel MJ, Mc- Clain CJ, Peters MG, Weinman SA, Lucas DL (2003):** Hepatitis C and alcohol: fundamental and translational research directions.

Alcohol Clin Exp Res 27, 726-731

**Neuhaus P und Pfitzmann R:** Lebertransplantation: in: Chirurgie; hrsg. v. Siewert R- J; 8.Auflage, Springer-Verlag, Heidelberg **2006**, 755-757

**Onaca NN, Levy MF, Netto GJ, Thomas MJ, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Weinstein JS, Murray N, Goldstein RM, Klintmalm GB (2003):** Pretransplant MELD Score As a Predictor of Outcome After Liver Transplantation for Chronic Hepatitis C.

Am J Transplant 3, 626-630



**Pena de la J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, Garcia Suarez C. (2005):** Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial.

Hepatology 41, 572-578

**Preuss R:** Komplikationen der Leberzirrhose; in: Basislehrbuch Innere Medizin; hrsg. v. Renz-Polster H, Braun J;

2. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München-Jena **2001**, 645-657

**Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973):** Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices.

Br J Surg 60, 646-652

**Ramadori G, Nolte W, Sauerbruch T:** Leberzirrhose; in: Innere Medizin; hrsg. v. Berdel W.E, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W;

5. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München- Jena **2004**, 1296-1302

**Riede UN, Denk H, Schaefer HE, Stolte M:** Die Leber – Metabolische Läsionen; in: Allgemeine und spezielle Pathologie; hrsg. v. Riede UN, Schaefer HE, Wehner H;

2. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart **1989**, 675-677

**Rimola A.,Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM, International Ascites Club (2000):** Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document.

J Hepatol 32, 142-53

**Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassaria L, Maggi A, Fusini M, Cesana B (1993):** Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: A study of 134 outpatients.

Am J Gastroenterol 88, 514-519

**Salerno F, Merli M, Cazzangiga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, Meregaglia D, Nicolini A, Lubatti L, Riggio O (2002):** MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

J Hepatol 36, 494-500

**Saunders JB, Walters JRF, Davies P (1981):** A 20-year prospective study of cirrhosis.

BMJ 282, 263-266

**Schaffer RL, Kulkarni S, Harper A, Millis JM, Cronin DC (2003):** The sickest first? Disparities with model for end-stage liver disease- based organ allocation: one region`s experience.

Liver Transpl 9 (11), 1211-1215

**Schemmer P, Mehrabi A, Friess H, Sauer P, Schmidt J, Büchler MW, Kraus TW (2005):** Living Related Liver Transplantation: The Ultimate Technique to Expand the Donor Pool?

Transplantation 80, (1): 138-141

**Schlichting P, Christensen E, Andersen PK, et al. (1983):** Prognostic factors in cirrhosis identified by Cox`s regression model.

Hepatology 3, 889-95

(aus: **Botero RC, Lucey MR (2003):** Organ allocation: model for end-stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else.

Clin Liver Dis 7, 715-727)

**Schölmerich J, Holstege A (1990):** Aetiology and pathophysiology of chronic liver disorders. Drugs 40, 3-22

**Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, et al. (1999):** Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS liver transplant registry; in: Cecka JM, Terasaki PI, editors. Clinical Transplants 1998. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; p. 17-31

(aus: **Botero RC, Lucey MR (2003):** Organ allocation: model for end-stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else.

Clin Liver Dis 7, 715-727)

**Seeff LB (2002):** Natural history of chronic hepatitis C.

Hepatology 36 (suppl): 35- 46

**Sheth M, Riggs M, Patel T (2002):** Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis.

BMC Gastroenterology 2, 2

**Thaler H:** Hepatology 2000; in: Clinical hepatology. History, present state, outlook; hrsg. v. Csomos G, Thaler H; Springer-Verlag, Berlin 1983, 422-425

**The US multicenter FK506 study group (1994):** A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation.  
N Eng J Med 331, 1110-5

(aus: **Botero RC, Lucey MR (2003):** Organ allocation: model for end-stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else.  
Clin Liver Dis 7, 715-727)

**Thuluvath PJ (2005):** When is Diabetes Mellitus a Relative or Absolute Contraindication to Liver Transplantation?  
Liver Transpl 11, (Suppl 1), 25-29

**Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL (1995):** Clinical outcomes after transfusion- associated hepatitis C.  
N Engl J Med 332, 1463- 1466

**Webb K, Shephard I, Day E, Masterton G, Neuberger J. (2006):** Transplantation for Alcoholic Liver Disease: Report of a Consensus Meeting.  
Liver Transpl 12, 301-305

**Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. (2001):** MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation.  
Liver Transpl 7, 567-580  
(aus: **Botero RC, Lucey MR (2003):** Organ allocation: model for end-stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else.  
Clin Liver Dis 7, 715-727)

**Wiesner RH, Edwards EB, Freeman RB, Harper A; Kim R, Kamath P, et al. (2003):** Model for end stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers.  
Gastroenterology 124, 91-96

**Wong F. (2006):** The use of TIPS in chronic liver disease.  
Ann Hepatol 5, 5-15.

**[www.ikp.unibe.ch/lab2/ascites.html-7k](http://www.ikp.unibe.ch/lab2/ascites.html-7k) 2009**

**[www.klinik.uni-muenchen.de/Medizinische\\_Klinik-und-Poliklinik\\_II/downloads/klinikleitfaden/kapitel\\_11\\_ascites.pdf](http://www.klinik.uni-muenchen.de/Medizinische_Klinik-und-Poliklinik_II/downloads/klinikleitfaden/kapitel_11_ascites.pdf)**

**[www.madeasy.de/4/leberzi.htm-119k-](http://www.madeasy.de/4/leberzi.htm-119k-)**

**[www.medioconsult.de/wiki/Hepatische-Enzephalopathie-27k-](http://www.medioconsult.de/wiki/Hepatische-Enzephalopathie-27k-) 2009**

**[www.medioconsult.de/wiki/Hepatozelluläres\\_Karzinom-49k-2009](http://www.medioconsult.de/wiki/Hepatozelluläres_Karzinom-49k-2009)**

**[www.medunigraz.at/gastroenterologie/pdf/Lebertransplantation\\_Mueller.pdf](http://www.medunigraz.at/gastroenterologie/pdf/Lebertransplantation_Mueller.pdf) 2007**

**Yoo HY, Edwin D, 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 Gastroenterol 98, 1395-1399

**Zhang FK, Zhang JY, Jia JD (2005).** Treatment of patients with alcoholic liver disease. Hepatobiliary Pancreat Dis Int Vol 4, 111-113

## **Danksagung**

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Ramadori, dem Chefarzt der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Göttingen, für die Vergabe meines Dissertationsthemas bedanken. Er ermöglichte mir, die Einrichtungen seiner Abteilung zu nutzen und sorgte mit wertvollen Ratschlägen und Hilfestellungen für das Gelingen der Arbeit. Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. Schwörer, Oberarzt der Gastroenterologie und Endokrinologie, und Herrn Dr. med. V. Meier danken für ihr fundiertes Fachwissen, für ihre gute Betreuung über die gesamte Zeit bis zur Fertigstellung der Doktorarbeit und ihre Anregungen, Ratschläge und konstruktive Kritik.

Ich möchte mich auch für die unermüdliche Hilfe bei dem gesamten Team des Lebertransplantationsbüros bedanken, bei Herrn Dr. med. T. Lorf, Spezialist für Lebertransplantationschirurgie, und Herrn Prof. Dr. med. N. von Ahsen, Oberarzt der Klinischen Chemie der Universitätsklinik Göttingen, die mir mit Ihrem fundierten Fachwissen viele Anregungen für meine Doktorarbeit gaben.

Ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, bei denen ich mich bedanken möchte für ihre ständige Unterstützung, Zuspruch und Hilfe bei der Korrekturarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau H. Wagener, Frau S. Stratmann, Herrn Dr. med. B. Wüstenfeld, Frau Dr. med. K. Lohrisch und Herrn A. S. Amanzada, die mir mit Ihren Ratschlägen und Erfahrungen stets tatkräftig zur Seite standen. Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitern des Instituts für Biomathematik und der Universitätsbibliothek Göttingen.