

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 1 (Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Allergologie,
Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin)
Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Zur Bedeutung von mechanischer Beatmung und
Lungenversagen als Risikofaktoren im akut-auf-chronischen
Leberversagen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Jan Mengers

aus Borna

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Jonel Trebicka
Korreferentin:	Prof. Dr. Andrea Steinbicker
Tag der mündlichen Prüfung:	Donnerstag, der 23.02.2023

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	- 3 -
II. Abkürzungsverzeichnis	- 5 -
III. Abbildungsverzeichnis	- 7 -
IV. Tabellenverzeichnis	- 9 -
V. Zusammenfassung	- 10 -
VI. Summary	- 12 -
1 Einleitung	- 14 -
1.1 Pathophysiologie der Leberzirrhose	- 14 -
1.2 Epidemiologie der Leberzirrhose	- 18 -
1.3 Akute Dekompensation	- 19 -
1.4 Akut auf chronisches Leberversagen (ACLF)	- 27 -
1.4.1 Definition und diagnostische Kriterien	- 27 -
1.4.2 Präzipitierende Faktoren	- 29 -
1.4.3 Pathophysiologie	- 30 -
1.4.4 Prognose	- 32 -
1.5 Respiratorische Komplikationen von Leberzirrhose und ACLF	- 33 -
1.5.1 Hepatischer Hydrothorax	- 33 -
1.5.2 Hepatopulmonales Syndrom	- 34 -
1.5.3 Portopulmonale Hypertonie	- 36 -
1.5.4 Mechanische Beatmung bei Patienten mit Leberzirrhose und ACLF	- 37 -
1.5.5 Lungenversagen bei ACLF	- 38 -
1.6 Zielsetzung	- 39 -
2 Methoden	- 40 -
2.1 Patientenkollektiv	- 40 -
2.2 Berechnung der Leber- und ACLF-Scores	- 42 -
2.3 Studiendesign und Subkohorten	- 43 -
2.4 Statistische Analyse	- 45 -
2.5 Berechnung einer Kalibrierungsvariablen zur Adjustierung des CLIF-C-ACLF Score	- 47 -

3	Ergebnisse	- 48 -
3.1	Allgemeine Patientencharakteristika	- 48 -
3.2	Mortalität und Todesursachen	- 53 -
3.3	Lungenfunktionsstörungen bei ACLF	- 55 -
3.4	Risikofaktoren für Lungenversagen	- 56 -
3.5	Prädiktive Performance konventioneller Scores in unterschiedlichen ACLF-Settings	- 65 -
3.6	Einführung der Kalibrierungsvariablen zur Adjustierung des CLIF-C-ACLF Scores	- 71 -
4	Diskussion	- 78 -
VII.	Literaturverzeichnis	- 85 -
VIII.	Tabellarischer Lebenslauf	- 98 -
IX.	Schriftliche Erklärung	- 99 -
X.	Danksagung	- 100 -

II. Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACLF	Acute-on-chronic-liver-failure
ACLF-LF	ACLF with presence of lung failure
ACLF-MV	ACLF with presence of mechanical ventilation
ACLF-noMV/noLF	ACLF without mechanical ventilation or lung failure
AD	Acute decompensation
AKI	Acute kidney injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	Alanin-Aminotransferase/Thrombozyten-Ratio Index
ARDS	Acute respiratory distress syndrom
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	Area under receiver operating characteristic
CAID	Cirrhosis-associated immune dysfunction
CANONIC	EASL-CLIF Acute oN chrONIC liver failure
CLIF	Chronic Liver Failure
CLIF-C ACLF score	CLIF-CONSORTIUM ACLF score
CLIF-C AD score	CLIF-CONSORTIUM AD score
CLIF-C OF score	CLIF-Consortium Organ Failure score
CLIF-SOFA score	CLIF-Sequential Organ Failure Assessment score
CV	Calibration variable
DAMP	Damage-associated molecular pattern
DILI	Drug-induced liver injury
EASL	European Association for the Study of the Liver
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FiO2	Fraction of inspired oxygen
HE	Hepatic encephalopathy
HFE	High Fe, Hämochromatose
HR	Hazard Ratio

HPS	Hepatopulmonales Syndrom
HRS	Hepatorenales Syndrom
HSC	Hepatische Sternzelle
ICAM	Intercellular adhesion molecule
ICU	Intensive care unit
IFN	Interferon
INR	International normalized ratio
IQA	Interquartilenabstand
LSEC	liver sinusoidal endothelial cells
LV	Lungenversagen
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MELD	Model for end-stage liver
MLCP	Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase
MV	Mechanical ventilation
NASH	Nicht-alkoholische Statohepatitis
NET	neutrophil extracellular trap
NO	Stickstoffmonoxid
PAMP	pathogen-associated molecular pattern
PaO2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PKG	Proteinkinase G
PRR	Pattern recognition receptor
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSM	Propensity Score Matching
ROC	Receiver operating characteristic
SBP	Spontan-bakterielle Peritonitis
SDC	Stable decompensated cirrhosis
SpO2	Sauerstoffsättigung
TNF	Tumornekrosefaktor
UDC	Unstable decompensated cirrhosis
VCAM	vascular cell adhesion molecule

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Die Dysfunktion sinusoidaler Endothelzellen und deren Rolle in der Pathophysiologie der Leberzirrhose	- 15 -
Abbildung 2 - Todesraten durch Leberzirrhose in Europa bei 20- bis 64-jährigen Männern und Frauen	- 18 -
Abbildung 3 - Bakterielle Translokation bei intestinaler Dysbiose	- 20 -
Abbildung 4 - Hämodynamische Veränderungen bei dekompensierter Zirrhose	- 21 -
Abbildung 5 - Metabolische Veränderungen bei akuter Dekompensation	- 35 -
Abbildung 6 - Krankheitsprogress und pathophysiologische Mechanismen bei ACLF	- 35 -
Abbildung 7 - Pathophysiologie des hepatopulmonalen Syndroms	- 35 -
Abbildung 8 - Einteilung der Gesamtkohorte in Subgruppen	- 43 -
Abbildung 9 - Verteilung der ACLF-Grade in der Gesamtkohorte	- 50 -
Abbildung 10 - Organversagen und ACLF in der Studienkohorte	- 51 -
Abbildung 11 - Organversagen bei 216 Intensivpatienten mit ACLF	- 51 -
Abbildung 12 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtkohorte	- 53 -
Abbildung 13 - Überleben von Patienten mit Leberzirrhose	- 54 -
Abbildung 14 - 28-Tage-Mortalität in den Organversagen-Subgruppen	- 59 -
Abbildung 15 - Überlebensfunktion der gematchten Kohorte	- 62 -
Abbildung 16 - Überlebensfunktion der gematchten Kohorte unter Schichtung nach ACLF-Grad und Lungenversagen	- 63 -
Abbildung 17 - ROC-Analyse für die 28-Tage-Mortalität mit verschiedenen Prognosescores in der ACLF-Kohorte	- 65 -
Abbildung 18 - ROC-Analyse für die 28-Tage-Mortalität mit verschiedenen Prognosescores in der AD-Subgruppe	- 66 -
Abbildung 19 - ROC-Analyse verschiedener Organversagen-Subgruppen	- 67 -
Abbildung 20 - ROC-Analyse verschiedener Organversagen-Subgruppen	- 67 -
Abbildung 21 - ROC-Analyse verschiedener ACLF-Subgruppen	- 70 -

Abbildung 22 - Verteilung der Punkte des CLIF-C ACLF Score in der Studienkohorte	- 71 -
Abbildung 23 - Verteilung der Punkte des CLIF-C ACLF-R Score	- 72 -
Abbildung 24 - ROC-Analyse der Studienkohorte	- 73 -
Abbildung 25 - ROC-Analyse der ACLF- und Prä-ACLF-Kohorte	- 74 -
Abbildung 26 - ROC-Analyse der ACLF- und Prä-ACLF-Kohorte	- 74 -
Abbildung 27 - Vergleich der prognostizierten und beobachteten 28-Tage Mortalität in der Studienkohorte anhand des CLIF-C ACLF Score	- 76 -
Abbildung 28 - Vergleich der prognostizierten und beobachteten 28-Tage Mortalität in der Studienkohorte anhand des CLIF-C ACLF-R Score	- 77 -

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Ätiologie der Leberzirrhose	- 17 -
Tabelle 2 - CLIF-OF Score	- 28 -
Tabelle 3 - Klassifikation des ACLF	- 29 -
Tabelle 4 - Stadieneinteilung des hepatopulmonalen Syndroms	- 36 -
Tabelle 5 - Definition der Organversagen gemäß EASL-CLIF-Kriterien	- 41 -
Tabelle 6 - West-Haven Schweregrade und die definierende klinische Symptomatik	- 42 -
Tabelle 7 - Patientencharakteristika der Studienkohorte	- 49 -
Tabelle 8 - Klinische Charakteristika der unterschiedlichen Verlaufsformen der AD	- 52 -
Tabelle 9 - 28-Tage-Mortalität in den Organversagen-Subgruppen	- 55 -
Tabelle 10 - Oxygenierungsparameter aller beatmeten Patienten	- 55 -
Tabelle 11 - Klinische Daten von 498 Zirrhosepatienten	- 57 -
Tabelle 12 - Mortalität in der Studien- und der ACLF-Kohorte	- 59 -
Tabelle 13 - Klinische Daten von 147 gematchten Patienten	- 61 -
Tabelle 14 - Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression für die gematchte Kohorte	- 64 -
Tabelle 15 - Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression für die ACLF-Kohorte	- 64 -
Tabelle 16 - Vergleich der AUROCs in verschiedenen Kohorten	- 75 -
Tabelle 17 - Vergleich von CLIF-C ACLF Score und CLIF-C ACLF-R Score	- 75 -
Tabelle 18 - Änderung der Prädiktionsfehlerrate in verschiedenen Kohorten	- 77 -

V. Zusammenfassung

Einleitung

Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) entsteht durch eine akute Dekompensation einer vorbestehenden Leberzirrhose mit begleitendem Multiorganversagen und ist durch eine sehr hohe Kurzzeitmortalität gekennzeichnet. Die Kriterien der European Association for the Study of Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) definieren in diesem Zusammenhang ein Lungenversagen als Abfall des Horovitz-Quotienten unter 200mmHg oder als Abfall des Quotienten aus SpO_2/FiO_2 unter 214. Während Lungenfunktionsstörungen als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose belegt sind, wurde die Bedeutung von mechanischer Beatmung und Lungenversagen bisher nicht isoliert untersucht. Ziel der Studie ist die Rolle von mechanischer Beatmung und Lungenversagen im ACLF zu analysieren und eine mögliche Unterinterpretation in den etablierten prädiktiven Modellen zu evaluieren.

Methoden

Es wurden Daten aus 775 Hospitalisationen mit intensivmedizinischer Behandlung am Universitätsklinikum Frankfurt von insgesamt 498 Patienten mit Leberzirrhose im Zeitraum März 2015 bis Juli 2019 retrospektiv erfasst und ausgewertet. ACLF und Organversagen wurden gemäß EASL-CLIF Kriterien definiert. Es erfolgte die statistische Analyse verschiedener Kohorten, wobei ACLF-Patienten mittels Propensity Score hinsichtlich CLIF-C ACLF Score und Geschlecht gematcht und anhand der pulmonalen Beeinträchtigung in eine dreiarmlige Testkohorte bestehend aus 49 Patienten mit Lungenversagen, 49 Patienten mit Schutzintubation und 49 Patienten ohne pulmonale Beeinträchtigung aufgeteilt wurden.

Ergebnisse

216 Patienten zeigten ein ACLF bei Aufnahme, 121 wurden mechanisch beatmet und 68 hatten ein Lungenversagen. In der gematchten Kohorte (n=147) konnten Lungenversagen (HR 3,0) und mechanische Beatmung (HR 1,7) als unabhängige

Risikofaktoren für eine hohe 28-Tage-Mortalität identifiziert werden. Der CLIF-C ACLF Score konnte als bestes Modell für die Vorhersage der Kurzzeitmortalität bestätigt werden (AUROC 0,81), zeigte allerdings deutliche Schwächen in der Subkohorte der Patienten mit Lungenversagen (AUROC 0,49) und mechanischer Beatmung (AUROC 0,68). Eine Kalibrierung des CLIF-C ACLF Scores für diese beiden Risikofaktoren liefert auch in der Gesamtkohorte aller zirrhotischer Patienten eine signifikant verbesserte prädiktive Performance (AUROC 0,87; $p=0,001$).

Schlussfolgerung

Mechanische Beatmung und Lungenversagen sind im Rahmen eines ACLF mit einer erhöhten Kurzzeitmortalität assoziiert und nur ungenügend in den etablierten Prädiktionsmodellen abgebildet. Die Kalibrierung des CLIF-C ACLF Scores für diese Risikofaktoren führt zu einer verbesserten Vorhersagegenauigkeit.

VI. Summary

Background

Acute-on-chronic liver failure results from acute decompensation with concomitant multiple organ failure and is characterized by a very high short-term mortality. In this context, the criteria of the European Association for the Study of Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) define lung failure as a decrease in the Horovitz index below 200 mmHg or as a decrease in SpO₂/FiO₂ below 214. While pulmonary impairment has been proven as an independent risk factor for mortality in patients with cirrhosis, mechanical ventilation and lung failure have not been studied isolated so far. The aim of the study is to analyze the role of mechanical ventilation and lung failure in ACLF and to quantify their significance in the established predictive models.

Methods

The data of 775 hospital admissions with intensive care treatment at the University Hospital Frankfurt from a total of 498 patients with liver cirrhosis in the period from March 2015 to July 2019 were retrospectively recorded and evaluated. ACLF and organ failures were defined according to EASL-CLIF criteria. Different cohorts were analyzed, including a ACLF cohort matched by Propensity Score for CLIF-C ACLF Score and gender and divided into a three-arm test cohort consisting of 49 patients with respiratory failure, 49 patients with protective intubation and 49 patients without mechanical ventilation.

Results

216 patients presented ACLF at admission, 121 were mechanically ventilated and 68 had lung failure. In the matched cohort (n=147), lung failure (HR 3.0) and mechanical ventilation (HR 1.7) were identified as independent risk factors for a high 28-day mortality. The CLIF-C ACLF Score was confirmed as the best model for predicting short-term mortality (AUROC 0.81) but showed clear weaknesses in the subcohort of patients with lung failure (AUROC 0.49) and mechanical ventilation (AUROC 0.68). A calibration of CLIF-C ACLF score for these two risk factors

provides a significantly improved predictive performance in the total cohort of all cirrhotic patients (AUROC 0.87; $p = 0.001$).

Conclusion

Mechanical ventilation and lung failure are associated with increased short-term mortality in the context of ACLF and not adequately represented in the established prediction models. Calibrating the CLIF-C ACLF score for these risk factors leads to improved prediction accuracy.

1 Einleitung

Dieses Kapitel befasst sich mit den Grundlagen der Leberzirrhose, ihrer akuten Dekompensation und dem akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF). Es wird insbesondere auf den klinischen Verlauf und die Komplikationen eingegangen. Das Lungenversagen infolge einer dekompensierten Leberzirrhose wird am Ende des Kapitels als integraler Bestandteil dieser Arbeit gesondert betrachtet.

1.1 Pathophysiologie der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose entspricht dem Endstadium einer chronisch fibrosierenden Lebererkrankung mit Aufhebung der physiologischen Leberarchitektur und Bildung von Regeneratknoten. Durch die veränderte Struktur kommt es zur portalen Hypertension, eingeschränkter Synthese- und Entgiftungsfunktion und der Bildung eines portalsystemischen Shunts.¹

1685 beschrieb der schottische Chirurg John Brown das Krankheitsbild erstmals in der Literatur. Der Begriff Zirrhose wurde 1819 von Laennec eingeführt und beschreibt die braun-gelbliche Farbe zirrhotischer Lebern (von griechisch kirrhos = gelb).^{2,3} Die Terminologie wurde zunächst wenig beachtet und bekam erst im frühen 20. Jahrhundert als sogenannte „Zirrhose von Laennec“ mit der Erwähnung in William Osler's „Principles and Practise of Medicine“ breite Aufmerksamkeit.³

Heute beschreibt der Begriff ein Krankheitsbild, welches als Spätstadium verschiedener chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen auftritt und mit Narbenbildung, Fibrosierung und Regeneration des Leberparenchyms einhergeht.⁴ Dabei treten charakteristische makroskopische und histologische Leberveränderungen auf, welche die Leberzirrhose morphologisch definieren.⁵

In der gesunden Leber befindet sich zwischen den Hepatozyten und den Endothelzellen der Sinusoide der sogenannte Disse-Raum. Dieser bildet eine Austauschfläche zwischen Blut und Leber.⁶

Noxen gegenüber Hepatozyten bedingen eine zytokin-vermittelte Aktivierung von Kuffer-Zellen, die ihrerseits über parakrine Mediatoren die Aktivität von Ito-Zellen (auch Sternzellen, HSC) modulieren. Daneben ist die Dysregulation der sinusoidalen Endothelzellen (LSECs) und der HSCs pathophysiologisch von entscheidender Bedeutung für die Erhöhung des Gefäßwiderstands (vgl. Abbildung 1).⁷ Während die Kontraktion von HSCs über MLCP (Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase) reguliert wird, ist auch von endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthasen (eNOS) freigesetztes NO essentiell für die Leberhomöostase, da es den Gefäßtonus reguliert, die Fenestrierung der Sinusoide aufrechterhält, die Aktivierung von HSCs hemmt und antithrombogen wirkt.⁷

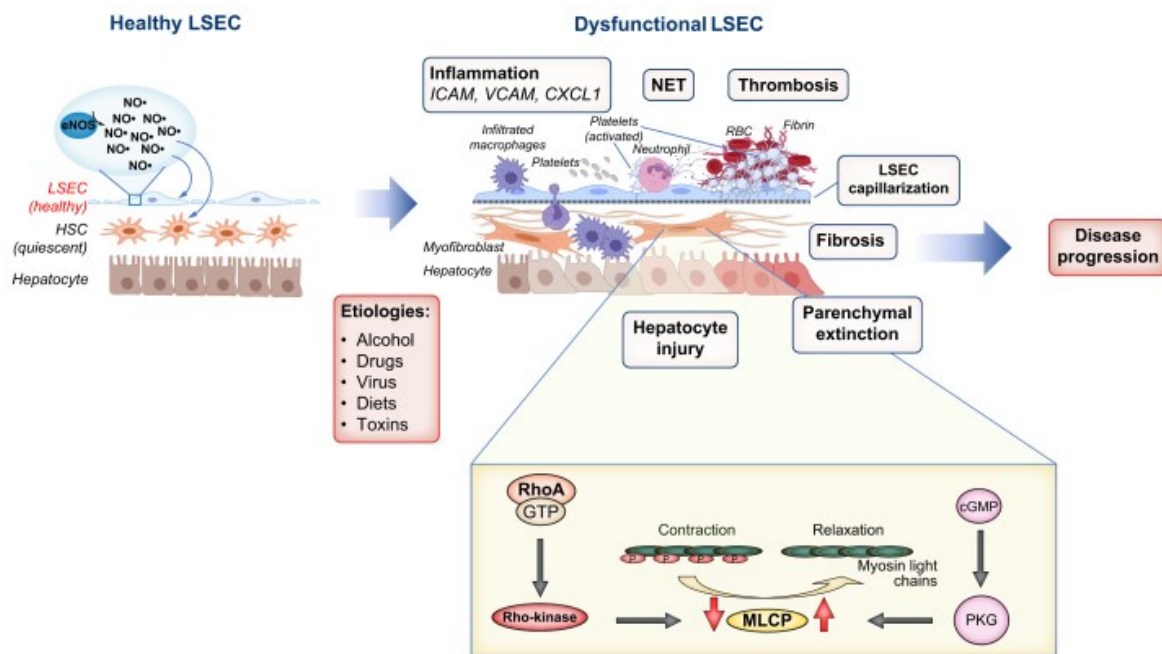


Abbildung 1 – Die Dysfunktion sinusoidaler Endothelzellen und deren Rolle in der Pathophysiologie der Leberzirrhose.⁷ Verschiedene Ätiologie können eine Dysfunktion sinusoidaler Endothelzellen induzieren und damit den Krankheitsprogress fördern. Die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) ist von elementarer Bedeutung für die Leberhomöostase, da Stickstoffmonoxid den Gefäßtonus reguliert, die Fenestrierung aufrechterhält, die Aktivierung von HSCs hemmt und antithrombogen wirkt. Bei der Kapillarisation kommt es zum Verlust der Fenestrierung und zur Bildung von Basalmembranen in den Sinusoiden. Inflammation, mikrovaskuläre Thromben, NETs (Neutrophil Extracellular Traps), hepatozytäre Zellschäden, Fibrose und andere Pathomechanismen können eine sinusoidale Dysfunktion induzieren. In der Folge kommt es zur portalen Hypertonie. Die Kontraktion von HSCs wird über MLCP (Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase) reguliert. Dabei wirkt der NO/PKG-Weg aktivierend und der RhoA/Rho-Kinase-Weg hemmend.⁷ LSEC: liver sinusoidal endothelial cells; HSC: hepatische Sternzellen; MLCP: Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase; NET: neutrophil extracellular trap; eNOS: endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase; NO: Stickstoffmonoxid; PKG: Proteinkinase G; ICAM: intercellular adhesion molecule; VCAM: vascular cell adhesion molecule

Aktiviert HSCs proliferieren und transformieren zu Myofibroblasten, welche die Kollagene Typ I und Typ III in den Disse-Raum abgeben. Es kommt zu einer bis zu zehnfachen Zunahme der extrazellulären Matrix.⁸

In der Folge ist der Stoffaustausch gestört, was histologisch zum Funktionsverlust der Hepatozyten und makroskopisch zur Vernarbung führt.⁹ Durch den narbigen Umbauprozess wird die Fenestrierung des Gefäßendothels beeinträchtigt, die Permeabilität verringert und dadurch der Druck im Pfortadersystem erhöht.⁷

Neben der Widerstandserhöhung in der sinusoidalen Strombahn trägt eine Widerstandsverringering in der Arteriolen der splanchnische Gefäße zur Erhöhung des Pfortaderdrucks bei.¹⁰⁻¹² Durch den erhöhten intrahepatischen Druck kommt es zur Ausbildung portosystemischer Shuntsysteme, was die Freisetzung diverser Vasodilatoren (u.a. Stickstoffmonoxid, CRGP, diverse Arachidonsäurederivate) induziert.¹³⁻¹⁵ Die daraus resultierende hyperdynamische Zirkulation affektiert nicht nur die Leber, sondern auch zahlreiche extrahepatische Organsysteme und trägt nicht unwesentlich zur Prognose zirrhotischer Patienten bei.^{16,17}

Die vielfältigen Ursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose sind in Tabelle 1 dargestellt, wobei Alkoholabusus, chronische Virushepatitiden und nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) die ätiologisch bedeutsamsten Faktoren sind.^{5,18} Die übrigen Ursachen wie Autoimmunkrankheiten, biliäre Obstruktionen, hereditärer Enzymmangel oder kardiovaskuläre Erkrankungen sind gemeinsam für etwa 10% der Zirrhosen verantwortlich.¹⁹

Der Konsum von Alkohol ist der stärkste Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose.^{20,21}

Tabelle 1 - Ätiologie der Leberzirrhose. ^{22,23} Die Ursachen beruhen auf vielfältigen Noxen. Toxische Einwirkungen v.a. durch Alkohol sind in Europa die stärksten Risikofaktoren, gefolgt von viralen Hepatitiden. Aber auch seltene Stoffwechselerkrankungen oder spezifische kardiovaskuläre Störungen können zur Ausbildung einer Zirrhose führen.

Toxisch	Chronischer Alkoholabusus
	Medikamente (Methotrexat, Coumadine, INH)
	Chemikalien (Pflanzenschutzmittel, Tetrachlormethan)
Chronisch-infektiös	Virushepatitis B, C und D
	Schistosomiasis
Autoimmun	Autoimmunhepatitis (AIH)
	Primär biliäre Zirrhose (PBC)
Biliär-obstruktiv	Primär sklerosierende Cholangitis
	Sekundär biliäre Zirrhose
	Cystische Fibrose
	Alagille-Syndrom
Hereditär	Hämochromatose
	Morbus Wilson
	α 1-Antitrypsinmangel
	Galaktosämie
	Glucogenosen
	Prophyrien
	Tyrosinämie
Kardiovaskulär	Chronische Rechtsherzinsuffizienz
	Budd-Chiari-Syndrom
	Perikarditis constrictiva
Sonstiges	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
	Sarkoidose
Kryptogen	unbekannt

1.2 Epidemiologie der Leberzirrhose

Weltweit sterben jährlich mehr als eine Millionen Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose, was etwa 2% der globalen Todesfälle entspricht.²⁴ Daten der WHO zeigen, dass 1,8% aller Todesfälle in Europa (170.000 pro Jahr) durch eine Leberzirrhose bedingt sind.²⁵ Die Erkrankung liegt damit weltweit auf dem elften Platz und in Europa auf dem vierten Platz der häufigsten Todesursachen.^{24, 26}

Innerhalb Europas ist sowohl die Verteilung als auch die Entwicklung der Mortalität regional stark unterschiedlich.²⁵ Während die Todesraten in Osteuropa in den letzten Jahren ansteigen und z.B. in Ungarn Spitzenwerte von über 0,1% bei der 20- bis 64-jährigen männlichen Bevölkerung erreichen, liegt die Mortalität derselben Bevölkerungsgruppe in Schweden oder den Niederlanden bei 0,005%. Bei griechischen Frauen zwischen 20 und 64 Jahren liegt die Mortalität bei 0,001%.²⁵

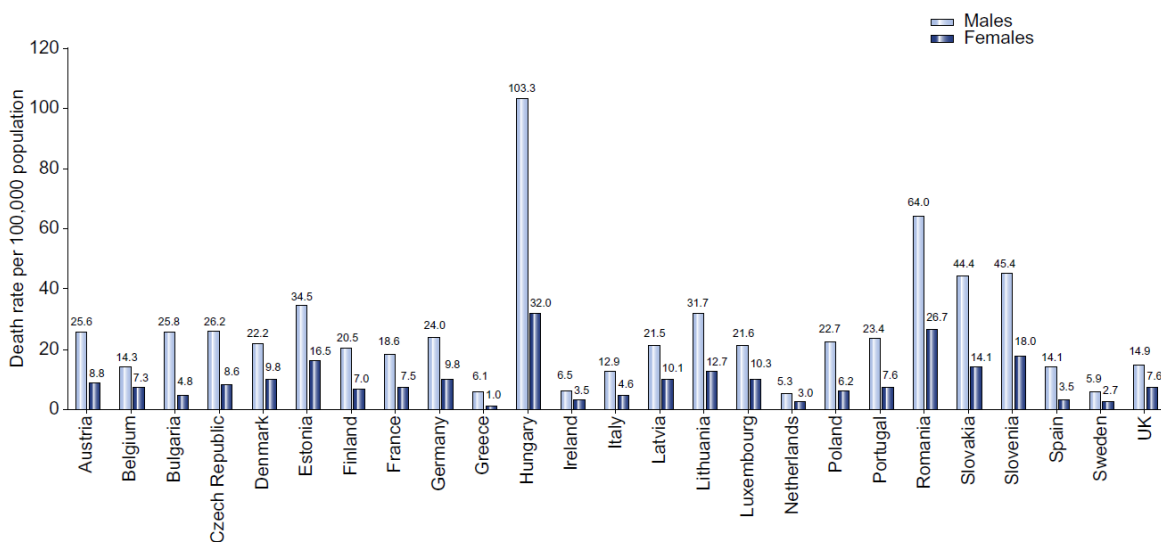


Abbildung 2 - Todesraten durch Leberzirrhose in Europa bei 20- bis 64-jährigen Männern und Frauen.²⁵

In fast allen Altersgruppen und Ethnien ist die Mortalität bei Männern etwa doppelt so hoch wie bei Frauen.^{25,26}

Gu et al konnten in einer populationsbasierten Arbeit zeigen, dass in Deutschland bei 0,94% aller Hospitalisierungen die Diagnose Leberzirrhose haupt- oder nebenbefundlich codiert wird.²⁷ Dabei sind Patienten mit Zirrhose jünger, häufiger männlich und haben eine höhere Krankenhausmortalität als Patienten mit anderen

chronischen Erkrankungen. Zwischen 2005 und 2018 stieg in Deutschland die Anzahl der zirrrose-assoziierten Hospitalisierungen von 151.108 auf 181.688 pro Jahr. Im gleichen Zeitraum sank die Mortalität hospitalisierter Patienten mit Leberzirrhose von 11,6% auf 9,5%.²⁷

Schätzungen gehen von einer Inzidenz von 0,25% aus,⁷ wobei eine hohe Dunkelziffer wahrscheinlich ist, da die Leberzirrhose mit leicht fehlinterpretierbaren Frühsymptomen wie Hautjucken und Fatigue, unterdiagnostiziert ist.²⁸ In europäischen Obduktionsstudien schwankt die Prävalenz zwischen 5% in Dänemark und Finnland und 10% in Italien, wobei 25-50% der Zirrhosen vor der Obduktion unbekannt waren.²⁵

Die häufigste Todesursache von Patienten mit Leberzirrhose ist die Entwicklung eines akut-auf-chronischen Leberversagens.^{29,30}

1.3 Akute Dekompensation

Zur Beschreibung des Verlaufs einer Leberzirrhose kann man diese vereinfachend in zwei Phasen einteilen: Das kompensierte und das dekompenzierte Stadium. Wenngleich die Leberzirrhose über viele Jahre in einem kompensierten Stadium stabil bleiben kann, gehen jährlich 5-7% der Patienten in ein Stadium der dekompenzierten Zirrhose über.³¹ Die akute Dekompensation (AD) ist charakterisiert durch das Auftreten von Komplikationen wie Aszites, hepatischer Enzephalopathie, gastrointestinalen Blutungen oder Infektionen, insbesondere spontan-bakteriellen Peritonitiden.³²⁻³⁴

Pathophysiologisch wird angenommen, dass es infolge von bakterieller Überwucherung zur Dysbiose und weiter zur Translokation proinflammatorischer Moleküle bakteriellen Ursprungs (sog. pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) aus dem Darmlumen in den Körperkreislauf kommt (siehe Abbildung 3).^{34,35}

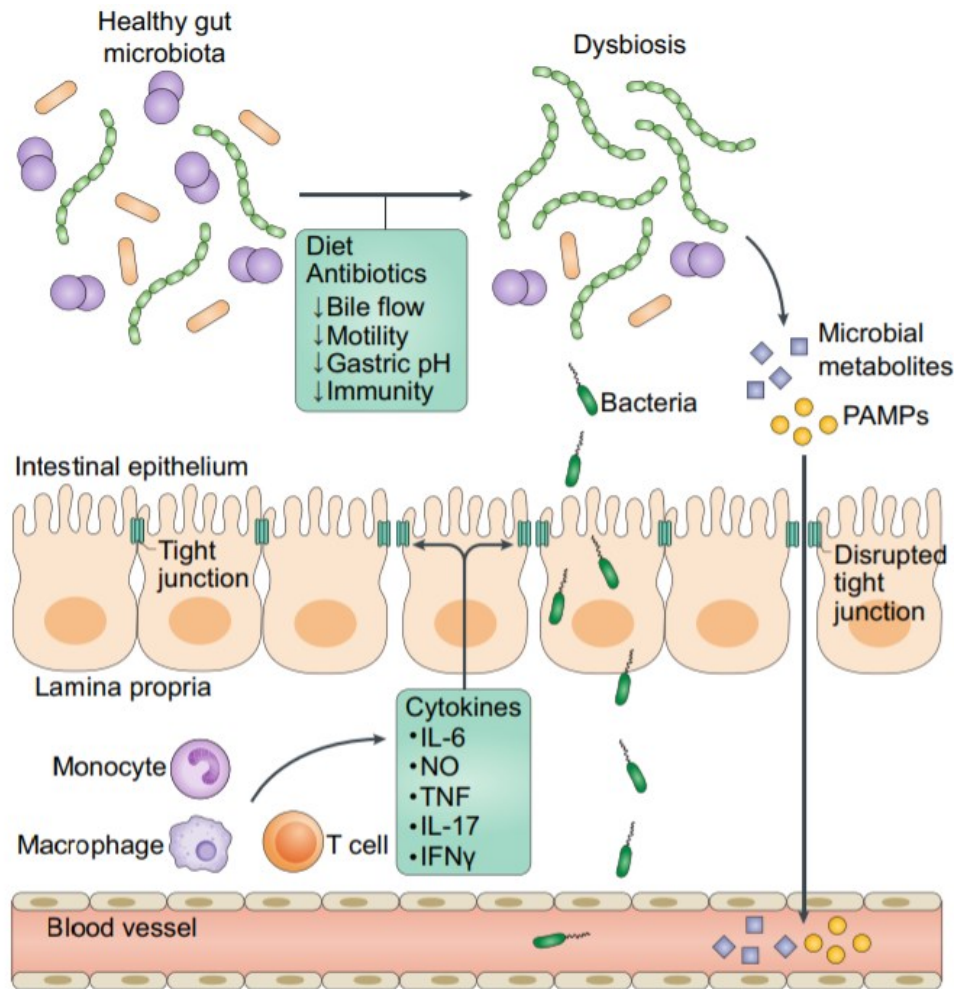


Abbildung 3 – Bakterielle Translokation bei intestinaler Dysbiose. Bei Leberzirrhose kommt es zur bakteriellen Überwucherung mit Translokation von bakteriellen Organismen oder deren Produkten vom Darmlumen in den systemischen Kreislauf. Die Unterbrechung von tight junctions ermöglicht es PAMPs über parazelluläre Wege vom intestinalen System in den Körperkreislauf zu gelangen. Dabei werden Immunzellen der intestinalen Lamina propria aktiviert. Diese setzen Entzündungsmediatoren und NO frei, was eine weitere Dysfunktion der tight junctions bewirkt und zur Verstärkung der splanchnischen Vasodilatation beiträgt. Lebendfähige Bakterien können über Transzytose ins Gefäßsystem gelangen.³⁵
 IFN: Interferon; IL-: Interleukin-; NO: Stickstoffmonoxid; PAMPs: pathogen-associated molecular patterns; TNF: Tumornekrosefaktor.

Sie werden mithilfe der angeborenen Immunantwort durch spezielle Mustererkennungsrezeptoren (Pattern recognition receptors, PRRs) erkannt. Zu diesen PRRs zählen auch Toll-like-Rezeptoren (TLRs), die auf Monozyten, Neutrophilen und anderen Immunzellen exprimiert werden und eine Signalkaskade induzieren, die auf die Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren abzielt, mit dem Zweck, die Ausbreitung einer Infektion durch Produktion von proinflammatorischen Mediatoren und Zytokinen zu bekämpfen.^{36,37}

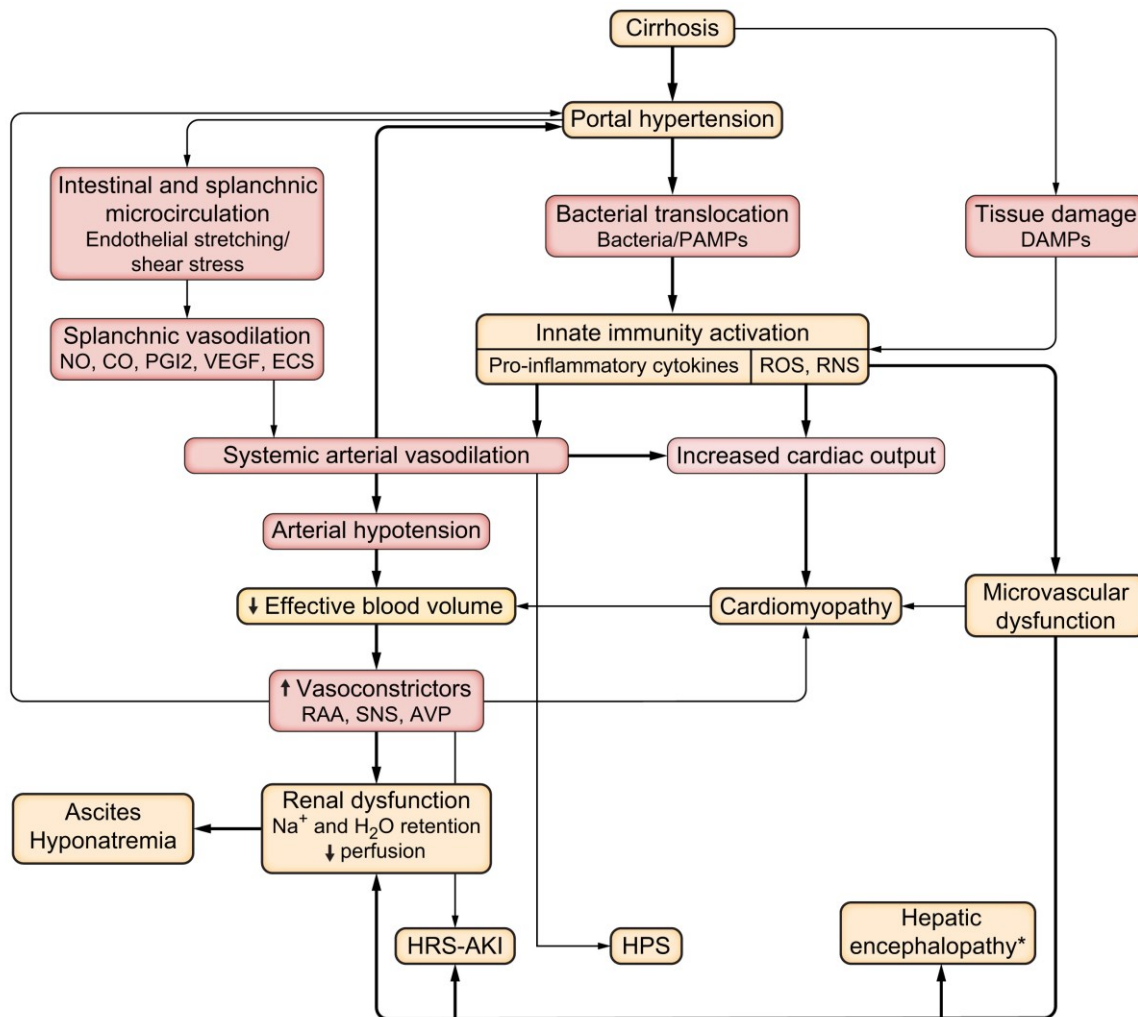


Abbildung 4 – Hämodynamische Veränderungen bei dekompensierter Zirrhose. PAMPs aus dem Darmlumen und DAMPs aus der geschädigten Leber induzieren eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems und führen zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Verstärkt durch die splanchnische Vasodilatation kommt es zur systemischen arteriellen Vasodilatation mit Hypotension und einer Aktivierung vasokonstriktorer Regulationssysteme. Die reaktive Vasokonstriktion bedingt gemeinsam mit der immunmodulierten mikrovaskulären Fehlregulation die Dysfunktion der Niere und anderer Organe.⁴⁰

*Die hepatische Enzephalopathie wird nicht allein durch mikrovaskuläre Dysfunktionen, sondern u.a. durch Hyperammonämie und Inflammation induziert.⁴⁰

AKI: Acute kidney injury; AVP: Arginin-Vasopressin; CO: Kohlenmonoxid; DAMPs, damage-associated molecular patterns; ECS: Endocannabinoide; HPS: Hepatopulmonales Syndrom; HRS: Hepatorenales Syndrom; NO: Stickstoffmonoxid; PAMPs: pathogen-associated molecular patterns; PGI2: Prostacyclin; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RNS: reaktive Stickstoffspezies; ROS: reaktive Sauerstoffspezies; SNS: Sympathisches Nervensystem

Daneben führt auch die Freisetzung endogener Abbauprodukte aus der geschädigten Leber zu einer chronisch-systemischen Inflammation.^{38–40} Diese Inflammationstreiber werden bei der Apoptose von Hepatozyten oder aus der extrazellulären Matrix als sogenannte damage-associated molecular patterns (DAMPs) freigesetzt.³⁶ Auch DAMPs lösen eine Immunantwort über spezifische

PRRs aus. Ziel ist es, die Regeneration geschädigten Gewebes zu initiieren.⁴¹ Dabei kann es aufgrund des von DAMPs getriggerten Pathomechanismus zur systemischen Inflammation kommen, ohne dass eine Infektion besteht. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von steriler Inflammation.⁴²

Sowohl die endogene, als auch die exogene Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und zur gesteigerten Produktion von Stickstoffmonoxid.³⁹ Gemäß der systemischen Inflammationshypothese ergeben sich daraus hämodynamischen Veränderungen, die zur arteriellen Hypotension mit konsekutiver Aktivierung der endogenen vasokonstriktorisches Gegenregulationsmechanismen (RAAS und ADH-System) führen und im Zusammenspiel mit einer immunmodulierten mikrovaskulären Fehlregulation entscheidend an der Induktion der Dysfunktion verschiedenster Organe, insbesondere der Niere, beteiligt sind (vgl. Abbildung 4).^{35,40}

Daneben gibt es noch andere Aspekte der systemischen Inflammation die synergistisch mit anderen Pathomechanismen zur Entstehung einer oder mehrerer Organdysfunktionen führen können.

Geht die körpereigene Immunantwort über eine adäquate Immunantwort auf den Stimulus hinaus, sodass hierdurch immun-vermittelte zelluläre Dysfunktionen vermittelt werden, spricht man von einer Immunpathologie.⁴³ Ursächlich ist die überschießende Produktion proinflammatorischer Zytokine, welche auch als Zytokinsturm bezeichnet wird und Kollateralschäden in verschiedenen Organen bewirken kann.⁴⁴ Vermutlich kommt es ähnlich wie beim Nierenversagen im Rahmen einer Sepsis zur kapillären Leukozyteninfiltration mit vaskulärer Mikrothrombosierung und Zellapoptose.⁴⁵ Der direkte inflammatorische Gewebeschaden führt zudem zu einer Zunahme von zellulären Abbauprodukten im Blut, welche wiederum als DAMPs weitere PRRs aktivieren und die systemische Inflammation verstärken können.³⁸

Letztlich kann es im Rahmen der systemischen Inflammation zu Beeinträchtigung der Stoffwechselregulation im Sinne einer mitochondrialen Dysfunktion mit Hemmung der β -Oxidation und daraus resultierendem ATP-Mangel in peripheren

Organen kommen.⁴⁶ Die Immunantwort auf den Entzündungsreiz ist energetisch aufwendig und erfordert die Umverteilung von Nährstoffen (siehe Abbildung 5).³⁵ Dabei wird die Verwertung von Energieträgern für immunologische Prozesse priorisiert und die Nährstoffaufnahme in peripheren Organen gehemmt. Es wird vermutet, dass der daraus resultierende Energiemangel die Organfunktion beeinträchtigt und an der Induktion von ACLF beteiligt ist.^{47,35}

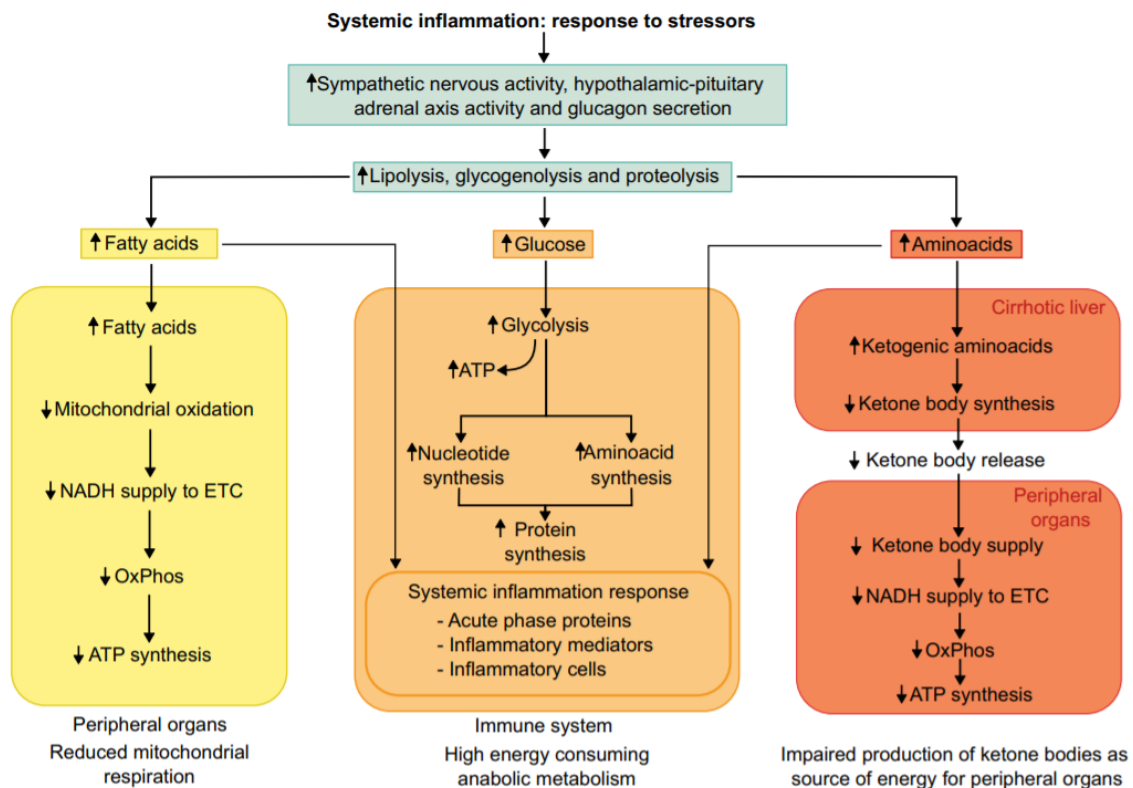


Abbildung 5 - Metabolische Veränderungen bei akuter Dekompensation. Im Rahmen der systemischen Inflammation kommt es zur Umverteilung von Nährstoffen, um die energetischen Anforderungen der Immunantwort zu kompensieren. Zur Bedienung des erhöhten Nährstoffbedarf, wird der systemische Stoffwechsel katabolisiert, indem Lipolyse, Glykogenolyse und Proteolyse intensiviert werden. Gleichzeitig kommt es in Immunzellen zu erhöhter ATP-Synthese und anaboler Stoffwechsellage. Periphere Zellen sind in dieser Situation durch reduzierte Zellatmung mit gesenkter mitochondrialer Energieproduktion gekennzeichnet.³⁵ ETC: Elektronentransportkette; NO: Stickoxid; OxPhos: oxidative Phosphorylierung; ROS: reaktive Sauerstoffspezies.

Gewebeischämie infolge von Hypoperfusion, Immunpathologie und metabolische Veränderungen sind in der Pathogenese der akuten Dekompensation eng miteinander verzahnt und können bei fortschreitendem Inflammationsreiz vielfältige Organdysfunktionen oder Organversagen induzieren.⁴⁸

Die Erscheinungsformen der akuten Dekompensation werden einerseits durch die eingeschränkte metabolische Funktion der Leber, andererseits durch die portale Hypertension und splanchnischer Vasodilatation bedingt. Aufgrund des gesteigerten intrahepatischen Widerstands und des konsekutiv erhöhten Pfortaderdrucks bilden sich intrahepatische und porto-systemische Kollateralkreisläufe aus. Die submukösen Venen des Ösophagus und des Magenfundus bilden einen Shunt in die obere Hohlvene und neigen ihrerseits bei erhöhtem Druck zur Ausbildung von Ösophagus- oder Fundusvarizen.⁴⁹ Bei 30-40% der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und bei 60% der Patienten mit dekompenzierter Zirrhose können zum Zeitpunkt der Diagnose gastroösophageale Varizen nachgewiesen werden.⁵⁰ Ab einer portosystemischen Druckdifferenz von 12mmHg neigen diese zur Ruptur mit gastrointestinaler Hämorrhagie. Die Letalität solcher Ereignisse ist abhängig vom Child-Pugh-Stadium und beträgt im Mittel 16-30%.^{51,52} Andere Kollateralkreisläufe bilden sich über die Venen des Rektums (Rektumvarizen), paraumbilikale und epigastrische Venen (Caput medusae) aus.

Als weitere Folge der splanchnischen Vasodilatation und des erhöhten portosystemischen Drucks kommt es zur intraperitonealen Einlagerung eines portalen Stauungstranssudats. Diese sogenannte Aszites ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (1-Jahres-Letalität: 26%).⁵³ Eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Aszites spielt die im Rahmen der systemischen Inflammation induzierte renale Natrium- und Wasserretention, welche durch die reaktive Aktivierung endogener vasokonstriktorischer Regulationssysteme, wie dem RAAS- oder dem ADH-System, im Rahmen der arteriellen Hypotension hervorgerufen wird.^{53,54} Zusätzlich entwickelt sich bei eingeschränkter Lebersynthesfunktion eine Hypalbuminämie, was einen verringerten intravaskulären onkotischen Druck zur Folge hat.⁵⁴

Können die vasoaktiven Kompensationsmechanismen der Niere die reaktive arterielle Vasokonstriktion im nicht-splanchnischen Gefäßbett nicht mehr kompensieren und resultiert eine funktionell relevante Hypoperfusion der Niere, spricht man vom hepatorenalen Syndrom (HRS).^{55,57,58}

Früher wurden 2 Formen des HRS unterschieden: HRS Typ 1 wurde als eine schnelle Verschlechterung der Nierenfunktion über 2 Wochen mit einem Serumkreatininspiegel $> 2,5\text{mg/dl}$ definiert, während Typ 2 als langsam aber progressiv verlaufende Nierenfunktionseinschränkung mit Serumkreatininspiegeln zwischen $1,5$ und $2,5\text{ mg/dl}$ definiert wurde.⁵⁵ Gemäß neusten Erkenntnissen wird ein HRS eher als ein homogener Zustand mit spezifischen diagnostischen Merkmalen gesehen.⁵⁶ Während eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion bei zirrhotischen Patienten nun allgemein als akutes Nierenversagen (acute kidney injury, AKI) bezeichnet wird, werden anhand der Schwere der renalen Funktionsstörung zwei Gruppen unterscheiden: das non-HRS-AKI und das HRS-AKI.^{56,59} Ersteres ist durch prärenale Hypoperfusion, Nephrotoxizität oder einen direkten parenchymalen Schaden gekennzeichnet, während Letzteres die Verschlechterung der Nierenfunktion infolge schwerer portaler Hypertonie ohne prärenale Azotämie, Nephrotoxizität oder eine intrinsische Nierenerkrankung beschreibt.⁶⁰

Kommt es zu einer intraabdominellen Entzündung, ohne dass eine erkennbare Ursache dafür vorliegt, spricht man von einer spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP). Definitionsgemäß ist der Nachweis von >250 Granulozyten pro Mikroliter im Rahmen einer diagnostischen Aszitespunktion erforderlich.⁶¹ Mit 11% aller stationär behandelten Patienten ist die SBP eine häufige Komplikation von zirrhotischen Patienten mit Aszites und oft mit einer hohen Morbidität und Mortalität (In-hospital-Mortalität: 17,6%) assoziiert.⁶²

Eine Komplikation infolge der eingeschränkten metabolischen Funktion der zirrhotischen Leber ist die hepatische Enzephalopathie (HE). Die herabgesetzte Entgiftungsfunktion der Hepatozyten führt zu einer Akkumulation toxischer Substanzen, die nicht mehr verstoffwechselt werden können.⁶³ Steigt die Ammoniak-Konzentration im Blut so weit, dass zerebrale Astrozyten über die Blut-Hirn-Schranke hinweg Ammoniak aufnehmen und verstoffwechseln, führt dies zu Astrozytenschwellung und oxidativem Stress. Der zerebrale Metabolismus wird dabei gestört, so dass die neuronale Transmission eingeschränkt ist und

neuropsychiatrische Symptome von Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsstörungen bis hin zum Koma auftreten können.⁶⁴

Die vorgenannten Komplikationen sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und daher auch prognostisch relevant. Während das mediane Überleben im kompensierten Stadium 12 Jahre beträgt, sinkt es mit dem Übergang zum dekompenzierten Stadium auf 2 Jahre.³¹

In jüngster Vergangenheit wurden im Rahmen der PREDICT (Predicting Acute on Chronic Liver Failure) Studie 1273 europäischen Patienten mit akuter Dekompensation im Hinblick auf den klinischen Verlauf einer akuten Dekompensation beobachtet. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich drei Verlaufsformen der akuten Dekompensation klar gegeneinander abgrenzen lassen.⁶⁵

Die stabile dekompenzierte Zirrhose (stable decompensated cirrhosis, SDC) ist dadurch gekennzeichnet, dass innerhalb von 3 Monaten nach initialer Dekompensation keine erneute stationäre Aufnahme notwendig ist, die Patienten kein ACLF entwickeln und nicht versterben. Die 1-Jahres-Mortalität dieser Patienten liegt bei 9,5%.⁶⁵

Bei Patienten mit instabiler dekompenzierter Zirrhose (unstable decompensated cirrhosis, UDC) besteht innerhalb von drei Monaten die Notwendigkeit einer stationären Wiederaufnahme, ohne dass die Patienten in dieser Zeit ein ACLF entwickeln. Diese Gruppe von Patienten weist eine 1-Jahres-Mortalität von 35,6% auf.⁶⁵

Schließlich entwickelt ein Teil der akut dekompenzierten Patienten innerhalb von 3 Monaten ein Akut-auf-chronisches Leberversagen. Diese Verlaufsform zeichnet sich durch das häufige Auftreten bakterieller Infektionen sowie eine hohe 1-Jahres-Mortalität von 67,4% aus und wird Prä-ACLF genannt.⁶⁵

1.4 Akut auf chronisches Leberversagen (ACLF)

Kommt es im Rahmen einer akuten Dekompensation zum Versagen eines oder mehrerer Organe, ist ein weiterer Schritt im klinischen Verlauf der Leberzirrhose erreicht. Dieses weit fortgeschrittene Krankheitsstadium wird als akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) bezeichnet und ist durch eine extrem hohe Kurzzeitmortalität charakterisiert.³² Erstmals wurde das ACLF als eigenständiges Syndrom 2002 durch Jalan und Williams beschrieben und seither in über 1000 wissenschaftlichen Arbeiten untersucht.^{29,66} Neben der hohen Mortalität von 32% unterstreicht die Prävalenz von 35% aller stationär aufgenommenen Zirrhose-Patienten die außerordentliche Bedeutung dieses Krankheitsbildes.^{32,67}

1.4.1 Definition und diagnostische Kriterien

Es existieren mehr als ein Dutzend unterschiedliche Definitionen, die häufig durch regional unterschiedliche Blickwinkel geprägt sind. Die wichtigsten drei Definitionen wurden von den großen kontinentalen Fachgesellschaften entwickelt (European Association for the Study of the Liver, EASL; American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD; Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL), ähneln sich konzeptionell, konkretisieren aber unterschiedliche diagnostische Kriterien.⁶⁸ In dieser Arbeit wird die Definition des EASL-CLIF Konsortiums, die auf den Ergebnissen der CANONIC-Studie beruht und 2013 erstmals von Moreau et al. beschrieben wurde, verwendet.³²

Demnach ist ACLF eine akute Verschlechterung einer vorbestehenden Leberzirrhose mit AD, Organversagen (gem. modifiziertem SOFA-CLIF Score) und einer hohen 28-Tage-Mortalität von mindestens 15%.³²

Während Aszites, HE, Infektionen und gastrointestinale Blutungen gemäß CANONIC-Studie das Auftreten einer AD kennzeichnen, erfolgt die Erfassung von Organdysfunktionen und Organversagen anhand des Chronic Liver Failure-Organ Failure (CLIF-OF) Scores (siehe Tabelle 2).⁶⁹

Ein Organversagen ist für 6 verschiedene Organe entlang des CLIF-OF Score definiert: Niere, Kreislauf, Koagulation, Leber, ZNS und Lunge.

Der CLIF-OF Score beinhaltet für jedes Organ einen Subscore mit einem ganzzahligen Wert zwischen 1 und 3, der mit der Schwere des funktionellen Organschadens steigt. Zusammengefasst liegt der Wertebereich des CLIF-OF Scores zwischen 6 und 18 und beschreibt die Schwere der kumulierten Organdysfunktionen.⁶⁹

Tabelle 2 - Der CLIF-OF Score dient gemäß EASL-CLIF-Definition der Erfassung von Organdysfunktionen und Organversagen und ist damit ein wichtiges diagnostisches Tool in der Erfassung des ACLF. Mit Ausnahme der Niere definieren 3 Punkte im CLIF-OF Score ein Organversagen. Ein Nierenversagen ist ab einem Serumkreatininspiegel von ≥ 2 mg/dl definiert. Modifiziert nach Jalan et al.⁶⁹

Chronic Liver Failure-Organ Failure Score			
Organsystem	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Niere	Kreatinin < 2 mg/dl	Kreatinin ≥ 2 und < 3,5 mg/dl	Kreatinin $\geq 3,5$ mg/dl oder Nierenersatzverfahren
Kreislauf	MAD ≥ 70 mmHg	MAD < 70mmHg	Einsatz von Vasopressoren
Koagulation	INR < 2	INR ≥ 2 und < 2,5	INR $\geq 2,5$
Leber	Bilirubin < 6 mg/dl	Bilirubin ≥ 6 und < 12 mg/dl	Bilirubin ≥ 12 mg/dl
ZNS	HE Grad 0	HE Grad 1-2	HE Grad 3-4
Lunge	PaO ₂ /FiO ₂ > 300 oder SpO ₂ /FiO ₂ > 357	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 und > 200 SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 357 und > 214	PaO₂/FiO₂ ≤ 200 oder SpO₂/FiO₂ ≤ 214

MAD: Mittlerer arterieller Druck; INR: international normalized ratio; HE: hepatische Enzephalopathie; PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; SpO₂: Sauerstoffsättigung; FiO₂: Sauerstofffraktion

Das akute Nierenversagen (AKI) ist das häufigste Organversagen im Rahmen eines ACLF (55,8%) und ist definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins über 2 mg/dl.^{32,70} Ätiologisch kann zwischen HRS-AKI und non-HRS-AKI unterschieden werden.⁵⁶ Im Rahmen der CANONIC-Studie wurde das Leberversagen, definiert als Anstieg des Serum-Bilirubins über 12 mg/dl, am zweithäufigsten beobachtet (43,6%), gefolgt vom Gerinnungsversagen mit einer INR $\geq 2,5$ (27,7%) und dem ZNS-Versagen im Sinne einer mindestens drittgradigen HE (24,1%). Kreislaufversagen, definiert als Notwendigkeit des Einsatzes von Vasopressoren, und Lungenversagen mit einem Horovitz-Quotienten ≤ 200 mmHg (oder dem Quotienten aus SpO₂ und FiO₂ ≤ 214) traten weniger oft in Erscheinung (16,8% und 8,2%).³²

Die hohe Kurzzeitmortalität spielt in der Definition und Klassifikation des ACLF eine wichtige Rolle. Da auch eine verhältnismäßig milde Dysfunktion der Niere mit einer erhöhten Kurzzeitmortalität assoziiert ist, nimmt das Nierenversagen eine Sonderstellung in der Klassifikation ein.³² Ein singuläres Nierenversagen wird demnach als ACLF Grad Ia klassifiziert. Alle anderen einfachen Organversagen werden nur dann als ACLF Ib klassifiziert, wenn sie mit einer moderaten Nierendysfunktion im Sinne eines Serumkreatininspiegels zwischen 1,5 und 1,9 mg/dl und/oder einer HE Grad I oder II, assoziiert sind. Ein zweifaches Organversagen definiert ein ACLF Grad II und weist eine 28-Tage-Mortalität von 32% auf. 3 oder mehr Organversagen definieren ein ACLF Grad III, welches mit einer 28-Tage-Mortalität von 78% klinisch extrem schwer zu beherrschen ist.⁷¹ Die in der Literatur angegebene Prävalenz der einzelnen ACLF-Grade beträgt 49% für Grad I, 35% für Grad II und 16% für Grad III.³²

Tabelle 3 - Klassifikation des ACLF nach Moreau et al.³²

ACLF Ia	Isoliertes Nierenversagen
ACLF Ib	Einzelnes nicht-renales Organversagen mit Serumkreatinin 1,5-1,9 mg/dl und/oder HE Grad I-II
ACLF II	Zweifaches Organversagen
ACLF III	Drei- oder mehrfach Organversagen

ACLF: akut-auf-chronisches Leberversagen; HE: hepatische Enzephalopathie

1.4.2 Präzipitierende Faktoren

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und hohem MELD-Score haben aufgrund von Aszites, niedrigem MAD und Anämie ein höheres Risiko ein ACLF zu entwickeln.⁷²

Auch wenn bei der Mehrheit der Patienten ein präzipitierendes Ereignis ausgemacht werden kann, gelingt dies bei 20-40% der Patienten nicht.⁷³ Die präzipitierenden Faktoren des ACLF können in drei große Gruppen eingeteilt werden, wobei deren Häufigkeiten regional unterschiedlich verteilt sind. Während in Asien die

Exazerbation viraler Hepatitiden eine wichtige Rolle spielt, ist in Europa der häufigste Auslöser eine bakterielle Infektion (30-57%).^{73,74} SBP, sekundäre Peritonitis und Pneumonie sind die wichtigsten Auslöser dieser Gruppe. In einer Meta-Analyse von 2021 konnten Mezzano et al. zeigen, dass bakterielle Infektionen mit 35% auch weltweit der häufigste Trigger des ACLF sind.⁷⁵ Hepatotoxische Ereignisse, insbesondere florider Alkoholkonsum (19%), aber auch der Einfluss leberschädlicher Medikamente bilden die zweite Gruppe.⁷⁵ Hämodynamische Dysfunktionen, die im Rahmen von Hämorrhagien oder postinterventionell z.B. nach großvolumiger Parazentese auftreten, können als dritte Gruppe zusammengefasst werden, wobei gastrointestinale Blutungen mit 22% als weltweit zweithäufigster Trigger identifiziert werden konnten.^{71,75}

Im Rahmen der PREDICT-Studie konnte gezeigt werden, dass bei europäischen Patienten 96-97% aller akuten Dekompensationen entweder auf eine bakterielle Infektion oder eine alkohol-induzierte Leberschädigung oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sind.⁷³

Eine Assoziation von einzelnen präzipitierenden Faktoren mit dem Überleben konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Jedoch scheint die Anzahl präzipitierender Faktoren signifikant mit der Schwere der Inflammation und der Mortalität zu korrelieren.⁷³

Für die Fälle, in denen kein klinisch nachweisbarer Auslöser eruiert werden kann, wird vermutet, dass die bakterielle Translokation aus dem Darmlumen (PAMPs) oder die Freisetzung von anderen pro-inflammatorischen Mediatoren aus der geschädigten Leber (DAMPs) als Trigger fungieren.³⁴

1.4.3 Pathophysiologie

Aufgrund des (Multi-)Organversagens und der damit einhergehenden stark erhöhten Kurzzeitmortalität kann das ACLF klar als eigenständiges Syndrom gegenüber einer einfachen AD abgegrenzt werden und in jedem Stadium einer Lebererkrankung entstehen.^{32,76,77} Die systemische Inflammationshypothese geht davon aus, dass das akut-auf-chronische Leberversagen auf einer Aggravation der im Rahmen einer

akuten Dekompensation chronisch bestehenden Systeminflammation beruht, die zu immunvermittelten metabolischen und mitochondrialen Dysregulationen und letztendlich zum Versagen einzelner oder mehrerer Organe führt.^{17,35,38,39} Der Treiber des Progresses hin zum ACLF ist der fortschreitende Gewebeschaden, der durch die inflammatorisch bedingte Reorganisation der Energieversorgung mit Unterversorgung peripherer Gewebe verstärkt wird.⁴⁰

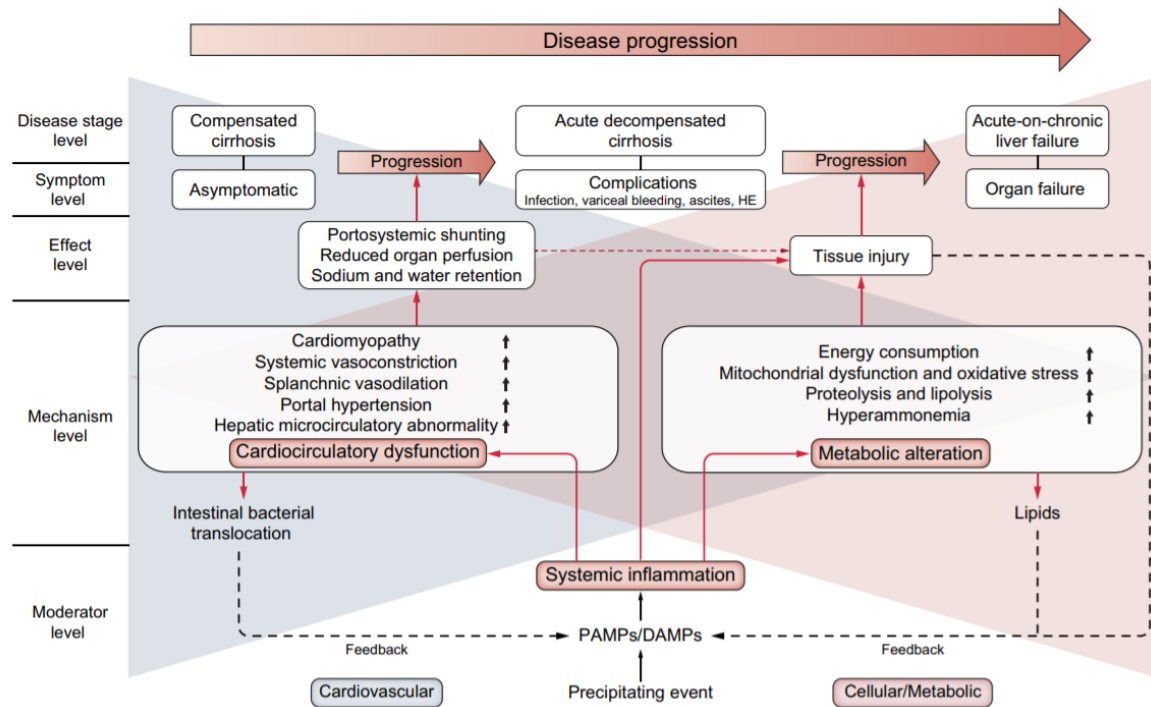


Abbildung 6 – Krankheitsprogress und pathophysiologische Mechanismen bei ACLF. Der Übergang von der kompensierten Zirrhose zum dekompensierten Stadium ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Komplikationen wie Varizenblutung, Aszites, HE oder Infektionen und hauptsächlich getrieben durch kardiovaskuläre Mechanismen. Kommt es zu einer Aggravation der systemischen Inflammation mit metabolischer Dysfunktion und fortschreitendem Gewebeschaden mit Organminderperfusion bis hin zu Einzel- oder Multiorganversagen, spricht man von Akut-auf-chronischen Leberversagen.⁴⁰

Im Rahmen der CANONIC-Studie konnte nachgewiesen werden, dass die systemische Inflammation maßgebliche Auswirkungen auf Entwicklung, Schweregrad und Verlauf des ACLF hat.³² Sowohl klassische Entzündungsmarker wie Leukozyten oder C-reaktives Protein als auch eine Vielzahl anderer inflammatorischer Mediatoren (z.B. Interleukin-6, Interleukin-8, Tumornekrosefaktor-alpha) sind bei ACLF-Patienten stark erhöht und korrelieren mit der Erkrankungsschwere.^{38,78,79} Die systemische Inflammation ist auch schon vor

dem In-Erscheinung-Treten des ACLF nachweisbar, so dass sie als ein wichtiger Faktor in der Entstehung des ACLF gesehen werden kann.^{38,80}

1.4.4 Prognose

Unter Patienten, die mit akuter Dekompensation stationär aufgenommen werden, beträgt die Prävalenz des ACLF 35%.⁸¹ Die 28-Tage-Mortalität lag für Patienten der CANONIC-Studie über alle Grade des ACLF hinweg bei 32,8%, im Vergleich zu 1,9% bei Patienten ohne ACLF.³² Eine Meta-Analyse von Mezzano et al. mit 2369 Studien aus 30 Kohorten konnte zeigen, dass die 90-Tage-Mortalität von ACLF-Patienten weltweit bei 58% liegt.⁷⁵

Das ACLF ist ein dynamisches Syndrom, dessen klinischer Verlauf sich innerhalb kurzer Zeit verbessern oder verschlechtern kann. Die Erfassung des Schweregrads 3-7 Tage nach der initialen Diagnose ist ein besserer Prädiktor für das Überleben als die initiale Bewertung.⁷⁹

Im Rahmen der CANONIC-Studie wurde bei Patienten mit ACLF Grad I, Grad II und Grad III eine transplantatfreie 28-Tage-Mortalität von 23%, 32% und 78% beobachtet.³²

Um das Mortalitätsrisiko von Patienten mit ACLF präzise vorherzusagen, hat das EASL-CLIF Konsortium einen Score entwickelt, der in unterschiedlichen Kohorten validiert werden konnte.⁶⁹ Sein Wertebereich liegt zwischen 0 und 100, wobei ein höherer Wert mit einem höheren Mortalitätsrisiko korreliert.⁶⁹

In zahlreichen Kohorten konnte gezeigt werden, dass dieser sogenannte CLIF-C ACLF Score den konventionellen Leberscores MELD, MELD-Na und Child-Pugh Score hinsichtlich seiner prädiktiven Performance überlegen ist.^{82,83} Seine Berechnung basiert auf dem Alter der Patienten, der peripheren Leukozytenkonzentration als Marker für die Schwere der Inflammation und dem Ausmaß der organischen Dysfunktion, welche über den CLIF-OF Score erfasst wird.⁶⁹ Die Anwendung wird im Methodenteil erläutert (vgl. Kapitel 2.2).

1.5 Respiratorische Komplikationen von Leberzirrhose und ACLF

Eine fortgeschrittene Lebererkrankung kann mehrere pulmonale Beeinträchtigungen hervorrufen. Erstens kann es zu restriktiven Ventilationsstörungen durch Aszites oder einen hepatischen Hydrothorax kommen. Hierbei wird die Ventilation durch mechanische Einschränkungen begrenzt.⁸⁴ Zweitens kann eine portopulmonale Hypertonie pulmonal-vaskulären Veränderungen mit zahlreichen Folgekomplikationen aufgrund von gestörter Oxygenierung und Rechtsherzbelastung induzieren.⁸⁵

Drittens kann es im Rahmen einer zirrrose-bedingten Immundysfunktion (cirrhosis-associated immun dysfunction, CAID) insbesondere im ACLF zu Atemwegsinfekten und Pneumonien mit konsekutiver respiratorischer Verschlechterung kommen.^{86,87} Auch infektunabhängig kann es, mutmaßlich auf dem Boden einer sterilen systemischen Inflammation, zu einer pulmonalen Verschlechterung kommen.⁸⁸ Die beeinträchtigte Lungenfunktion kann bis zum manifesten Lungenversagen führen und eine mechanische Beatmung notwendig machen.

Schließlich kann viertens eine mechanische Beatmung im Rahmen einer Schutzintubation, z.B. aufgrund von gastrointestinalen Blutungen, hepatischer Enzephalopathie oder Interventionen notwendig sein.^{89,90}

Die respiratorischen Komplikationen werden als zentraler Aspekt dieser Arbeit in der Folge im Einzelnen behandelt.

1.5.1 Hepatischer Hydrothorax

Kommt es bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension zu Pleuratranssudaten und ist eine primäre Herz-, Nieren oder Lungenerkrankung ausgeschlossen, spricht man von einem hepatischen Hydrothorax.⁸⁴ Pathophysiologisch ist die Entstehung mit der Genese von Aszites vergleichbar.⁹¹ Zumeist bestehen Aszites und hepatischer Hydrothorax parallel. Es wird heute davon ausgegangen, dass es über mikro- oder makroskopische Zwerchfelldefekte

zur einer transdiaphragmalen Flüssigkeitsverschiebung aus dem Peritoneal- in den Pleuraraum kommt.⁹²

Während ältere Publikationen von einer Prävalenz von 4-15% ausgehen, konnten Malagari et al. 2005 in einer Untersuchung mittels Computertomographie in einer Kohorte von 1038 Leberzirrhotikern bei 4,7% einen Hydrothorax ermitteln.⁹³ Davon waren 70% rechtsseitig, 18% bilateral und 12% linksseitig lokalisiert.

Durch die mechanische Behinderung der Ventilation kommt es bei 41% der Patienten zu Dyspnoe. Weiterhin klagen 22% der Patienten über Husten, 11% über Schwindel und 8% über Pleuraschmerz.⁹⁴ Diagnostische Mittel der Wahl sind Sonographie, Röntgen-Thorax und Pleurapunktion. Letztere ist essentiell, um Infektionen und andere Erkrankungen auszuschließen und anhand von Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß- und Albumingehalt zwischen Transsudat und Exsudat zu unterscheiden.^{94,95}

Die Therapie des hepatischen Hydrothorax richtet sich nach den Therapieprinzipien der Aszitestherapie, da bei beiden Entitäten vermeintlich dieselben Pathomechanismen zugrunde liegen.⁹⁶ Mittel der Wahl ist zunächst eine Aszitespunktion, da diese meist ausreichend und weniger komplikationsbehaftet ist, als eine direkte Pleurapunktion.⁹⁷ Sollte letztere dennoch notwendig sein, wird empfohlen nicht mehr als 1,5-2l Erguss zu drainieren um das Risiko eines Reexpansions-Lungenödems gering zu halten.⁹⁸ Analog zum Aszites kann bei rezidivierenden hepatischen Hydrothoraces die Anlage eines portosystemischen Shunts in Betracht kommen, um die ursächliche portale Hypertension zu sanieren, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.^{99,100}

1.5.2 Hepatopulmonales Syndrom

Das hepatopulmonale Syndrom beruht auf einer intrapulmonalen Gefäßerweiterung infolge einer Lebererkrankung mit konsekutiver arterieller Oxygenierungsstörung.¹⁰¹ Isoliert kann eine pulmonale Gefäßdilatation bei 50-60% der Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose nachgewiesen werden. Eine begleitende Hypoxämie liegt bei 5-30% der Patienten vor.¹⁰² Pathophysiologisch trägt einerseits eine

Dilatation der pulmonalen Gefäße durch vasoaktive Substanzen, insbesondere Stickstoff- und Kohlenstoffmonoxid, andererseits die hypoxisch induzierte pulmonale Neoangiogenese zur Krankheitsentstehung bei. Die in der Leberzirrhose erhöhte hepatische Produktion von Endothelin-1 und TNF- α scheint eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung der Stickstoffmonoxid-Synthase zu spielen.¹⁰³ Es resultiert ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis aufgrund von erhöhter pulmonaler Perfusion bei unveränderter alveolärer Ventilation.^{101,103}

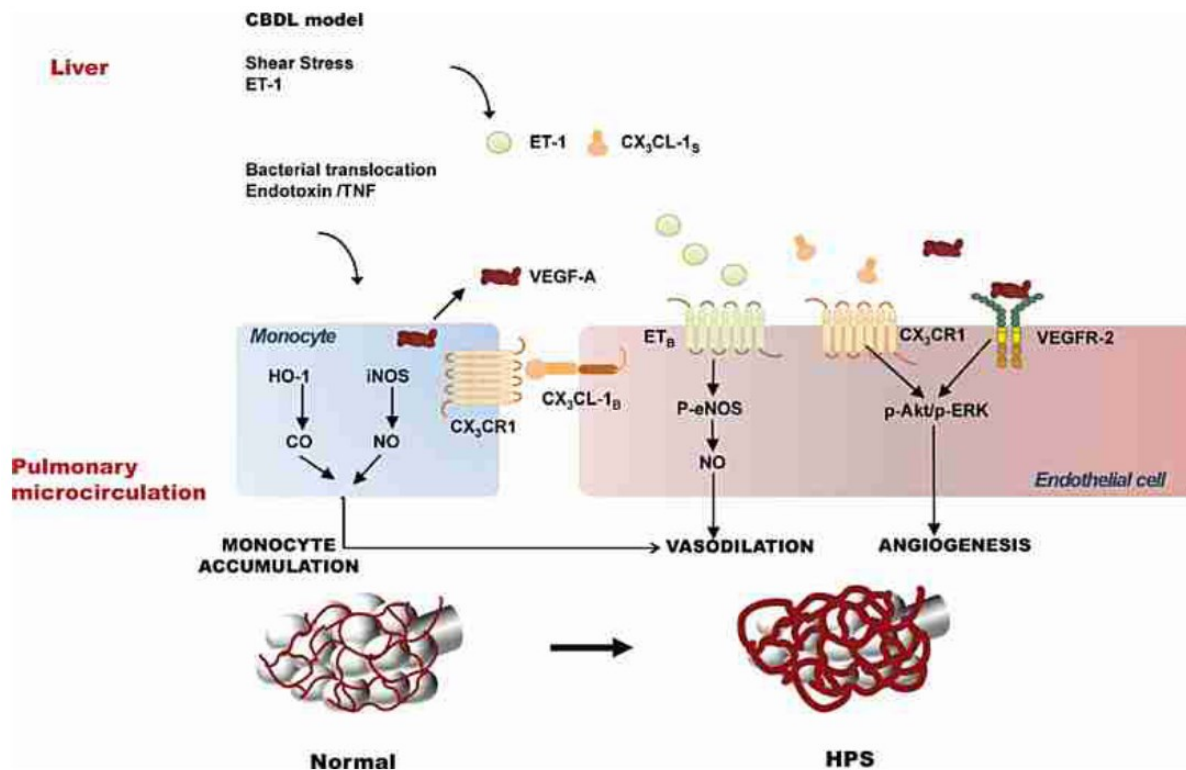


Abbildung 7 - Pathophysiologie des hepatopulmonalen Syndroms. Die pulmonale Gefäßdilatation entsteht infolge gesteigerter Stickstoffmonoxid-Produktion. Eine Endothelin-1/Endothelin_B-getriggerte Aktivierung der eNOS ist hieran maßgeblich beteiligt. Die gesteigerte pulmonale Neoangiogenese wird durch monozytär freigesetzten VEGF-A induziert.¹⁰³

Dyspnoe ist das Leitsymptom des hepatopulmonalen Syndroms. Bei 20% der Patienten führt die chronische Hypoxämie zu Uhrglasnägeln, Trommelschlegelfingern und Zyanose.¹⁰² Da Patientin vor allem im Anfangsstadium häufig asymptomatisch sind eignet sich die Pulsoxymetrie als einfaches Screeningverfahren zur Früherkennung.¹⁰⁴ Differentialdiagnostisch ist eine primär

kardiale oder pulmonale Ursache der Dyspnoe stets auszuschließen.¹⁰⁵ Anhand des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) lässt sich der Schweregrad eines hepatopulmonalen Syndroms bestimmen. Rodriguez-Roisin et al. schlagen eine Einteilung in 4 Stadien ein, wobei ein hepatopulmonales Syndrom bei einem $\text{PaO}_2 \geq 80 \text{ mmHg}$ als mild, bei Werten zwischen 60 und 80 mmHg als moderat, zwischen 50 und 60 mmHg als schwer und bei PaO_2 -Werten $\leq 50 \text{ mmHg}$ als sehr schwer klassifiziert werden soll (vgl. Tabelle 4).¹⁰¹

Tabelle 4 - Stadieneinteilung des hepatopulmonalen Syndroms nach Rodriguez-Roisin et al.¹⁰¹

Stage	$\text{PA-a, O}_2^{\ddagger, \S}$ mmHg	$\text{Pa, O}_2^{+, \S}$ mmHg
Mild	≥ 15	≥ 80
Moderate	≥ 15	$< 80 - \geq 60$
Severe	≥ 15	$< 60 - \geq 50$
Very severe	≥ 15	< 50 (< 300 on 100% O_2)

Die Diagnosestellung stützt sich auf die Trias aus portaler Hypertension, pulmonaler Gefäßdilataion und arterieller Oxygenierungsstörung.¹⁰¹ Neben der arterielle Blutgasanalyse zur Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks wird die transthorakale Kontrastmittelechographie als Goldstandard in der Diagnostik der pulmonalen Gefäßdilataion eingesetzt.^{101, 106} Die transösophageale Kontrastmittelechographie ist zwar sensitiver, aber wegen der höheren Invasivität von nachgeordneter Bedeutung in der Diagnostik.¹⁰⁷

Die einzige kurative Therapieoption besteht in der Lebertransplantation. Eine symptomatische Behandlung der Hypoxie mit Sauerstoff kann erfolgen. Effektive medikamentöse Therapieoptionen bestehen derzeit nicht.¹⁰⁶

1.5.3 Portopulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks auf $\geq 25 \text{ mmHg}$ und wird im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung diagnostiziert.⁸⁵ Eine pulmonale Hypertonie infolge einer portalen Hypertension wird

als portopulmonale Hypertonie bezeichnet, sofern andere kausale Ursachen ausgeschlossen sind. Eine Lebererkrankung muss nicht zwingend vorliegen, ist aber in der Mehrzahl der Fälle ursächlich für die portale Hypertension.⁸⁵ Während das hepatopulmonale Syndrom durch einen geringen pulmonalen Gefäßwiderstand charakterisiert ist, kommt es bei der portopulmonalen Hypertonie zu einer Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstands. Fälle einer Transition vom hepatopulmonalen Syndrom zur portopulmonalen Hypertonie sind beschrieben.¹⁰⁸

Etwa 1-6% der Patienten mit portaler Hypertension entwickeln eine pulmonal-arterielle Hypertonie.¹⁰⁹ Der genaue pathomechanische Zusammenhang zwischen diesen beiden Komplikationen ist weiterhin unklar, auch wenn bereits genetische Risikofaktoren beschrieben wurden.¹¹⁰

Symptome und Diagnostik unterscheiden sich nicht von anderen Formen der pulmonalen Hypertonie.^{85,106} Bei der auf dem Einsatz von Vasodilatoren beruhenden medikamentösen Therapie ist zu beachten, dass β -Blocker ebenso wie hepatotoxische Medikamente und Antikoagulanzen vermieden werden sollten.⁸⁵ Die Prognose ist im Wesentlichen mit der Schwere der Lebererkrankung assoziiert.¹¹¹ Besonders relevant ist das Bestehen einer portopulmonalen Hypertonie für die Evaluation einer möglichen Transplantationsoption.¹¹² Krowka et al. konnten in einer Arbeit Mortalitätsraten nach Lebertransplantation von 100% bei Patienten mit mittlerem pulmonal-arteriellen Druck ≥ 50 mmHg und von 50% bei im Mittel 35-50mmHg nachweisen.¹¹³ Auch asymptomatische Patienten sollten daher für das Vorliegen einer portopulmonalen Hypertonie gescreent werden, welche in den meisten Fällen als relative Kontraindikation für eine Transplantation betrachtet wird.^{113,114}

1.5.4 Mechanische Beatmung bei Patienten mit Leberzirrhose und ACLF

Patienten mit Leberzirrhose müssen im Falle akuter Komplikationen häufig intubiert und künstlich beatmet werden (43% der intensivpflichtigen Patienten).¹¹⁵ Als Indikation für die künstliche Beatmung sind unter anderem die Intubation aufgrund

eines elektiven Eingriffs, die Schutzintubation zum Beispiel bei gastrointestinalen Blutungen oder schwerer hepatischer Enzephalopathie oder eine therapeutische Intubation bei Lungenversagen denkbar.¹¹⁵ Da ACLF-Patienten einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind, sind pulmonale Infektionen der wichtigste Prädiktor für eine Intubation und die Entwicklung eines Lungenversagens. Bereits früh konnte gezeigt werden, dass die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung auch speziell bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose ein unabhängiger Risikofaktor für signifikant erhöhte Kurzzeitmortalität ist.^{116,117} Wenngleich bisher wenig untersucht, scheint auch für Patienten mit ACLF eine mechanische Beatmung einen unabhängigen Risikofaktor für ein frühes Versterben darzustellen.^{118–120}

Zudem legen bisherige Studien nahe, dass nicht nur die Intubation an sich, sondern auch die Dauer der mechanischen Beatmung und der Zeitpunkt der Intubation einen Einfluss auf das Überleben der Patienten zu haben.^{121,122} Ein positiver Einfluss auf das Überleben kann bei früher Extubation angenommen werden.¹¹⁹ Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass eine vorrausgegangene mechanische Beatmung im Falle einer Lebertransplantation mit einem schlechten 1-Jahres-Überleben assoziiert ist.^{123,124}

1.5.5 Lungenversagen bei ACLF

Ein Lungenversagen im Rahmen eines ACLF wurde gemäß den EASL-CLIF Kriterien anhand des CLIF-OF Score definiert. Demnach ist der Abfall des Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion (auch als Horovitz-Quotient bezeichnet) unter den Wert von 200mmHg oder der Abfall des Quotienten aus peripherer kapillärer Sauerstoffsättigung und inspiratorischer Sauerstofffraktion unter den Wert von 214 bei bestehender Leberzirrhose als Lungenversagen zu werten.^{32,69} Innerhalb der sechs Organversagen, die das ACLF definieren, ist das Lungenversagen mit 9-16% am seltensten vertreten.^{118,125}

Obwohl bei generell hoher Mortalität einzelne Organversagen bei der Stratifizierung des ACLF bisher nicht gewichtet werden³², gibt es Hinweise darauf, dass speziell

Patienten mit ACLF und Lungenversagen einem außergewöhnlich hohem Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind. In früheren Studien werden Mortalitätsraten von 59-93% für Patienten mit ACLF und Lungenversagen angegeben.^{121,126}

Erstaunlicherweise wurde das Lungenversagen bisher nicht als unabhängiger Risikofaktor von der mechanischen Beatmung für das schlechte Überleben von ACLF-Patienten beschrieben.^{121,127} In diesem Zusammenhang fällt auf, dass viele der bisherigen Studien zu diesem Thema nicht zwischen mechanischer Beatmung einerseits und einem definierten Lungenversagen mit einem Horowitz-Quotienten unter 200mmHg (oder einem Quotienten aus Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion unter 214) andererseits präzisiert haben, sondern beide Entitäten häufig zusammengefasst wurden.^{119,120}

1.6 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist erstens, die Rolle von mechanischer Beatmung und Lungenversagen als eigenständiger Risikofaktoren für eine erhöhte Kurzzeitmortalität im Rahmen eines ACLF zu analysieren. Zweitens soll die prädiktive Performance etablierter Prognosemodelle (CLIF-C ACLF score, MELD score, MELD-Na score, Child-Pugh score) insbesondere im Hinblick auf Patienten mit respiratorischen Komplikationen evaluiert werden. Drittens soll in dieser Arbeit gezeigt werden, wie durch Adjustierung und Kalibrierung des CLIF-C ACLF Scores für respiratorische Komplikationen eine signifikant verbesserte, allen konventionellen Scores überlegene prädiktive Performance erreicht werden kann.

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Der Einschluss der Patienten erfolgte retrospektiv und erfasste im Zeitraum 03/2015-06/2019 insgesamt 498 Patienten mit diagnostizierter Leberzirrhose, die an der Universitätsklinik Frankfurt intensivmedizinisch behandelt wurden. Mehrfachaufenthalte wurden separat registriert und dokumentiert, sodass eine Gesamtanzahl von 775 Aufenthalten ausgewertet werden konnte.

Alle untersuchten Parameter (Vitalwerte, Vorerkrankungen, Medikation, Laborwerte, Symptome) wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation und – sofern der Aufenthalt entsprechend andauerte - am zweiten und siebten Tag nach Aufnahme erfasst. Zusätzlich wurden jeweils nach 30 Tagen, nach 90 Tagen und nach einem Jahr Patientendaten aus ambulanten oder stationären Aufenthalten einbezogen.

Darüber hinaus wurden alle Patienten bis Dezember 2020 auf Grundlage der Endpunkte „Exitus letalis“ oder „letzter lebender Kontakt“ beobachtet. Waren die Patienten aus der Versorgung am Universitätsklinikum Frankfurt ausgeschieden und der Verbleib unklar, erfolgte ein Telefoninterview mit dem hausärztlichen Betreuer, um das Überleben bis zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes zu evaluieren.

Die Erhebung der Daten erfolgte mit den Programmen ORBIS (Agfa HealthCare) und MetaVision (iMDsoft). Alle Aufnahmen wurden verschlüsselt dokumentiert und auf das Vorliegen der Diagnose einer Leberzirrhose und eines ACLF getestet. Die Diagnose Leberzirrhose basierte auf den Ergebnissen von Leberbiopsie, Abdomensonographie, Laboruntersuchungen, ösophageal-gastraler Endoskopie und radiologischer Bildgebung sowie auf dem Vorliegen relevanter klinischer Zirrhosezeichen, während die EASL-CLIF-Kriterien unter Verwendung des CLIF-OF Scores für die Diagnose eines ACLF herangezogen wurden. Dabei wird ein ACLF über das Vorliegen von hepatischen oder extrahepatischen Organversagen definiert.³²

Tabelle 5 - Definition der Organversagen gemäß EASL-CLIF-Kriterien

Organversagen	Definition
Leber	Bilirubin > 12 mg/dl
Niere	Serum-Kreatinin \geq 2 mg/dl oder Nierenersatztherapie
Kreislauf	Einsatz von Vasopressoren (außer Terlipressin bei HRS)
Gerinnung	INR \geq 2,5
Lunge	Horovitz-Index \leq 200mmHg oder $SpO_2/FiO_2 \leq 214$
ZNS	West-Haven-Grad \geq 3

Ein Anstieg des Gesamt-Bilirubins über 12 mg/dl galt dabei als Leberversagen, ein Anstieg des Serum-Kreatinins über 2 mg/dl oder eine Nierenersatztherapie definierte ein Nierenversagen, eine INR über 2,5 definierte ein Gerinnungsversagen, ein Horovitz-Index (PaO_2/FiO_2) kleiner 200mmHg oder ein Quotient aus pulsoxymetrischer Sauerstoffsättigung und inspiratorischer Sauerstofffraktion (SpO_2/FiO_2) kleiner 214 definierte ein Lungenversagen und die Notwendigkeit des Einsatzes von Vasopressoren (ausgenommen der Einsatz von Terlipressin bei hepatorenalem Syndrom) galt als Kreislaufversagen. Ein Versagen des zentralen Nervensystems wurde bei einer hepatischen Enzephalopathie (HE) der West-Haven-Grade 3 oder 4 zugrunde gelegt.^{128,129} Die hepatische Enzephalopathie ist eine Gehirnfunktionsstörung infolge einer Leberinsuffizienz oder eines porto-systemischen Shunts, die mit einer Einschränkung der Vigilanz einhergeht.¹⁸ Treten dabei grobe Desorientiertheit, Somnolenz oder Stupor auf, sind die Kriterien einer HE Grad 3 gem. West-Haven-Kriterien erfüllt. Ist der Patient komatös, liegt eine HE Grad 4 vor (vgl. Tabelle 6).

Das Vorhandensein von Aszites wurde anhand der letzten Sonographie-Berichte evaluiert. Laborwerte wurden aus dem täglichen Routinelabor oder den Blutgasanalysen aggregiert. Die Vitalparameter (SpO_2 , MAD, Temperatur etc.)

Tabelle 6 - West-Haven Schweregrade und die definierende klinische Symptomatik

West-Haven Schweregrad	Klinische Symptome
0	keine klinisch symptomatische Gehirnfunktionsstörung
1	Aufmerksamkeitsstörungen, Euphorie, Angst
2	Desorientiertheit, Lethargie, Apathie, Persönlichkeitsveränderungen
3	Somnolenz bis Stupor, grobe Desorientiertheit
4	Koma

wurden vom Patientenbett direkt automatisiert erfasst und aus der elektronischen Dokumentation entnommen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hessen genehmigt (Ethikantrag Nr. 20-707).

2.2 Berechnung der Leber- und ACLF-Scores

Die ACLF-Grade wurden gemäß der Definition von Moreau et al ermittelt.³² Ein ACLF Grad 1 wurde als singuläres Nierenversagen oder als extrarenales Organversagen mit einem Serum-Kreatinin-Spiegel zwischen 1,5-1,9 mg/dl und/oder einer hepatischen Enzephalopathie definiert. Es wurde nicht zwischen Grad Ia und Ib unterschieden. Patienten mit einem Zweifachorganversagen wurden dem ACLF-Grad 2 zugeordnet und Patienten mit 3 oder mehr Organversagen dem ACLF-Grad 3. Der CLIF-C-ACLF-Score wurde anhand der EF-Clif-Formel wie folgt ermittelt⁶⁹:

$$10 \times (0.33 \times \text{CLIF-OF} + 0.04 \times \text{Alter} + 0.63 \times \text{Ln} [\text{Leukozyten}] - 2)$$

2.3 Studiendesign und Subkohorten

In dieser Studie wurden die Patienten für die statistische Auswertung in den jeweiligen Kohorten in 3 Gruppen eingeteilt.

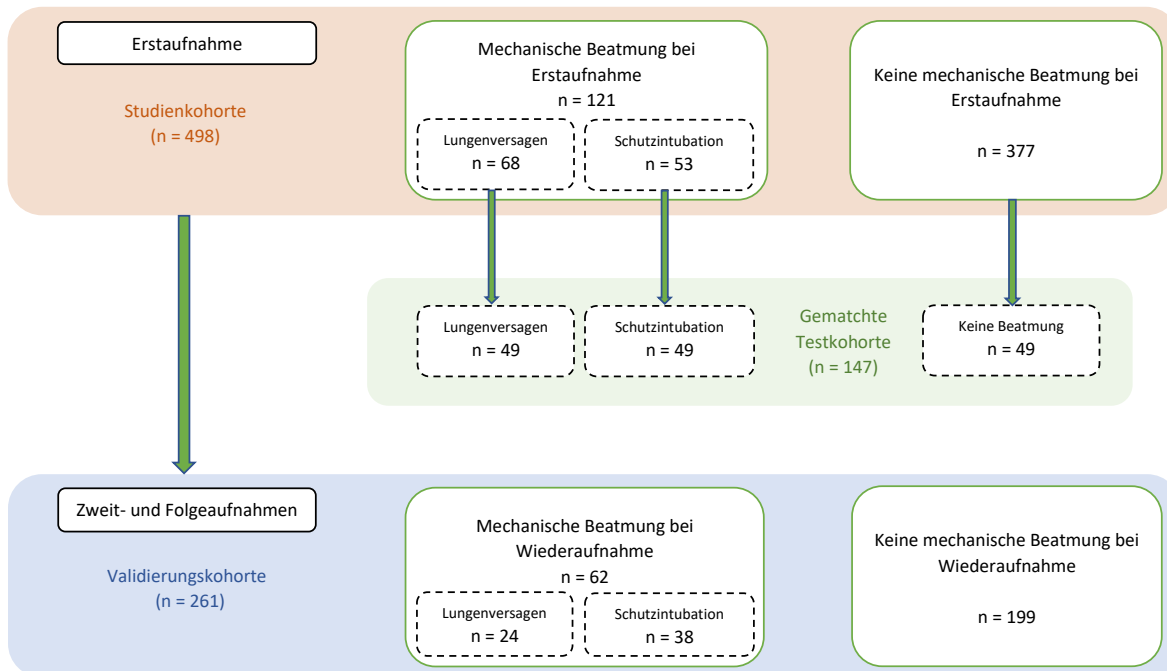


Abbildung 8 - Einteilung der Gesamtkohorte in Subgruppen. Die Gesamtzahl aller Aufnahmen beträgt 775. Von 498 Erstaufnahmen wurden 121 Patienten mechanisch beatmet. Davon konnten 68 Patienten mit Lungenversagen identifiziert werden. 53 Patienten waren schutzintubiert. 377 Patienten wurden bei Erstaufnahme nicht beatmet. Von den 261 Wiederaufnahmen konnten 24 Patienten mit Lungenversagen identifiziert werden, 38 Patienten waren schutzintubiert und 199 Patienten nicht beatmet. Aus den Patienten der Studienkohorte wurde mittels 1:1:1 Propensity Score Matching eine nach den Kovariablen Geschlecht und CLIF-C-ACLF-Score gematchte Testkohorte gebildet (n=147).

Patienten mit einem Horovitz-Index ≤ 200 mmHg oder einem Quotienten aus peripherer Sauerstoffsättigung und inspiratorischer Sauerstofffraktion ≤ 214 wurden gemäß CLIF-SOFA in die Gruppe 1 eingeteilt. Der Horovitz-Index berechnet sich als Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

In Gruppe 2 wurden alle mechanisch beatmeten Patienten ohne akutes Lungenversagen zusammengefasst. Diese Patienten zeigten einen Horovitz-Quotienten von über 200mmHg. Eine Intubation und Beatmung erfolgte hier

vorwiegend als Schutzintubation, z. B. aufgrund einer Varizenblutung oder einer hepatischen Enzephalopathie.

Alle Patienten, die bei Erstaufnahme nicht mechanisch beatmet waren, wurden der dritten Gruppe zugeordnet.

Um Prädiktoren für die Kurzzeitmortalität zu evaluieren, wurde in der Gesamtkohorte (n=498, medianer CLIF-C ACLF 42,6; IQA 36,-51,4) und einer Subkohorte aller Patienten mit definiertem ACLF (n=216, medianer CLIF-C ACLF 52,7; IQA 45,3-58,3) eine Cox-Regression durchgeführt.

Ein 1:1:1 Propensity Score Matching (PSM) wurde in Bezug auf die Kovariablen CLIF-C-ACLF-Score und Geschlecht durchgeführt, um zu überprüfen, inwieweit Lungenversagen und mechanische Beatmung als Risikofaktoren unabhängig vom Krankheitsprogress sind. Beim PSM wird eine paarweise Zuordnung von möglichst identischen Probanden zu den Studiengruppen angestrebt. Mittels logistischer Regression wird anhand aller relevanten Kovariablen zunächst der sogenannte Propensity Score geschätzt, um anschließend die Randomisierung entlang dieses Scores vorzunehmen.^{130,131}

In der gematchten Kohorte konnten insgesamt 147 Patienten (medianer CLIF-C-ACLF 54,4; IQA 48,7-58,7) mit ACLF bei Erstaufnahme inkludiert werden, 49 davon mit definiertem Lungenversagen, weitere 49 mit mechanischer Beatmung aber ohne Lungenversagen und 49 nicht beatmete Patienten. Die gematchte Kohorte wurde als Test-Kohorte für die Generierung einer Kalibrierungsvariablen genutzt, die zur Adjustierung des CLIF-C-ACLF Scores verwendet wurde. Zur Validierung der Ergebnisse wurde eine Validierungskohorte (n=261, medianer CLIF-C-ACLF 44,4, IQA 38,5 – 50,6) bestehend aus allen Wiederaufnahmen gebildet.

Zudem wurde eine gepoolte Kohorte aus ACLF- und Prä-ACLF-Patienten gebildet (n=307, medianer CLIF-C-ACLF 48,5; IQA 41 – 55,7). Prä-ACLF ist eine neu charakterisierte Entität, die im Rahmen jüngster Ergebnisse der PREDICT Studie entdeckt wurde und Patienten, die innerhalb von 90 Tagen ein ACLF entwickeln, umfasst (siehe Kapitel 1.3).⁶⁵ Es konnten 91 Patienten mit Prä-ACLF in der Studienkohorte identifiziert werden.

Um die prädiktive Performance der verschiedenen Zirrhose-Scores vergleichen zu können, wurden ROC-Analysen in den verschiedenen Kohorten (Testkohorte, Validierungskohorte, Gesamtkohorte, gepoolte Prä-ACLF-Kohorte) durchgeführt und miteinander verglichen.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte durch den Autor der Studie und wurde vornehmlich mit der Statistiksoftware SPSS Statistics 25 der Firma IBM durchgeführt. Für die Analyse von Überlebenszeiten und kumulativer Inzidenz wurden SAS Studio und Bias genutzt.

Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test getestet. Da in der Subgruppenanalyse bei kleineren Fallzahlen nicht immer eine Normalverteilung gegeben ist, sind deskriptive Daten als Median mit Interquartilsabstand (IQA) angegeben und entsprechend gekennzeichnet. Der Signifikanzwert p wird mit 3 Nachkommastellen angegeben.

Für den Vergleich stetiger Variablen zwischen den 3 Patientengruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test oder bei parametrischen Daten eine ANOVA durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ erreicht wurde.

Um die Lage signifikanter Unterschiede zu lokalisieren, wurde der Mann-Whitney-U-Test als Post-Hoc-Test für den Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für die Post-Hoc-Tests der ANOVA wurden bei Ungleichheit der Varianzen der Games-Howell und bei Gleichheit der Varianzen entsprechend der Verteilung der Fallzahlen und den Empfehlungen von Field (2013)¹³² der Test nach Gabriel oder der GT2 nach Hochberg verwendet. Bei allen Post-Hoc-Tests wurde die Bonferroni-Holm-Prozedur berücksichtigt und lokale Signifikanzniveaus wurden berechnet.

Kategoriale Variablen wurden mit dem Pearson- χ^2 -Test oder bei fehlenden Mindestvoraussetzungen mit dem exakten Test nach Fischer analysiert. Ebendiese Tests wurden auch als zweiarmige Post-Hoc-Tests verwendet. Die lokalen Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm wurden auch in diesen Fällen angepasst.

Für die Überlebenszeitanalyse wurden die Methode nach Kaplan-Meier oder der Aalen-Johanson-Schätzer verwendet. Weiter wurde eine proportionale Hazard-Regression nach der Fine-Gray-Methode durchgeführt und konkurrierende Risiken wie Lebertransplantation oder ein nicht ACLF-bedingter Tod wurden ausgeschlossen.

Mittels Cox-Regression wurden univariate und multivariate Risikofaktor-Analysen durchgeführt, um unabhängige Risikofaktoren für ein Lungenversagen zu identifizieren.

Zur Evaluation der prädiktiven Performance verschiedener Modelle wurden Isosensitivitätskurven/Grenzwertoptimierungskurven (auch ROC, engl.: receiver operating characteristics) berechnet. Dabei wird die Falsch-positiv-Rate über der Abszisse und die Sensitivität über der Ordinate dargestellt. Die Fläche unter der Kurve (AUROC, Area under the receiver operating characteristics) gibt unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität die Diskriminierungsfähigkeit eines Scores wieder. Der mögliche Wertebereich liegt zwischen 0 und 1, wobei bei einem Wert von 0,0 alle Prädiktionen inkorrekt, bei einem Wert von 1,0 alle Prädiktionen korrekt sind, sodass sich die AUROC als Wahrscheinlichkeit einer korrekten Vorhersage und als Maß für die prädiktive Qualität eines Scores interpretieren lässt. Paare von AUROCs wurden mithilfe des DeLong-Tests hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz verglichen.¹³³

Die Reduktion des Prädiktionsfehlers wurde wie folgt berechnet:

$$\Delta P_E = \frac{100 \times (\text{AUROC}_{\text{CLIF-C ACLF-R}} - \text{AUROC}_{\text{CLIF-C ACLF}})}{1 - \text{AUROC}_{\text{CLIF-C ACLF}}}$$

Die durch einen Score prognostizierte 28-Tage-Mortalität wurde mithilfe der vom EASL-CLIF Konsortium vorgeschlagenen Formel berechnet:

$$P = 1 - e^{-\text{CI}(t) \times e^{\beta(t) \times \text{CLIF-C ACLF}}}$$

2.5 Berechnung einer Kalibrierungsvariablen zur Adjustierung des CLIF-C-ACLF Score

Zur Adjustierung des CLIF-C-ACLF Score für die Risikofaktoren Lungenversagen und mechanische Beatmung wurde eine Kalibrierungsvariable mithilfe einer binär-logistischen Regression in der gematchten Kohorte (n=147) berechnet. Um die Risikofaktoren adäquat zu faktorisieren wurde der Kalibrierungsvariablen – angelehnt an die Ergebnisse der Prädiktoren-Analyse durch multivariate Cox-Regression - im Fall eines Lungenversagens der Wert 1, im Fall einer mechanischen Beatmung der Wert 0,5 und bei nicht beatmeten Patienten der Wert -0,1 zugeordnet. Zur pragmatischeren Handhabung wurden die Kalibrierungsvariable und die errechnete Faktorisierung auf einen ganzzahligen Wert gerundet. Der für die o. g. Risikofaktoren adjustierte CLIF-C-ACLF Score oder CLIF-C-ACLF-R Score wurde wie folgt berechnet¹³⁴:

$$\text{CLIF-C ACLF-R} = \text{CLIF-C ACLF} + (20 \times \text{CV})$$

Durch die Faktorisierung mittels Kalibrierungsvariablen erhalten Patienten mit Lungenversagen zusätzliche 20 Punkte, Patienten mit mechanischer Beatmung zusätzliche 10 Punkte und Patienten ohne Beatmung 2 Punkte weniger im Vergleich zum CLIF-C-ACLF Score.¹³⁴ Die dadurch verbesserte Genauigkeit in der Prädiktion der Kurzzeitmortalität wurde mittels ROC-Analysen und AUROC-Berechnung quantifiziert.

3 Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zwischenzeitlich zur Veröffentlichung angenommen bei: Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2022.¹³⁴

3.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Von März 2015 bis Juli 2019 wurden 498 Patienten mit diagnostizierter Leberzirrhose und intensivmedizinischer Behandlung in die Studie aufgenommen. Die wichtigsten Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Das mediane Alter in der Studienkohorte betrug 60 Jahre. 357 (71,7%) Patienten waren männlichen, 141 (28,3%) weiblichen Geschlechts. Alkoholabusus war bei 262 (52,6%) Patienten und damit am häufigsten ätiologisch ursächlich, gefolgt von viralen Hepatitiden (120 Patienten, 24,1%), kryptogenen Ursachen (46 Patienten, 9,2%) und NASH (40 Patienten, 8%).¹³⁴ Unter sonstigen ätiologischen Faktoren sind seltene Lebererkrankungen wie Autoimmunhepatitis, Primär sklerosierende Cholangitis, Primär biliäre Cholangitis, Morbus Wilson, Hämochromatose, Cirrhose cardiaque und DILI zusammengefasst.

40% der Patienten hatten bei Aufnahme eine CHILD-C-Leberzirrhose und der mediane MELD-Score betrug 18,5 Punkte (IQA 13,1-25,2), während der mittlere CLIF-C-ACLF-Score 42,6 (IQA 36,8-51,4) betrug.

Insgesamt 216 Patienten (43,4%) zeigten bei Aufnahme auf die ICU ein ACLF. Weitere 43 Patienten (8,6%) entwickelten ein ACLF im Verlauf. Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurde bei 90 Patienten (18,1%) ein ACLF Grad 1 ermittelt, bei 67 Patienten (13,5%) ein ACLF Grad 2 und 59 Patienten (11,8%) hatten ein ACLF Grad 3 (vgl. Abbildung 9).

Tabelle 7 – Dargestellt sind die Patientencharakteristika der Studienkohorte (n=498). Die Unterschiede zwischen Patienten mit akuter Dekompensation und Patienten mit ACLF wurden auf statistische Signifikanz untersucht.

Variablen	Studienkohorte n=498	Akute Dekompensation n=282 (56.6%)	ACLF n=216 (43.4%)	p-Wert
Patientendaten				
Alter, Median (IQA)	60 (52-67)	61 (52-67)	60 (52-67)	0,777
Weibliches Geschlecht, Patienten (%)	141 (28,3%)	94 (33,3%)	47 (21,8%)	0,004
Dauer des Intensivaufenthalts [Tage], Median (IQA)	2.5 (1-7)	2 (1-4)	5 (2-11)	0,000
Scores				
CLIF-C-ACLF, Median (IQA)	42.6 (36.8-51.4)	38.6 (33.7-42-5)	52.7 (45.3-58.3)	0,000
CLIF-C-AD, Median (IQA)	58.2 (51.3-68.3)	53.5 (47.6-596)	67.0 (59.2-77.7)	0,000
MELD, Median (IQA)	18.5 (13.1-25.2)	14 (10.8-18.6)	25.9 (20.3-31.8)	0,000
MELD-Na, Median (IQA)	21.4 (14.9-29.1)	17.1 (12.6-22.9)	28.8 (21.9-34.4)	0,000
Vitalparameter				
Herzfrequenz, Median (IQA)	82 (76-97)	80 (75-93)	87 (78-102)	0,002
RR systolisch, Median (IQA)	115 (99-130)	118 (103-133)	109 (94-125)	0,000
MAP, Median (IQA)	81 (71-91)	84 (74-94)	77 (67-86)	0,000
Zirrhose-Komplikationen				
Aszites, Patienten (%)	365 (73,3%)	192 (68,1%)	173 (80,1%)	0,006
Pleuraerguss, Patienten (%)	117 (23,5%)	53 (18,8%)	64 (29,6%)	0,006
Akutes Nierenversagen, Patienten (%)	199 (40,0%)	45 (16,0%)	154 (71,3%)	0,000
Ösophagusvarizen, Patienten (%)	319 (64,1%)	185 (65,6%)	134 (62,0%)	0,233
Hepatische Enzephalopathie, Patienten (%)	110 (22,1%)	26 (9,2%)	84 (38,9%)	0,000
TIPS, Patienten (%)	107 (21,5%)	89 (31,6%)	18 (8,3%)	0,000
Lebertransplantation, Patienten (%)	14 (2,8%)	8 (2,8%)	6 (2,8%)	0,975
Virale Ätiologie, Patienten (%)	120 (24,1%)	69 (24,5%)	51 (23,6%)	0,825
Ethyltoxische Ätiologie, Patienten (%)	263 (52,8%)	148 (52,5%)	115 (53,2%)	0,867
Infektionen				
SBP, Patienten (%)	58 (11,6%)	13 (4,6%)	45 (20,8%)	0,000
Pneumonie, Patienten (%)	56 (11,2%)	20 (7,1%)	36 (16,7%)	0,001
Andere Infektionen, Patienten (%)	123 (24,7%)	48 (17,0%)	75 (34,7%)	0,000
Labordaten				
Natrium, mmol/l, Median (IQA)	136 (131-140)	137 (133-140)	135 (129-139)	0,002
Laktat, mg/dl, Median (IQA)	17 (12-28)	15 (11-22)	22 (14-40)	0,000
Serum-Kreatinin, mg/dl, Median (IQA)	1.3 (0.9-2.4)	1.0 (0.8-1.3)	2.5 (1.8-3.7)	0,000
Bilirubin, mg/dl, Median (IQA)	2.1 (1.1-5.1)	1.7 (1.0-3.1)	3.5 (1.2-8.9)	0,000
CRP, mg/dl, Median (IQA)	2.5 (0.74-5.5)	1.2 (0.4-3.2)	4.3 (1.7-8.3)	0,000
Albumin, g/dl, Median (IQA)	2.8 (2.3-3.3)	2.8 (2.4-3.3)	2.6 (2.2-3.2)	0,010
INR, Median (IQA)	1.5 (1.3-1.9)	1.5 (1.3-1.7)	1.7 (1.4-2.3)	0,000
Leukozyten, 109/l, Median (IQA)	8.2 (5.3-12.2)	6.9 (4.6-10.5)	10.2 (6.2-15.4)	0,000
Hämoglobin, g/dl, Median (IQA)	9.1 (7.7-11)	9.5 (8-11.4)	8.6 (7.4-10.3)	0,000
Thrombozyten, 109/l, Median (IQA)	101 (62-152)	102 (67-159)	93 (58-147)	0,122

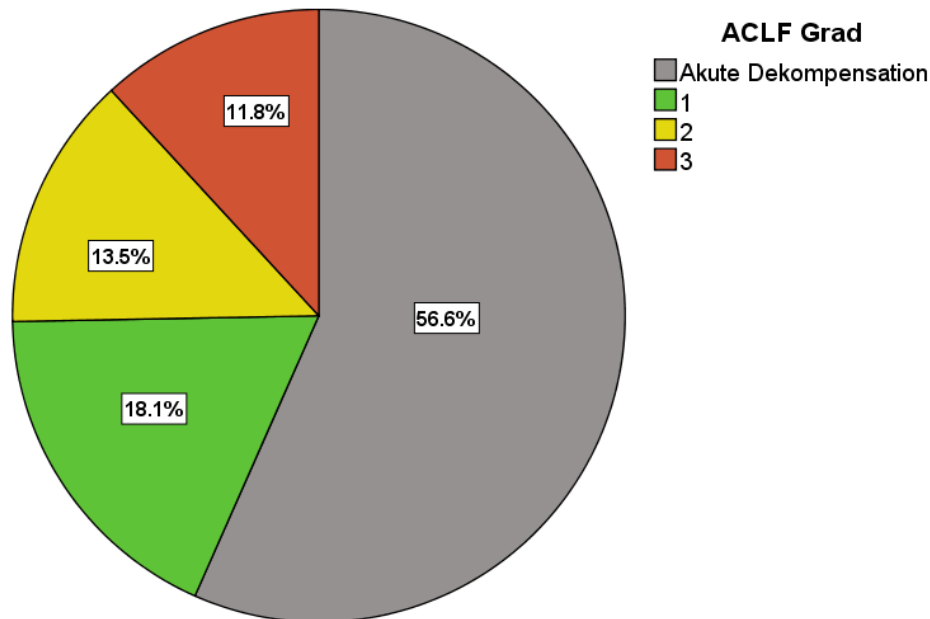


Abbildung 9 – Verteilung der ACLF-Grade in der Gesamtkohorte (n=498, Klassifikation nach Moreau et al.). Bei 216 Patienten konnte ein definiertes ACLF nachgewiesen werden.

159 Patienten (73,6%) im akut-auf-chronischen Leberversagen zeigten ein Nierenversagen. Ein Kreislaufversagen konnte bei 115 Patienten (53,2%) beobachtet werden. Ein deutlich geringerer Anteil der Patienten entwickelte ein Leberversagen (75 Patienten, 34,7%), ein Gerinnungsversagen (72 Patienten, 33,3%), ein Lungenversagen (68 Patienten, 31,5%) oder ZNS-Störungen im Sinne einer hepatischen Enzephalopathie (44 Patienten, 20,3%) (vgl. Abbildung 10).¹³⁴

Während 85 ACLF-Patienten (39,4%) ein einfaches Organversagen entwickelten, konnte bei 68 Patienten (31,5%) ein Zweiorganversagen festgestellt werden. Bei 44 Patienten (20,4%) versagten 3 Organe, bei 12 Patienten (5,6%) 4 Organe und 2 Patienten (0,9%) entwickelten ein fünffaches Organversagen (vgl. Abbildung 11).

Der mediane MELD-Score bei Patienten mit ACLF betrug 25,9 Punkte (IQA 20,3-31,8), der mediane CLIF-C-ACLF-Score 52,7 (IQA 45,3-58,3, vgl. Tabelle 7).

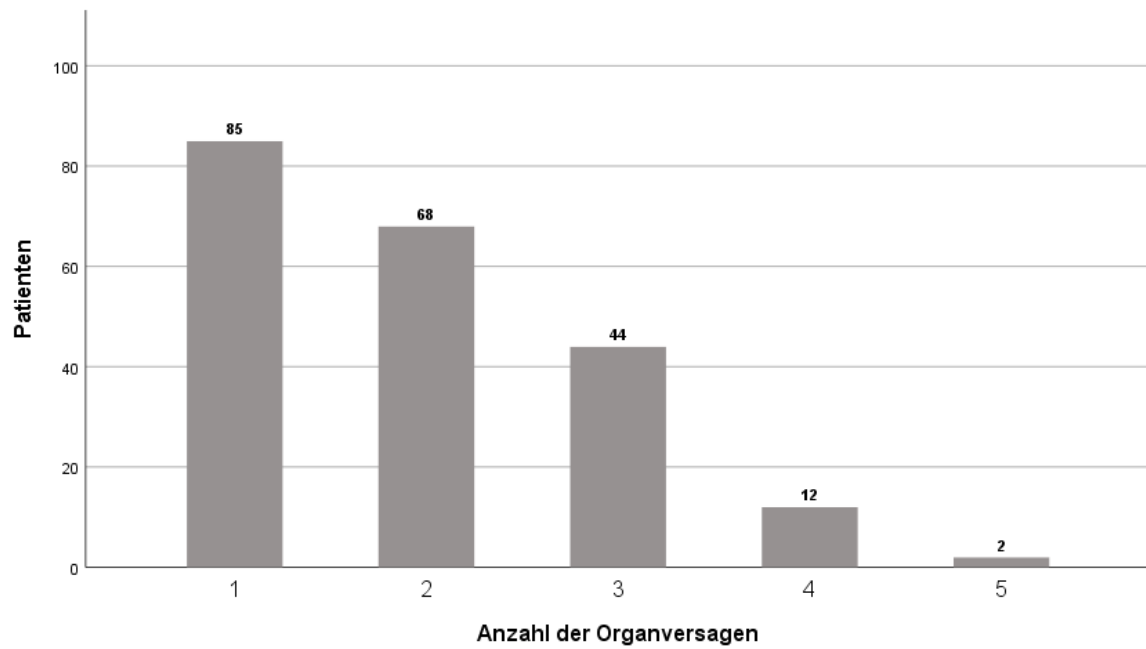


Abbildung 10 - Anzahl der Organversagen bei 216 Intensivpatienten mit Leberzirrhose und ACLF

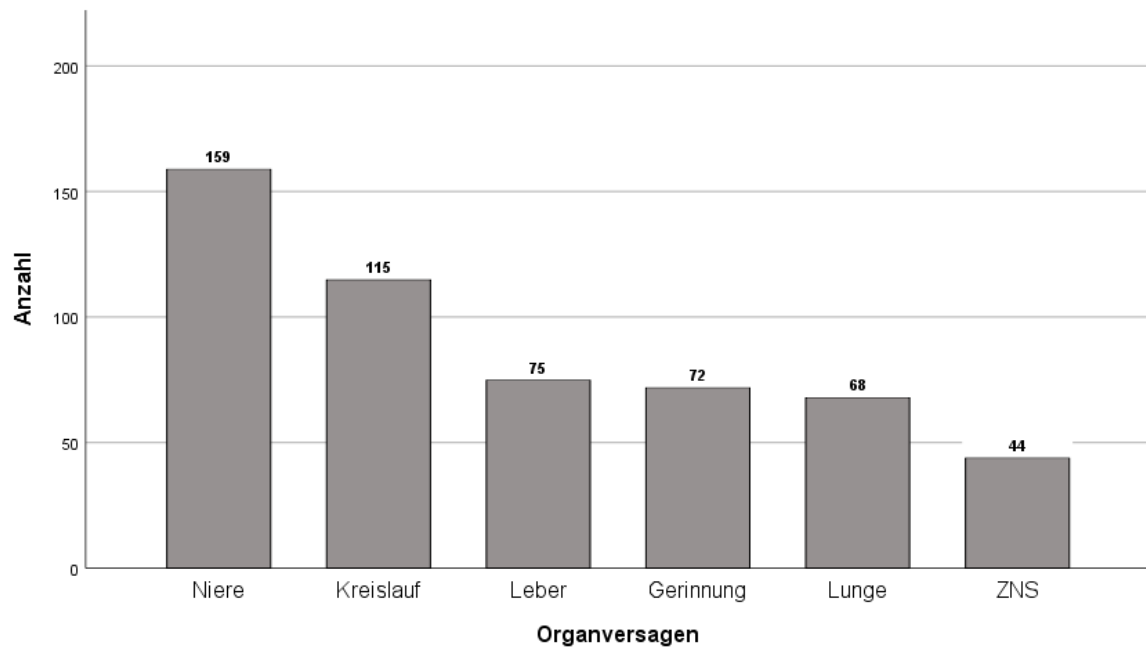


Abbildung 11 – Verteilung der Organversagen in der Studienkohorte bestehend aus 498 Patienten mit Leberzirrhose und intensivmedizinischer Behandlung.

Patienten mit ACLF waren signifikant häufiger von Infektionen betroffen als Patienten ohne ACLF ($p < 0,001$). Zu einer spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP) kam es bei 20,8% der ACLF-Patienten, während bei akuter Dekompensation lediglich in 4,6% eine SBP nachgewiesen werden konnte ($p < 0,001$). Pneumonien traten zu 16,7% bei vorhandenem ACLF und zu 7,1% unter akuter Dekompensation auf ($p = 0,001$, siehe Tabelle 7).

91 Patienten (18,1%) entwickelten bei initial akuter Dekompensation innerhalb von 90 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation ein ACLF und wurden gemäß der Definition der PREDICT-Studie als eigene Subgruppe mit der Bezeichnung Prä-ACLF klassifiziert.^{59,134} 62 der verbleibenden Patienten mit akuter Dekompensation (12,4%) wurden innerhalb von 90 Tagen wiederaufgenommen oder verstarben, sodass diese Patienten der UDC-Subgruppe zugeordnet wurden. Die akute Dekompensation der 169 Patienten (33,9%) ohne Wiederaufnahme, ACLF oder Exitus letalis innerhalb von 90 Tagen, wurde definitionsgemäß als SDC klassifiziert. Tabelle 8 zeigt die klinischen Charakteristika der verschiedenen AD-Phänotypen.

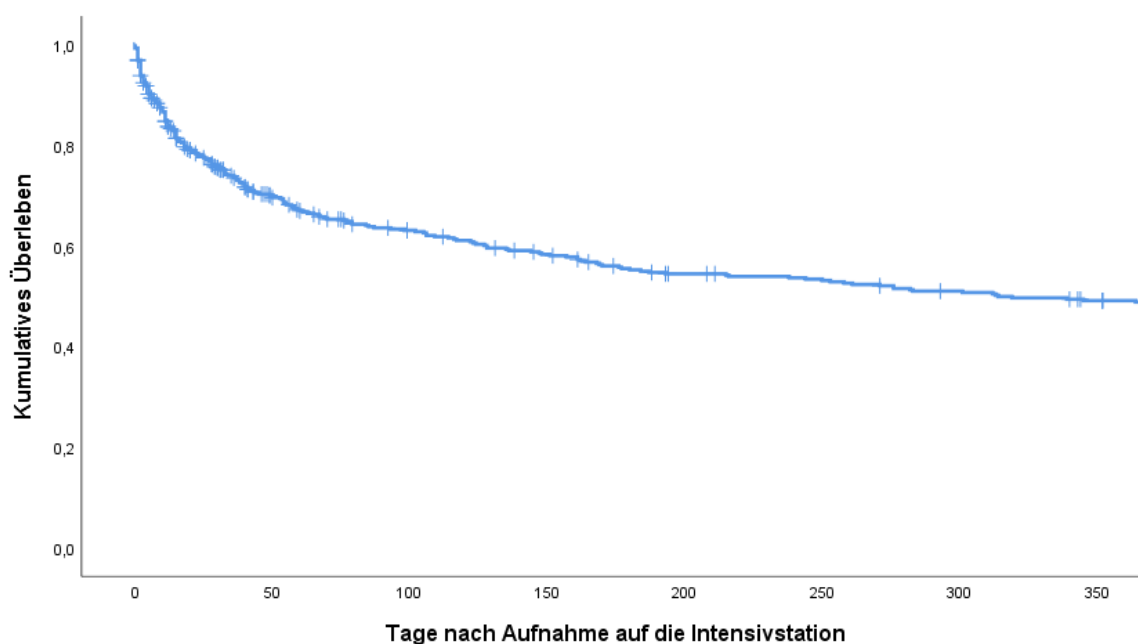
Tabelle 8 - Klinische Charakteristika der verschiedenen AD-Subgruppen. Die Einteilung erfolgte entlang der Definitionen der PREDICT-Studie.

Variablen	Studienkohorte n=498	SDC n=169 (33,9%)	UDC n=62 (12,4%)	ACLF n=176 (35,3%)	Prä-ACLF n=91 (18,3%)
Patientendaten					
Alter, Median (IQA)	60 (52-67)	62 (53-67)	62 (52-69)	59 (51-66)	61 (53-66)
Weibliches Geschlecht, Patienten (%)	141 (28,3%)	59 (34,9%)	15 (24,2%)	39 (22,2%)	28 (30,8%)
ICU-Aufenthalt [Tage], Median (IQA)	2,5 (1-7)	1 (1-2)	1 (1-3)	5 (2-11)	5 (3-8)
Mortalität					
28-Tage-Mortalität, Patienten (%)	128 (25,7%)	3 (1,8%)	17 (27,4%)	96 (54,5%)	12 (13,2%)
90-Tage-Mortalität, Patienten (%)	171 (34,3%)	12 (7,1%)	29 (46,8%)	108 (61,4%)	22 (24,2%)
1-Jahres-Mortalität, Patienten (%)	225 (45,2%)	38 (22,5%)	29 (46,8%)	122 (69,3%)	36 (39,6%)
Scores					
CLIF-C ACLF, Median (IQA)	42,6 (36,8-51,4)	38,2 (33,7-42,4)	39,8 (33,6-44,5)	52,7 (45,3-58,3)	40,4 (36,3-44,8)
CLIF-C AD, Median (IQA)	58,2 (51,3-68,3)	53,2 (47,4-59,3)	54,2 (48,5-61,5)	67,0 (59,2-77,7)	57,5 (51,7-62,7)
MELD, Median (IQA)	18,5 (13,1-25,2)	13,3 (10,4-18,8)	16,3 (11,9-21,0)	25,9 (20,3-31,8)	16,8 (13,4-21,1)
MELD Na, Median (IQA)	21,4 (14,9-29,1)	16,3 (1,2-22,8)	17,7 (13,3-24,9)	28,8 (21,9-34,4)	20,1 (16,9-25,9)

3.2 Mortalität und Todesursachen

Ein Jahr nach Aufnahme auf die Intensivstation war nahezu die Hälfte der Patienten aus dem Kollektiv verstorben (45,2%).

Die Sterblichkeit auf der Intensivstation betrug 20,5%. 28 Tage nach ICU-Aufnahme waren mit 25,7% bereits etwa mehr als ein Viertel der behandelten Patienten verstorben. Nach 90 Tagen erhöhte sich die Verstorbenenrate auf 34,3% (vgl. Abbildung 12).



Tage	0	50	100	150	200	250	300	350
# dem Risiko ausgesetzt	497	297	253	230	208	202	191	181

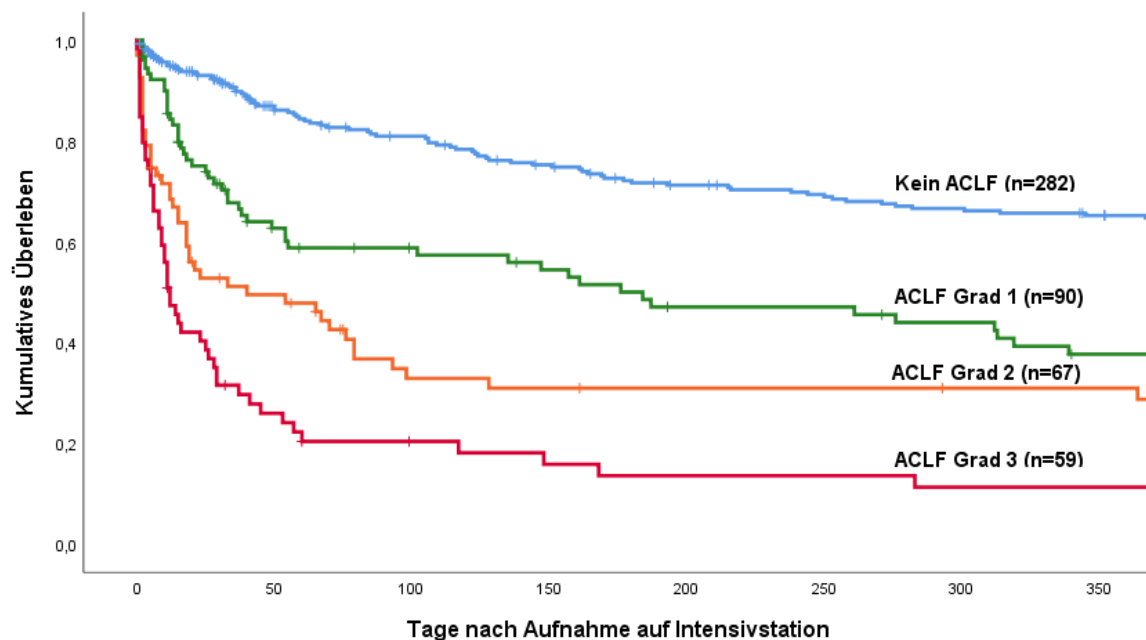
Abbildung 12 – Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtkohorte (n=498)

Ursächlich für das Versterben der Patienten war in 34,2% der Fälle die Entwicklung einer Sepsis, in 19,3% die Verschlechterung eines ACLF, in 14,4% ein hämorrhagischer Schock (meist aufgrund von gastrointestinalen Blutungen), in 4,1% ein kardiogener Schock und in 2,1% Aspiration. Weitere Ursachen wie intestinale Ischämien, intrazerebrale Blutungen, Stati epileptici oder hepatozelluläre Karzinome

fürten in 7,4% der Fälle zum Tod. In 13,5% konnte keine klare Todesursache evaluiert werden.

In der Kohorte der Patienten mit ACLF war sowohl die Kurzzeit- als auch die Langzeitsterblichkeit signifikant erhöht ($p < 0,001$). 38,4% der ACLF-Patienten verstarben während des Indexaufenthalts auf der Intensivstation, 43,5% innerhalb von 28 Tagen und 56,5% innerhalb von 90 Tagen. Ein Jahr nach Aufnahme waren 66,2% der Patienten mit ACLF verstorben.¹³⁴

Erwartungsgemäß stieg die 28-Tage-Sterberate mit höherem ACLF-Grad an (ACLF-Grad 0: 11,5% I: 29,8%; II: 49,3%; III: 74,1%, siehe Abbildung 13).



	Tage	0	50	100	150	200	250	300	350
# dem Risiko ausgesetzt	Kein ACLF	282	205	186	170	156	150	144	139
	ACLF Grad 1	90	48	41	37	31	31	28	23
	ACLF Grad 2	67	30	17	16	15	15	14	14
	ACLF Grad 3	59	14	9	7	6	6	5	5

Abbildung 13 - Überleben von Patienten mit Leberzirrhose nach Aufnahme auf die Intensivstation in Abhängigkeit vom ACLF-Grad ($n=498$).¹³⁴

Bei der Analyse der Organversagen-Subgruppen ergab sich die höchste 28-Tage-Mortalität ($p < 0,01$) in der Gruppe der Patienten mit Lungenversagen (67,6%) und

Gerinnungsversagen (61,5%), gefolgt von Patienten mit Kreislaufversagen (53,7%) und Leberversagen (47,2%). Die Patienten mit singulärem Nierenversagen (44,5%) oder ZNS-Versagen bzw. hepatischer Enzephalopathie Grad 3 oder 4 (36,8%) wiesen die geringste Kurzzeitmortalität auf ($p = 0,003$; vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9 - 28-Tage-Mortalität in den Organversagen-Subgruppen. Lungen- und Gerinnungsversagen weisen die höchste Kurzzeitmortalität auf ($p=0,001$), während Nieren- und ZNS-Versagen sich mit der geringsten Kurzzeitmortalität präsentieren ($p=0,003$).

Organversagen	Anzahl der Organversagen	28-Tage Mortalität	p-Wert
Lungenversagen	68	0,676	0,001
Gerinnungsversagen	72	0,615	
Kreislaufversagen	115	0,537	
Leberversagen	75	0,472	
Nierenversagen	159	0,445	0,003
ZNS-Versagen	44	0,368	

3.3 Lungenfunktionsstörungen bei ACLF

Die wichtigsten Beatmungs- und Oxygenierungsparameter der Studienkohorte sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10 - Beatmungs- und Oxygenierungsparameter aller beatmeten Patienten ($n=121$)

Beatmung	
Beatmung bei Aufnahme auf ICU, Patientenzahl (%)	121 (24,3%)
Horovitz-Index [mmHg], Median (IQA)	247 (161-353)
Atemzüge pro Minute, Median (IQA)	21 (17-26)
SpO ₂ [%], Median (IQA)	97 (95-100)
FiO ₂ , Median (IQA)	0,44 (0,31-0,59)
PaO ₂ [mmHg], Median (IQA)	96,7 (76-129)
PvO ₂ [mmHg], Median (IQA)	41,7 (34-53)

ICU: Intensive care unit; IQA: Interquartilsabstand; SpO₂: periphere Sauerstoffsättigung; FiO₂: Sauerstofffraktion; PaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; PvO₂: venöse Sauerstoffsättigung

121 Patienten (24,3%) waren oder wurden während des Indexaufenthalts intubiert. Die medianen Partialdrücke der mechanisch beatmeten Patienten für arterielles und venöses Blut lagen bei 96,7mmHg, bzw. 41,7mmHg. Die mediane Atemfrequenz lag bei 21 Atemzügen pro Minute und die mediane Sauerstofffraktion bei 0,44. Der Interquartilsabstand der Sauerstoffsättigung lag bei 95-100%.

Von den 121 beatmeten Patienten, wurden 68 aufgrund eines akuten Lungenversagens mit einem Horovitz-Index kleiner 200 mmHg intubiert und beatmet, bei 53 Patienten erfolgte eine Schutzintubation, z. B. aufgrund von schwerer hepatischer Enzephalopathie, gastrointestinalen Blutungen oder durchgeführten Interventionen/Operationen. In 5 Fällen erfolgte eine Intubation aufgrund von respiratorischer Insuffizienz bei hydropischer Dekompensation, ohne dass die Kriterien für ein Lungenversagen erfüllt wurden.

Die Subgruppe der Patienten mit Lungenversagen wird in der Folge als LV-Gruppe oder ACLF-LV bezeichnet. Analog dazu werden die Patienten mit mechanischer Beatmung als MV-Gruppe oder bei Erfüllung der Kriterien als ACLF-MV bezeichnet. Beide Gruppen wurden auf Unterschiede sowohl untereinander als auch im Vergleich zu den 377 nicht beatmeten Patienten der Studienkohorte (NoMV-Gruppe) getestet.

3.4 Risikofaktoren für Lungenversagen

Die Ergebnisse der dreiarmigen univarianten Analyse zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für ein Lungenversagen von Patienten mit Leberzirrhose sind in Tabelle 11 dargestellt.

Geschlecht und Alter der Patienten waren in allen drei Gruppen gleich verteilt. Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 3 Tage für die Gesamtkohorte, 2 Tage bei den nicht beatmeten Patienten und jeweils 5 Tage bei den beatmeten Patienten unabhängig vom Lungenversagen ($p=0,822$ für LF vs. MV).

Tabelle 11 - Klinische Daten von 498 Zirrhosepatienten bei Aufnahme auf die Intensivstation. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, die untereinander verglichen wurden. 68 Patienten erfüllten die Kriterien für ein Lungenversagen und wurden der ACLF-LV-Gruppe zugeordnet. 53 Patienten mit mechanischer Beatmung und Horowitz-Index > 200 mmHg wurden der MV-Gruppe zugeordnet. Die verbleibenden 377 nicht beatmeten Patienten wurden der NoMV-Gruppe zugeordnet.¹³⁴

Variablen	Gesamtkohorte n=498	Lungenversagen n=68 (13,7%)	Mechanische Beatmung n=53 (10,6%)	Keine Beatmung n=377 (75,7%)	p- Wert	LF vs. MV	MV vs. NoMV	LF vs. NoMV
Patientendaten								
Alter, Median (IQA)	60 (52-67)	58 (48-64)	60 (52-68)	61 (53-67)	0.103			
Männlich, Patienten (%)	357 (71.7%)	53 (77.9%)	41 (77.4%)	263 (69.8%)	0.242			
Weiblich, Patienten (%)	141 (28.3%)	15 (22.1%)	12 (22.6%)	114 (30.2%)	0.242			
Scores								
CLIF-C-ACLF, Median (IQA)	42,6 (36,8-51,4)	55,2 (48-62,5)	51,7 (43,7-57,4)	40,9 (35,8-48,1)	0.000	0.014	0.000	0.000
CLIF-C-AD, Median (IQA)	58,2 (51,3-68,3)	65,4 (56,9-76,7)	61,9 (53,1-75,1)	57,2 (50,6-66,4)	0.000	0.262	0.012	0.000
MELD, Median (IQA)	18,5 (13,1-25,2)	24,6 (18,4-33,9)	21,2 (17,9-27,5)	16,8 (12,2-22,7)	0.000	0.047	0.000	0.000
MELD-Na, Median (IQA)	21,4 (14,9-29,1)	27,2 (18,6-35,1)	22,6 (16,9-31,4)	20,5 (14-27,9)	0.000	0.100	0.056	0.000
ACLF								
ACLF Grad 0, Patienten (%)	282 (56.6%)	11 (16.2%)	17 (32.1%)	254 (67.4%)	0.000	0.040	0.000	0.000
ACLF Grad 1, Patienten (%)	90 (18.1%)	7 (10.3%)	10 (18.9%)	73 (19.4%)	0.199			
ACLF Grad 2, Patienten (%)	67 (13.5%)	18 (26.5%)	16 (30.2%)	33 (8.8%)	0.000	0.652	0.000	0.000
ACLF Grad 3, Patienten (%)	59 (11.8%)	32 (47.1%)	10 (18.9%)	17 (4.5%)	0.000	0.001	0.000	0.000
ICU-Aufenthalt [Tage], Median (IQA)	3 (1-7)	5 (2-14)	5 (2-13)	2 (1-5)	0.000	0.822	0.000	0.000
Vitalparameter								
Herzfrequenz, Median (IQA)	82 (76-97)	97 (82-112)	86 (77-103)	80 (75-93)	0.000	0.010	0.143	0.000
RR systolisch, Median (IQA)	115 (99-130)	105 (94-124)	122 (105-136)	115 (99-131)	0.004	0.003	0.135	0.006
RR diastolisch, Median (IQA)	60 (54-69)	56 (47-66)	61 (54-72)	61 (55-70)	0.009	0.039	0.972	0.002
MAP, Median (IQA)	81 (71-91)	75 (65-84)	85 (75-95)	82 (72-91)	0.003	0.013	0.630	0.001
Temperatur, Median (IQA)	36,5 (36-36,9)	36,3 (34,7-37)	36,1 (35,2-36,8)	36,6 (36,2-36,9)	0.000	0.135	0.000	0.028
Beatmungsparameter								
Künstliche Beatmung bei Aufnahme	79 (15.9%)	47 (69.1%)	32 (60.4%)	0 (0.0%)	0.000	0.306	0.000	0.000
Horowitz, mmHg, Median (IQA)	331 (231-430)	176 (122-247)	324 (279-458)	373 (310-454)	0.000	0.000	0.239	0.000
Atemfrequenz, p.M., Median (IQA)	20 (16-26)	21 (16-27)	21 (17-25)	20 (16-26)	0.707			
SpO ₂ , %, Median (IQA)	97 (95-99)	96 (94-98,8)	100 (95-100)	97 (95-99)	0.000	0.000	0.000	0.022
FiO ₂ , Median (IQA)	0,21 (0,21-0,30)	0,5 (0,4-0,6)	0,33 (0,27-0,48)	0,21 (0,21-0,24)	0.000	0.000	0.000	0.000
PaO ₂ , mmHg, Median (IQA)	90,6 (75,1-114)	84,3 (69-111,3)	121 (89,1-157)	89,2 (74,3-108)	0.000	0.000	0.000	0.579
Infektionen								
SBP, Patienten (%)	58 (11.6%)	14 (20.6%)	8 (15.1%)	36 (9.5%)	0.023	0.437	0.212	0.008
Pneumonie, Patienten (%)	56 (11.2%)	28 (41.2%)	8 (15.1%)	20 (5.3%)	0.000	0.002	0.007	0.000
Andere Infektionen, Patienten (%)	123 (24.7%)	20 (29.4%)	21 (39.6%)	82 (21.8%)	0.012	0.239	0.004	0.167
Zirrhosekomplikationen								
Aszites, Patienten (%)	365 (73.3%)	51 (75.0%)	42 (79.2%)	272 (72.1%)	0.603			
HRS, Patienten (%)	136 (27.3%)	24 (35.3%)	17 (32.1%)	95 (25.2%)	0.162			
Aktive GI-Blutung, Patienten (%)	133 (26.7%)	15 (22.1%)	18 (34.0%)	100 (26.5%)	0.336			
Transfusion, Patienten (%)	191 (38.4%)	32 (47.1%)	35 (66.0%)	124 (32.9%)	0.000	0.045	0.000	0.022
Ösophagusvarizen, Patienten (%)	319 (64.1%)	37 (54.4%)	26 (49.1%)	256 (67.9%)	0.003	0.475	0.007	0.012
Hep. Enzephalopathie, Patienten (%)	110 (22.1%)	20 (29.4%)	17 (32.1%)	73 (19.4%)	0.001	0.443	0.033	0.001
TIPS, Patienten (%)	107 (21.5%)	5 (7.4%)	4 (7.5%)	98 (26.0%)	0.000	0.968	0.003	0.001
Lebertransplantation, Patienten (%)	14 (2.8%)	1 (1.5%)	3 (5.7%)	10 (2.7%)	0.362			
Labordaten								
Natrium, mmol/l, Median (IQA)	136 (131-140)	135 (130-141)	137 (130-142)	136 (131-140)	0.628			
Laktat, mg/dl, Median (IQA)	17 (12-28)	33 (16-59)	27 (15,5-58)	16 (11-24)	0.000	0.841	0.000	0.000
Kreatinin, mg/dl, Median (IQA)	1,3 (0,9-2,4)	1,6 (1,2-2,9)	1,8 (1,2-2,6)	1,2 (0,9-2,1)	0.001	0.940	0.006	0.004
Bilirubin, mg/dl, Median (IQA)	2,1 (1,1-5,1)	4,8 (1,9-10,1)	2,2 (1,2-4,5)	1,9 (1,4-6)	0.000	0.003	0.420	0.000
CRP, mg/dl, Median (IQA)	2,5 (0,74-5,5)	5,4 (2,8-10,4)	3,3 (0,5-6,9)	1,9 (0,7-4,5)	0.206			
Albumin, g/dl, Median (IQA)	2,8 (2,3-3,3)	2,5 (2,1-2,9)	2,8 (2,3-3,6)	2,8 (2,4-3,3)	0.005	0.018	0.531	0.001
INR, Median (IQA)	1,5 (1,3-1,9)	1,9 (1,5-2,5)	1,7 (1,5-2,3)	1,5 (1,3-1,8)	0.000	0.150	0.001	0.000
Leukozyten, 109/l, Median (IQA)	8,2 (5,3-12,2)	11,4 (7,3-16,5)	10,2 (4,8-15,2)	7,6 (5,2-11,2)	0.000	0.259	0.034	0.000
Hämoglobin, g/dl, Median (IQA)	9,1 (7,7-11)	9,4 (8,1-11,1)	8,3 (6,9-9,7)	9,2 (7,7-11)	0.049	0.013	0.039	0.340
Thrombozyten, 109/l, Median (IQA)	101 (62-152)	103 (62-158)	101 (55-152)	100 (64-151)	0.848			

Hinsichtlich der Scores zeigen die Daten deutliche Unterschiede zwischen den beatmeten Patienten und den nicht beatmeten Patienten. Zwischen den Patienten mit Lungenversagen und den schutzintubierten Patienten unterschied sich lediglich der mittlere CLIF-C-ACLF-Score signifikant ($p=0,014$).

In 32 Fällen hatten Patienten mit Lungenversagen ein ACLF Grad 3. Damit unterlagen diese Patienten signifikant häufiger einem schweren ACLF als die Patienten der anderen Gruppen (10 MV-Patienten, $p=0,001$; 17 NoMV-Patienten, $p<0,001$).

Die Sauerstoffsättigung der Patienten mit Lungenversagen lag im Schnitt 4 Prozentpunkte niedriger als in der Gruppe der künstlich beatmeten Patienten (100% vs. 96%, $p<0,001$). Naturgemäß war in Gruppe 1 der arterielle Sauerstoffpartialdruck niedriger und die Sauerstofffraktion höher als in den beiden anderen Gruppen. Patienten mit Lungenversagen hatten eine signifikant höhere Herzfrequenz und einen niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruck sowie einen niedrigeren mittleren arteriellen Druck als Patienten ohne Lungenversagen. Die Körpertemperatur unterschied sich lediglich bei den beatmeten und den nicht beatmeten Patienten ($p<0,001$).

Der Konsum von Alkohol, Nikotin und Drogen wirkte sich in dieser Studie nicht auf die Beatmungsindikation der Patienten aus.

Patienten mit Lungenversagen nahmen häufiger Antikoagulantien ein, als schutzintubierte Patienten ($p=0,006$). Statine, β -Blocker, Spironolacton und ACE-Inhibitoren gehörten bei allen beatmeten Patienten weniger oft oder gar nicht zur Medikation; Antibiotika, Ornithinaspartat und Humanalbumin hingegen häufiger.

Die Gruppen der Patienten mit Lungenversagen ($n=68$) und künstlicher Beatmung ($n=53$) zeigten eine höhere Mortalität als die Vergleichskohorte (28-Tage-Mortalität: 72.1% vs. 50.9% vs. 13.8%, $p<0.01$; 90-Tage Mortalität: 73.5% vs. 56.6% vs. 24.1%, $p<0.01$; 1-Jahres-Mortalität: 75% vs. 58.8% vs. 37.9%, $p<0.01$; vgl. Abb. 14). In der Subgruppe der ACLF-Patienten ($n=216$) konnte eine ähnliche Schichtung der Mortalität anhand des Beatmungsstatus beobachtet werden (28-Tage-Mortalität: 75,4% vs. 63,9% vs. 22,8%, $p<0.01$; 90-Tage Mortalität: 80,7% vs. 72,2% vs. 40,7%, $p<0.01$; 1-Jahres-Mortalität: 82,5% vs. 72,2% vs. 56,9%, $p<0.01$; vgl. Tab. 12).¹³⁴

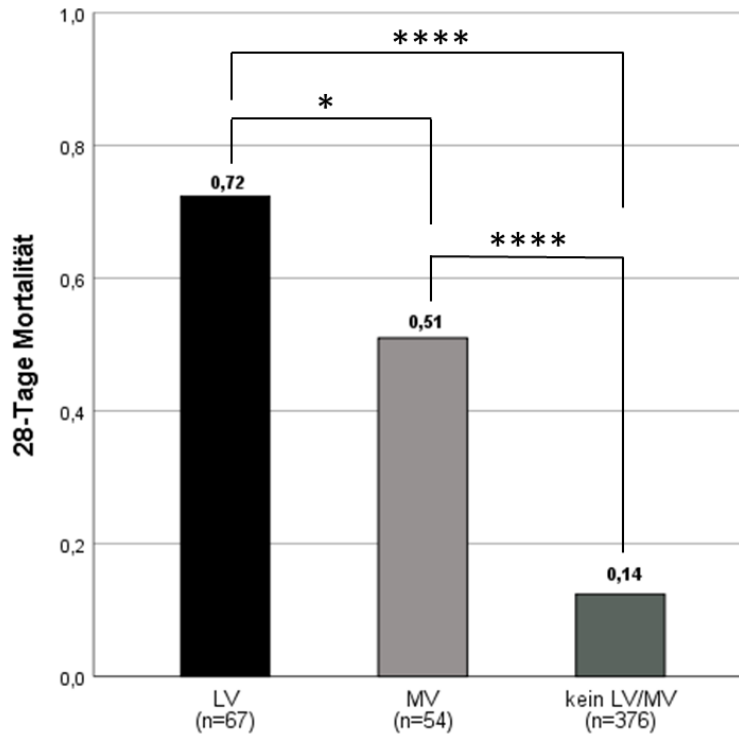


Abbildung 14 – Vergleich der 28-Tage Mortalität in der Studienkohorte (n=498) bei Patienten mit Lungenversagen (72,1%), mit mechanischer Beatmung (50,9%) und bei nicht beatmeten Patienten (13,8%). LV = Lungenversagen; MV = mechanische Beatmung; kein MV/LV = keine Beatmung; * p=0,008; **** p<0,001

Tabelle 12 - Mortalität in der Studien- (n=498) und der ACLF-Kohorte (n=216) in den drei determinierten Gruppen.¹³⁴

Studienkohorte	Gesamtkohorte n=498	Lungenversagen n=68 (13,7%)	Mechanische Beatmung n=53 (10,6%)	Keine Beatmung n=377 (75,7%)	p- Wert	LF vs. MV	MV vs. NoMV	LF vs. NoMV
Mortalität								
ICU-Mortalität, Patienten (%)	102 (20,5%)	45 (66,2%)	27 (50,9%)	30 (8,0%)	0,000	0,090	0,000	0,000
28-Tages-Mortalität, Patienten (%)	128 (25,7%)	49 (72,1%)	27 (50,9%)	52 (13,8%)	0,000	0,008	0,000	0,000
90-Tages-Mortalität, Patienten (%)	171 (34,3%)	50 (73,5%)	30 (56,6%)	91 (24,1%)	0,000	0,025	0,000	0,000
1-Jahres-Mortalität, Patienten (%)	225 (45,2%)	51 (75,0%)	31 (58,5%)	143 (37,9%)	0,000	0,091	0,016	0,000
ACLF-Kohorte	Gesamtkohorte n=216	Lungenversagen n=87 (24,6%)	Mechanische Beatmung n=36 (16,7%)	Keine Beatmung n=123 (56,9%)	p- Wert	LF vs. MV	MV vs. NoMV	LF vs. NoMV
Mortalität								
ICU-Mortalität, Patienten (%)	83 (38,4%)	39 (68,4%)	23 (63,9%)	21 (17,1%)	0,000	0,652	0,000	0,000
28-Tages-Mortalität, Patienten (%)	94 (43,5%)	43 (75,4%)	23 (63,9%)	28 (22,8%)	0,000	0,489	0,000	0,000
90-Tages-Mortalität, Patienten (%)	122 (56,5%)	46 (80,7%)	26 (72,2%)	50 (40,7%)	0,000	0,158	0,004	0,000
1-Jahres-Mortalität, Patienten (%)	143 (66,2%)	47 (82,5%)	26 (72,2%)	70 (56,9%)	0,010	0,194	0,201	0,003

Da das Vorhandensein eines Lungenversagens oder einer künstlichen Beatmung mit einem fortgeschrittenen ACLF-Stadium einherzugehen schien (mediane CLIF-C-ACLF Scores: LF 55,2; MV 51,7; NoMV 40,9), wurde ein 1:1:1 Propensity Score Matching aller ACLF-Patienten mit den Kovariablen CLIF-C-ACLF Score und Geschlecht durchgeführt, um zwischen den Subgruppen eine Vergleichbarkeit unabhängig von der Schwere des ACLF zu erreichen.

In dieser gematchten Kohorte mit einem Stichprobenumfang von n=147 und einem medianen CLIF-C-ACLF Score von 54 (IQA 49-59) waren Alter, Geschlecht und ACLF-Grade gleichmäßig innerhalb der Subgruppen, welche je 49 Patienten umfassten, verteilt (siehe Tabelle 13).¹³⁴

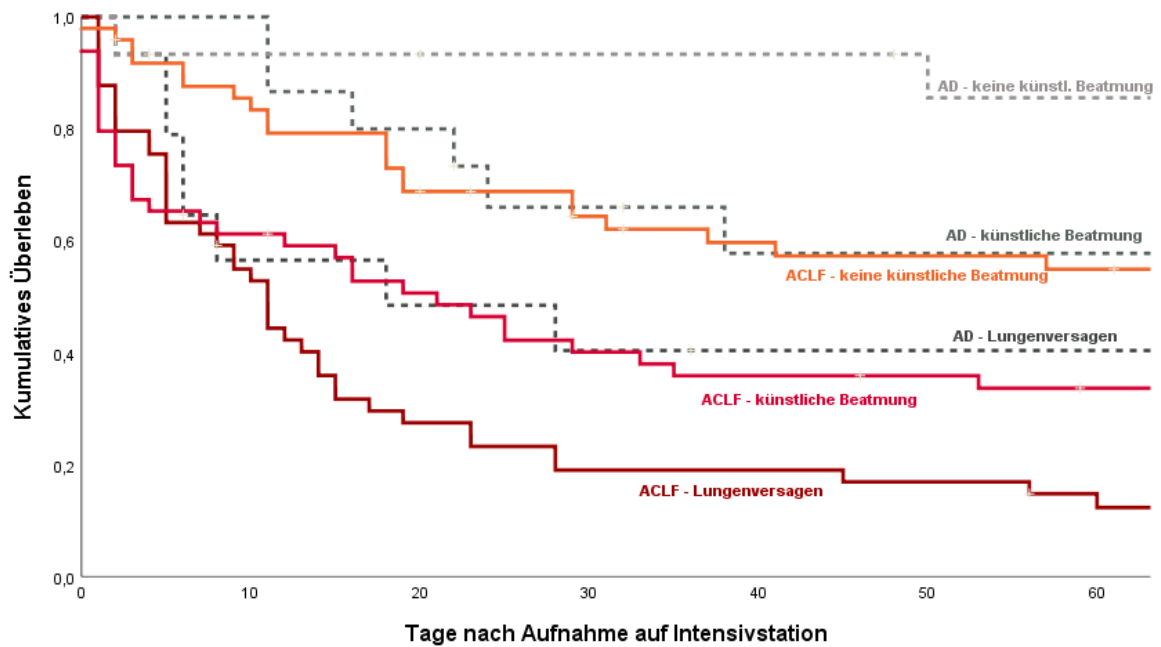
In Bezug auf das Überleben war das Outcome der Patienten mit Lungenversagen auch in der gematchten Kohorte schlechter als das Outcome der künstlich beatmeten Patienten, letzteres wiederum signifikant schlechter als das der nicht beatmeten Patienten (28d-mortality: 83.7% vs. 67.3% vs. 38.8%, p<0.01). In Abbildung 15 und 16 ist das deutlich schlechtere Überleben der Patienten mit Lungenversagen und künstlicher Beatmung grafisch veranschaulicht.¹³⁴

ACLF-LF-Patienten überlebten nach ICU-Aufnahme im Mittel 11 Tage, während ACLF-MV-Patienten 17 Tage und ACLF-NoMV-Patienten 148 Tage überlebten, obwohl alle Subgruppen einen vergleichbaren mittleren ACLF-Score aufwiesen. Das Hazard Ratio (HR) betrug bei Lungenversagen 3,0 (95% CI 1,6 bis 5,6; p<0,001), bei künstlicher Beatmung 1,65 (95% CI 1,03 bis 2,79; p=0,039; vgl. Tabelle 14).

In der Kohorte aller ACLF-Patienten (n=216) lag das Hazard Ratio des Lungenversagens bei 4,9 (95% CI 3,0 bis 8,1; p<0,001), das Hazard Ratio der künstlichen Beatmung bei 2,5 (95% CI 1,4 bis 4,3; p=0,002; vgl. Tabelle 15).¹³⁴

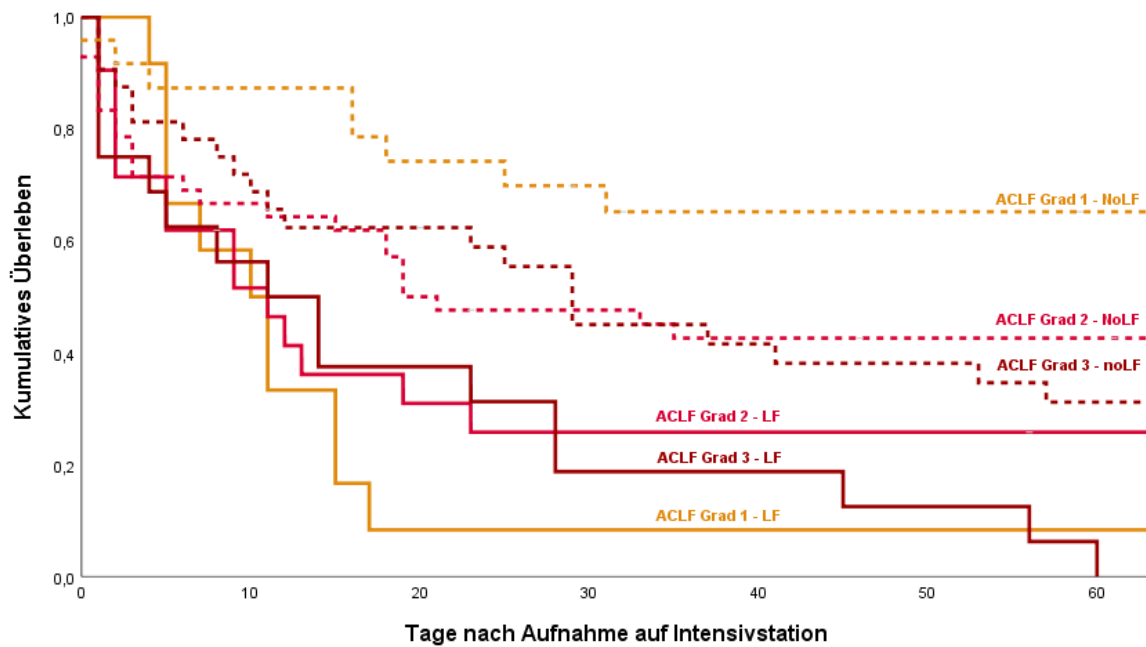
Tabelle 13 - Klinische Daten von 147 Patienten mit Leberzirrhose gematcht nach CLIF-C-ACLF Score und Geschlecht mittels Propensity Score Matching. Die Patienten sind gleichmäßig auf 3 Subgruppen verteilt. 49 Patienten entwickelten ein Lungenversagen im Rahmen des ACLF, 49 Patienten wurden künstlich beatmet, ohne ein Lungenversagen zu entwickeln und 49 Patienten waren nicht beatmet.¹³⁴

Variablen	Gesamt n=147	Lungenversagen n=49 (33,3%)	Mechanische Beatmung n=49 (33,3%)	Keine Beatmung n=49 (33,3%)	p-Wert	LF vs. MV	MV vs. NoMV	LF vs. NoMV
Patientendaten								
Alter, Median (IQA)	59 (50-66)	59 (49-65)	59 (51-66)	62 (51-71)	0,416			
Männlich, Patienten (%)	101 (68,7%)	32 (65,3%)	34 (69,4%)	35 (54,7%)	0,801			
Weiblich, Patienten (%)	46 (31,3%)	17 (34,7%)	14 (28,6%)	15 (23,4%)	0,801			
Scores								
CLIF-C-ACLF, Median (IQA)	54 (49-59)	54 (49-59)	56 (48-60)	54 (48-58)	0,705			
MELD, Median (IQA)	27 (21-34)	25 (17-31)	27 (21-33)	31 (26-37)	0,002	0,257	0,010	0,001
MELD-Na, Median (IQA)	30 (23-35)	29 (20-35)	29 (23-33)	34 (28-38)	0,005	0,484	0,008	0,004
ACLF								
ACLF Grad 1, Patienten (%)	36 (24,5%)	12 (24,5%)	12 (24,5%)	12 (24,5%)	1,000			
ACLF Grad 2, Patienten (%)	63 (42,9%)	21 (42,9%)	21 (42,9%)	21 (42,9%)	1,000			
ACLF Grad 3, Patienten (%)	48 (32,7%)	16 (32,7%)	16 (32,7%)	16 (32,7%)	1,000			
Mortalität								
ICU-Mortalität, Patienten (%)	78 (53,1%)	34 (69,4%)	32 (65,3%)	12 (24,5%)	0,000	0,667	0,000	0,000
28-Tages-Mortalität, Patienten (%)	93 (63,3%)	41 (83,7%)	33 (67,3%)	19 (38,8%)	0,000	0,080	0,011	0,000
90-Tages-Mortalität, Patienten (%)	98 (66,7%)	42 (85,7%)	34 (69,4%)	22 (44,9%)	0,001	0,119	0,050	0,000
1-Jahres-Mortalität, Patienten (%)	108 (73,5%)	43 (87,8%)	37 (75,5%)	28 (57,1%)	0,013	0,239	0,117	0,003
Vitalparameter								
Herzfrequenz, Median (IQA)	86 (78-105)	96 (79-114)	80 (78-100)	79 (76-99)	0,014	0,022	0,808	0,007
RR systolisch, Median (IQA)	109 (91-126)	106 (97-126)	120 (94-131)	106 (89-126)	0,196			
RR diastolisch, Median (IQA)	56 (50-65)	54 (50-65)	58 (46-70)	56 (51-63)	0,538			
MAP, Median (IQA)	74 (63-86)	74 (66-84)	81 (63-91)	70 (59-85)	0,337			
Temperatur, Median (IQA)	36,3 (35,3-)	36,1 (34,5-37)	35,9 (34,9-)	36,6 (36,2-36,9)	0,008	0,307	0,001	0,091
Beatmungsparameter								
Mechanische Beatmung bei Aufnahme	64 (43,5%)	33 (67,3%)	31 (63,3%)	0 (0,0%)	0,000	0,671	0,000	0,000
Horowitz-Index, mmHg, Median (IQA)	293 (186-406)	148 (113-240)	323 (275-429)	405 (293-473)	0,000	0,000	0,204	0,000
Atemfrequenz, p.M., Median (IQA)	19 (16-24)	20 (15-27)	19 (15-22)	20 (16-27)	0,525			
SpO2, %, Median (IQA)	97(95-100)	95 (93-99)	100 (95-100)	97 (95-99)	0,001	0,000	0,009	0,066
FiO2, Median (IQA)	0,33 (0,21-)	0,51 (0,40-0,62)	0,35 (0,23-)	0,21 (0,21-0,28)	0,000	0,000	0,000	0,000
PaO2, mmHg, Median (IQA)	95 (76-127)	83 (67-104)	118 (86-153)	91 (76-110)	0,000	0,000	0,003	0,173
Infektionen								
SBP, Patienten (%)	23 (15,6%)	11 (22,4%)	7 (14,3%)	5 (10,2%)	0,236			
Pneumonie, Patienten (%)	39 (26,5%)	21 (42,9%)	14 (28,6%)	4 (8,2%)	0,000	0,140	0,009	0,000
Andere Infektionen, Patienten (%)	62 (42,2%)	16 (32,7%)	22 (44,9%)	24 (49,0%)	0,234			
Zirrhosekomplikationen								
Aszites, Patienten (%)	121 (82,3%)	40 (81,6%)	41 (83,7%)	40 (81,6%)	0,954			
HRS, Patienten (%)	76 (51,7%)	22 (44,9%)	26 (53,1%)	28 (57,1%)	0,512			
Aktive GI-Blutung, Patienten (%)	40 (27,2%)	13 (26,5%)	14 (28,6%)	13 (26,5%)	0,966			
Transfusion, Patienten (%)	86 (58,5%)	27 (55,1%)	31 (63,3%)	28 (57,1%)	0,606			
Ösophagusvarizen, Patienten (%)	87 (59,2%)	31 (63,3%)	30 (61,2%)	26 (53,1%)	0,560			
Hep. Enzephalopathie, Patienten (%)	55 (37,4%)	13 (26,5%)	22 (44,9%)	20 (40,8%)	0,233			
TIPS, Patienten (%)	24 (16,3%)	9 (18,4%)	9 (18,4%)	6 (12,2%)	0,639			
Labordaten								
Natrium, mmol/l, Median (IQA)	134 (129-139)	133 (129-139)	135 (129-141)	133 (127-137)	0,286			
Laktat, mg/dl, Median (IQA)	27 (18-52)	33 (18-53)	33 (20-62)	22 (13-40)	0,000	0,187	0,005	0,000
Serum-Kreatinin, mg/dl, Median (IQA)	2,4 (1,6-3,9)	2,1 (1,1-3,1)	2,2 (1,6-4,1)	2,8 (2,3-4,6)	0,001	0,282	0,008	0,000
Bilirubin, mg/dl, Median (IQA)	4,5 (1,8-11)	4,2 (1,8-7,6)	4 (1,7-8,2)	7,6 (1,8-24,3)	0,905			
CRP, mg/dl, Median (IQA)	3,9 (1,9-7,6)	5,2 (2,7-10,1)	3,7 (1,4-7,6)	2,8 (1,6-5)	0,655			
Albumin, g/dl, Median (IQA)	2,5 (2,2-3,2)	2,4 (2,1-3,1)	2,7 (2-3,2)	2,5 (2,3-3,1)	0,497			
INR, Median (IQA)	1,9 (1,5-2,6)	1,7 (1,5-2,2)	2,1 (1,5-2,8)	1,9 (1,5-2,7)	0,411			
Leukozyten, 109/l, Median (IQA)	10,1 (6,8-15,1)	10,8 (7,3-15,4)	10,1 (6,3-15,5)	9,2 (6,9-14,4)	0,818			
Hämoglobin, g/dl, Median (IQA)	8,4 (7,3-9,9)	9 (7,7-10,3)	8,2 (7,2-10,2)	8,3 (6,8-9,7)	0,105			
Thrombozyten, 109/l, Median (IQA)	87 (46-137)	101 (53-146)	76 (46-126)	84 (41-132)	0,326			



Tage		0	10	20	30	40	50	60
# dem Risiko ausgesetzt	AD noMV	15	14	14	13	13	12	11
	AD MV	15	15	12	9	7	7	7
	AD LF	15	7	6	5	4	4	4
	ACLF noMV	49	41	33	28	25	24	23
	ACLF MV	49	30	24	19	17	16	14
	ACLF LF	49	26	13	9	9	8	6

Abbildung 15 – Überlebensfunktion der gematchten Kohorte (n=147) für ACLF-Patienten mit Lungenversagen (n=49), mit maschineller Beatmung (n=49) und ohne maschinelle Beatmung (n=49). Zusätzlich ist das Überleben einer gematchten Subkohorte aus AD-Patienten (n=45) mit Lungenversagen (n=15), mit maschineller Beatmung (n=15) und ohne maschinelle Beatmung (n=15) dargestellt.¹³⁴



Tage		0	10	20	30	40	50	60
# dem Risiko ausgesetzt	ACLF grade 1 - LF	12	7	1	1	1	1	1
	ACLF grade 2 - LF	21	10	6	5	5	5	4
	ACLF grade 3 - LF	16	9	6	3	3	2	1
	ACLF grade 1 - noLF	24	20	17	15	13	13	12
	ACLF grade 2 - noLF	42	28	21	19	17	16	16
	ACLF grade 3 - noLF	32	23	19	13	12	11	9

Abbildung 16 - Überlebensfunktion der gematchten Kohorte (n=147) unter Schichtung nach ACLF-Grad und Lungenversagen (LF, n=49) bzw. kein Lungenversagen (NoLV, n=98).¹³⁴

Tabelle 14 - Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression für die gematchte Kohorte (n=147) auf Basis univariat signifikanter Unterschiede.

					Multivariate Cox-regression			
Variable	Gematchte Kohorte (n=147)	LV-Patienten (n=49)	Patienten ohne LV (n=98)	p-Wert	Exp(B)	95,0% CI für Exp(B)		p-Wert
						Niedrig	Hoch	
Lungenversagen	49 (33,3%)	49 (100%)	0 (0,0%)	<0,001	3.031	1.644	5.588	<0,001
künstliche Beatmung	49 (33,3%)	49 (100%)	49 (50%)	<0,001	1.655	1.025	2.673	0,039
Transfusion von Blutprodukten	86 (58,5%)	27 (55,7%)	59 (66,3%)	0,650	1.408	1.027	1.932	0,034
Serum-Kreatinin [mg/dl]	2,4 (1,6-3,9)	2,1 (1,1-3,1)	2,5 (1,8-4,2)	0,003	1.146	1.070	1.227	<0,001
Laktat [mg/dl]	27 (18-52)	33 (18-53)	26 (17-52)	0,421	1.109	1.045	1.176	0,001
Alter [Jahre]	59 (50-60)	59 (49-65)	60 (51-67)	0,255	1.016	1.002	1.030	0,020
Bilirubin [mg/dl]	4,5 (1,8-11)	4,2 (1,8-7,6)	4,6 (1,8-15,2)	0,295	1.025	1.002	1.049	0,032
Quick [%]	42 (27-56)	49 (33-56)	39 (26-56)	0,189	0,992	0,982	1.001	0,095
Natrium [mmol/L]	134 (129-139)	133 (129-139)	134 (128-139)	0,830	0,959	0,938	0,98	<0,001

Tabelle 15 - Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression für die ACLF-Kohorte (n=216) auf Basis univariat signifikanter Unterschiede.

					Multivariate Cox-regression			
Variable	ACLF Kohorte (n=216)	LV-Patienten (n=68)	Patienten ohne LV (n=148)	p-Wert	Exp(B)	95,0% CI für Exp(B)		p-Wert
						Niedrig	Hoch	
Lungenversagen	68 (31,5%)	68 (100%)	0 (0,0%)	<0,001	4,904	2,972	8,092	<0,001
künstliche Beatmung	121 (56,2%)	68 (100%)	53 (35,8%)	<0,001	2,455	1,396	4,315	0,002
Alter [Jahre]	60 (52-67)	58 (50-66)	60 (53-69)	0,175	1,025	1,006	1,045	0,010
Transfusion von Blutprodukten	105 (48,6%)	27 (39,7%)	78 (52,7%)	0,026	0,687	0,461	1,023	0,064
Natrium [mmol/L]	135 (129-139)	134 (129-139)	135 (129-139)	0,798	0,965	0,937	0,993	0,015
Quick [%]	47 (32-60)	41 (24-55)	49 (35-63)	0,009	0,979	0,968	0,990	<0,001
Pleuraerguss	64 (29,6%)	25 (36,8%)	39 (26,4%)	0,016	1,771	1,084	2,893	0,022

3.5 Prädiktive Performance konventioneller Scores in unterschiedlichen ACLF-Settings

Mittels ROC-Analyse wurde die prädiktive Performance verschiedener Scores zur Schätzung der 28-Tage-Mortalität in der Kohorte der ACLF-Patienten (n=216) evaluiert. Folgende Scores wurden in die ROC-Analyse inkorporiert: CLIF-C ACLF, CLIF-OF, CLIF-SOFA, Child Pugh, MELD und MELD-Na.

In der Kohorte der ACLF-Patienten war der CLIF-C-ACLF Score erwartungsgemäß allen anderen Scores in der Vorhersage des Kurzzeitüberlebens (28-Tage) überlegen (AUROC 0,720, siehe Abbildung 17). In der Subgruppe der Patienten mit Akuter Dekompensation (n=282) war der CLIF-C-AD Score das Modell mit der besten Prädiktion des Kurzzeitüberlebens (AUROC 0,765; siehe Abbildung 18). Insofern können die vorliegenden Daten unter Berücksichtigung bisheriger Studienergebnisse, insbesondere der CANONIC-Studie, als robust bezüglich der Mortalität betrachtet werden.

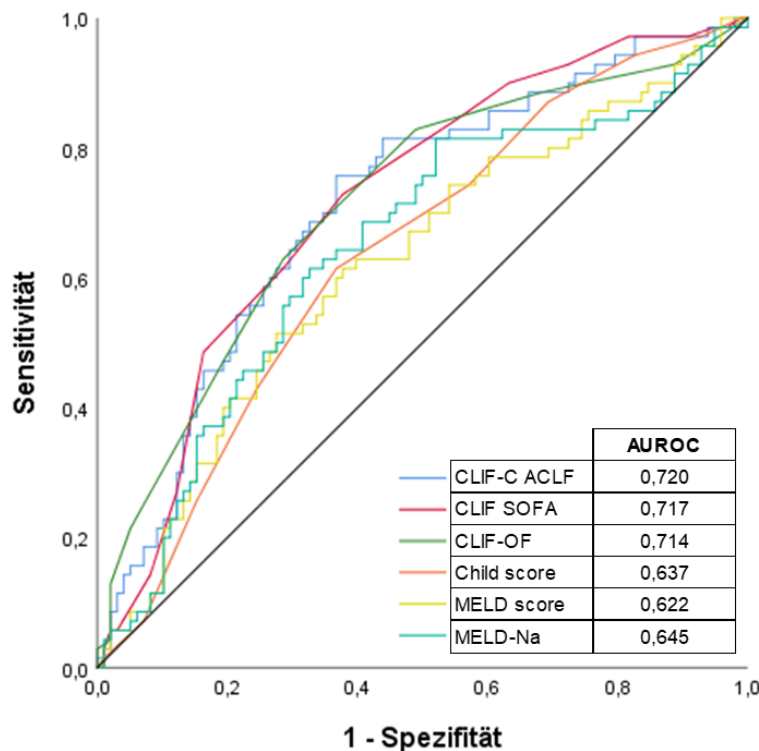


Abbildung 17 - ROC-Analyse für die 28-Tage-Mortalität mit verschiedenen Prognosescores in der ACLF-Kohorte (n=216)

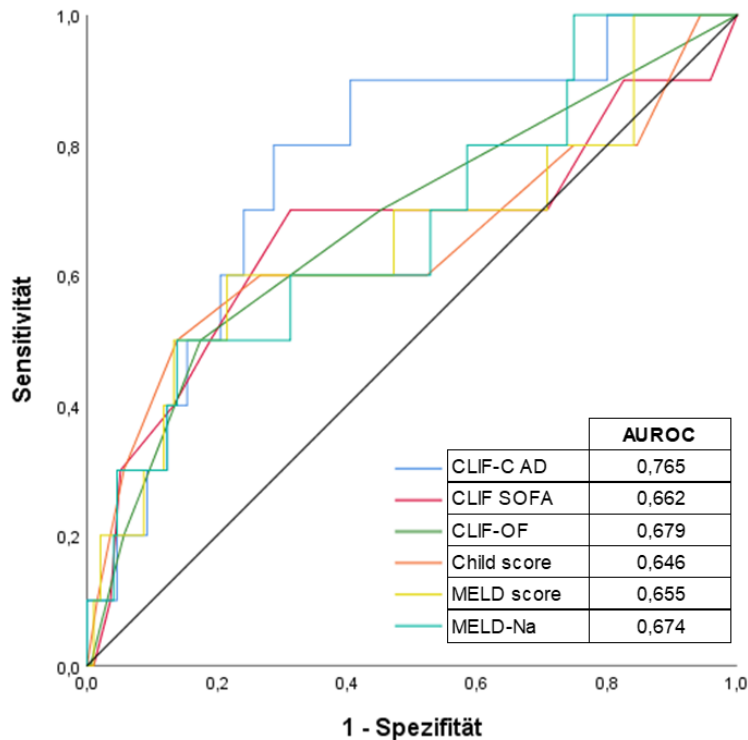


Abbildung 18 - ROC-Analyse für die 28-Tage-Mortalität mit verschiedenen Prognosescores in der AD-Subgruppe (n=282)

Die Ergebnisse der bis dahin durchgeführte Datenanalyse, insbesondere das oben gezeigte erhöhte Mortalitätsrisiko von Patienten mit Lungenversagen und künstlicher Beatmung, ließ eine nicht adäquate Berücksichtigung dieser Risikofaktoren vermuten. Daher wurden alle ACLF-Patienten in Organversagen-Subgruppen (Kreislaufversagen, Nierenversagen, Gerinnungsversagen, Leberversagen, ZNS-Versagen und Lungenversagen) eingeteilt und eine ROC-Analyse zur Evaluierung der prädiktiven Performance des CLIF-C-ACLF Scores für das 28-Tage- und 90-Tage-Überleben durchgeführt. Dabei zeigte sich eine überwiegend gute bis sehr gute Prädiktion für alle Organversagen-Subgruppen (AUROC 0,69 – 0,85; siehe Abbildung 19 und Abbildung 20) mit Ausnahme der Patienten mit Lungenversagen, bei denen der Wert der Vorhersage durch den CLIF-C-ACLF Score dem eines Münzwurfes glich (AUROC 28-Tage-Mortalität: 0,49; AUROC 90-Tage-Mortalität: 0,51).

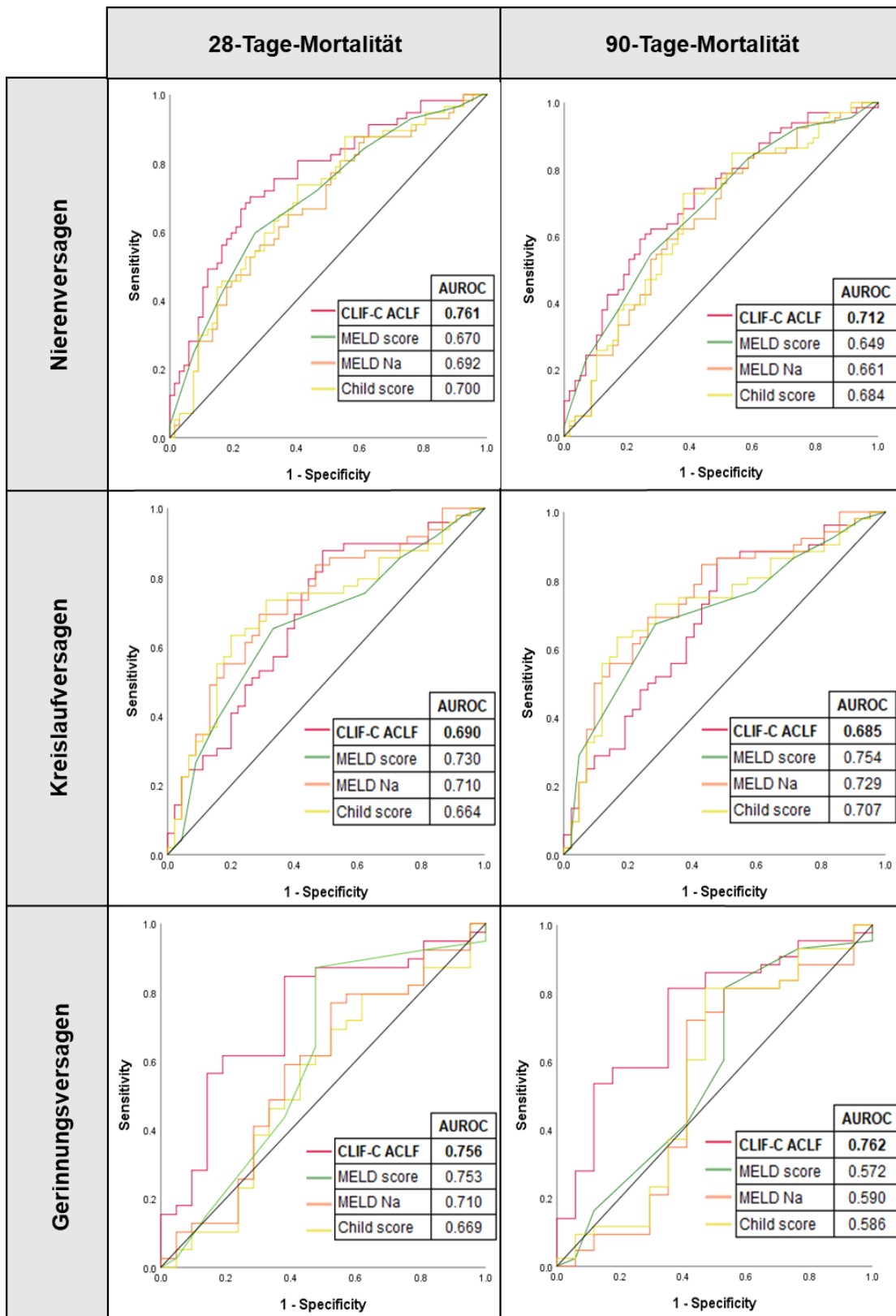


Abbildung 19 - ROC-Subgruppenanalyse der Patienten mit Nieren-, Kreislauf- und Gerinnungsversagen gemäß EASL-CLIF-Kriterien in der ACLF-Kohorte. Die AUROC-Werte für der Scores sind jeweils unten rechts angegeben. Der CLIF-C-ACLF Score ist in allen Subgruppen das überlegene Modell.

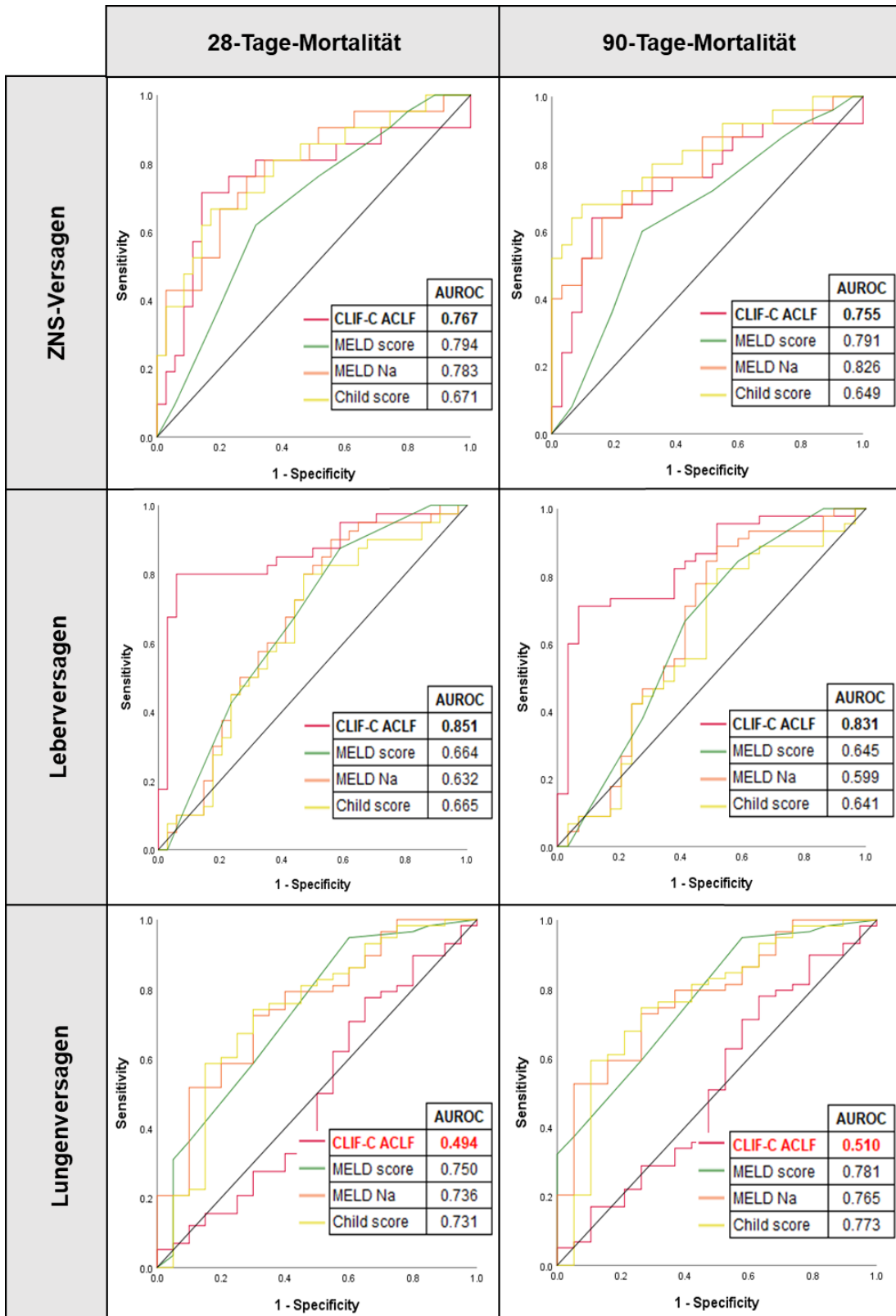


Abbildung 20 - ROC-Subgruppenanalyse der Patienten mit ZNS-, Leber- und Lungenversagen gemäß EASL-CLIF-Kriterien in der ACLF-Kohorte. Die AUROC-Werte für der Scores sind jeweils unten rechts angegeben. Der CLIF-C-ACLF Score zeigt bei Patienten mit Lungenversagen eine allen anderen Scores unterlegene Performance.

Eine weitere ROC-Analyse verglich die ACLF, ACLF-LV, ACLF-MV und ACLF-NoLV Subgruppen für die 28-Tage und 90-Tage-Mortalität (siehe Abbildung 21). Hier zeigte sich die signifikant beste Prädiktion durch den CLIF-C-ACLF Score in der ACLF-NoLV Subgruppe (AUROC 0,74/0,67) gefolgt von der ACLF-Kohorte (0,72/0,67). Die Prädiktion in der ACLF-MV Subgruppe war deutlich schlechter (AUROC 0,66/ 0,67) und wurde nur noch von der ACLF-LV Subgruppe unterboten, in der der CLIF-C-ACLF Score keine praktikable Prädiktion liefern konnte (0,49/0,51).¹³⁴

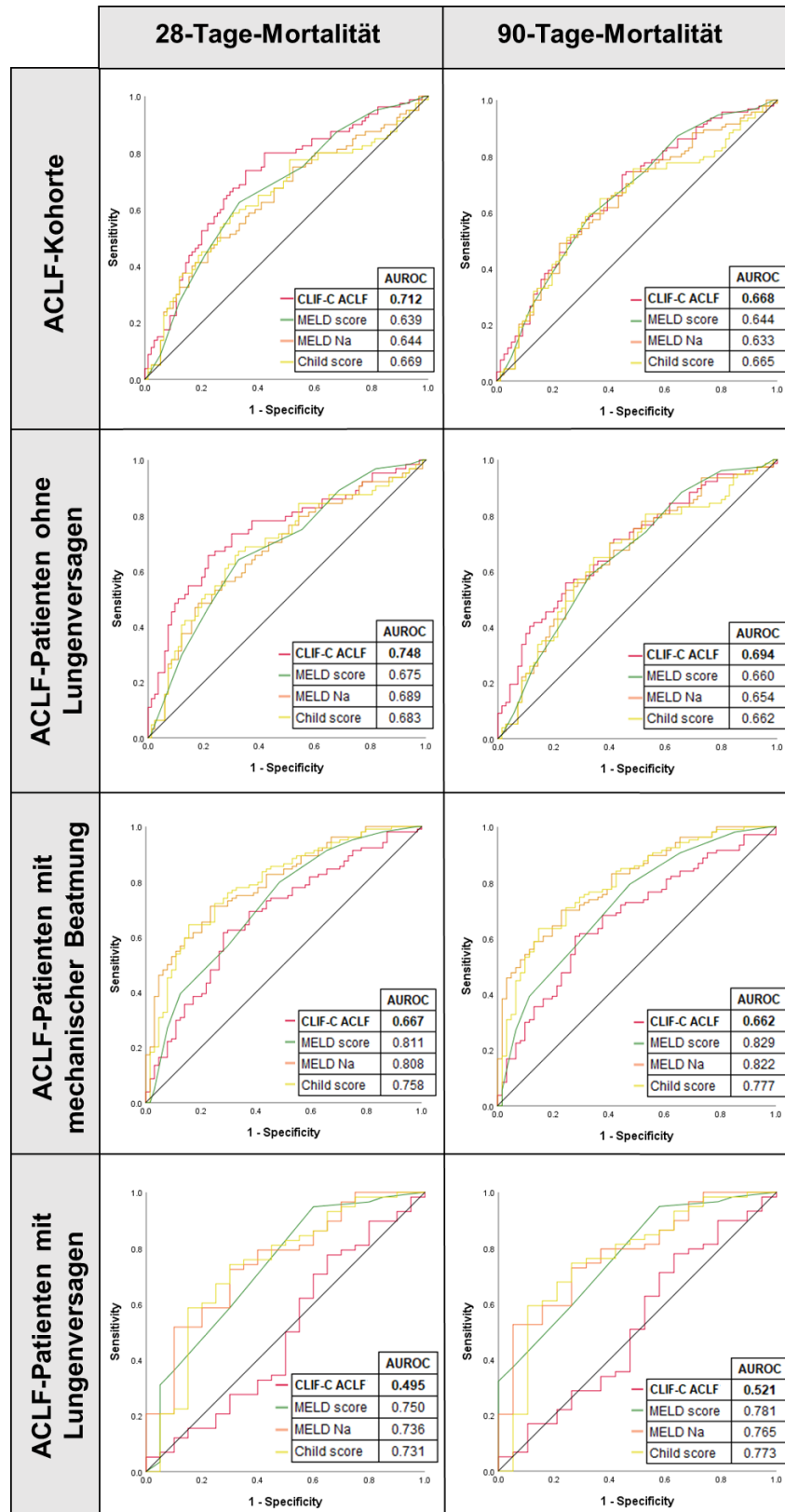


Abbildung 21 - ROC-Analyse verschiedener ALCF-Subgruppen. Die AUROC-Werte für den CLIF-C ACLF Score sind jeweils unten rechts angegeben. Der CLIF-C-ACLF Score zeigt bei Patienten mit Lungenversagen keinerlei prädiktive Performance.¹³⁴

3.6 Einführung der Kalibrierungsvariablen zur Adjustierung des CLIF-C-ACLF Scores

Die oben genannten Untersuchungen zeigen, dass der CLIF-C ACLF Score die Risikofaktoren Lungenversagen und künstliche Beatmung in der Mortalitätsprädiktion nicht abzubilden scheint. Um eine Adjustierung für diese Risikofaktoren zu erreichen, wurde eine leicht implementierbare Kalibrierungsvariable (CV) berechnet. Diese Kalibrierungsvariable berücksichtigt die pulmonalen Risikofaktoren im Rahmen eines ACLF, indem Patienten mit Lungenversagen mit dem Faktor 1, Patienten mit künstlicher Beatmung mit dem Faktor 0,5 und alle nicht beatmeten Patienten mit dem Faktor -0,1 gewichtet werden. Die Kalibrierung der neuen Variablen wurde in der gematchten Kohorte durchgeführt.¹³⁴ Der adjustierte CLIF-C-ACLF Score wurde CLIF-C-ACLF-R Score genannt und berechnet sich wie folgt:

$$\text{CLIF-C-ACLF-R} = \text{CLIF-C-ACLF} + (20 \times \text{CV})$$

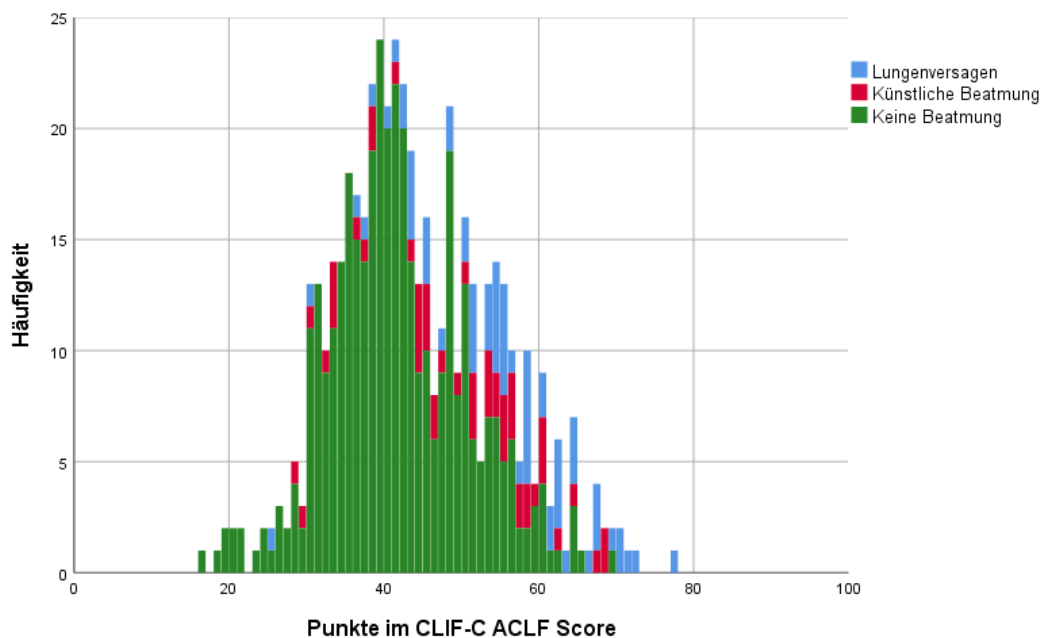


Abbildung 22 - Verteilung der Punkte des CLIF-C ACLF Score in der Studienkohorte

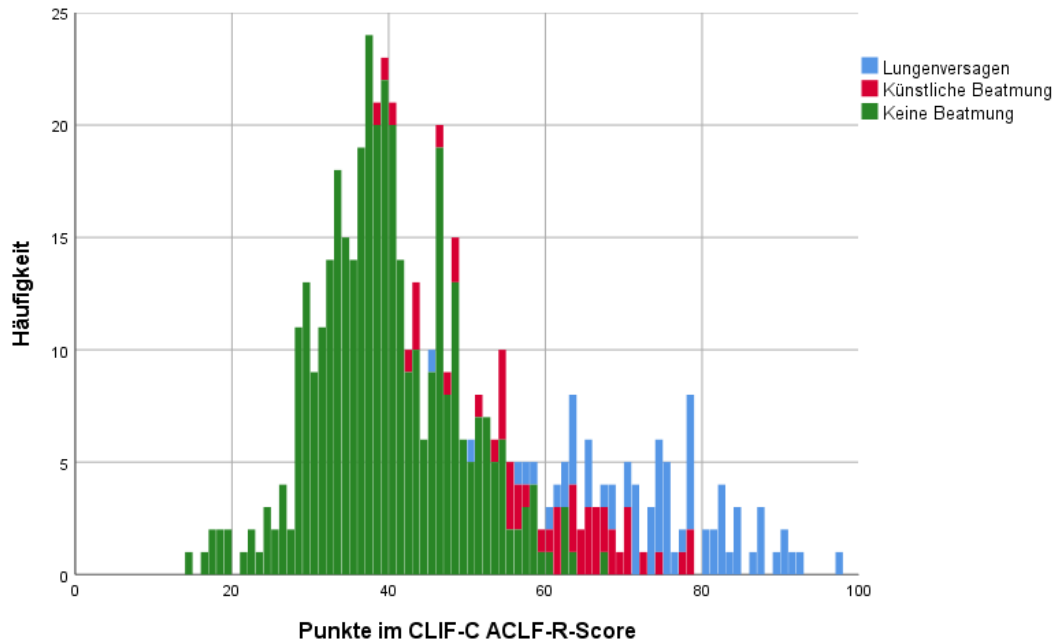


Abbildung 23 - Verteilung der Punkte des CLIF-C ACLF-R Score in der Studienkohorte

Durch die Adjustierung erhalten Patienten mit pulmonalem Versagen zusätzlich 20 Punkte im CLIF-C-ACLF-R Score, während beatmete Patienten zusätzlich 10 Punkte erhalten und Patienten ohne Beatmung 2 Punkte vom Score abgezogen werden. Die Verschiebung in der Verteilung der Scores durch Einführung der Kalibrierungsvariablen wird in Abbildung 22 und Abbildung 23 für die Patienten mit Lungenversagen, die beatmeten Patienten und die Patienten ohne Beatmung dargestellt.

Mittels ROC-Analyse wurde der neue CLIF-C ACLF-R Score hinsichtlich seiner prädiktiven Performance mit dem CLIF-C-ACLF Score und anderen konventionellen Scores in verschiedenen Kohorten verglichen. In der Studienkohorte (n=498) war der CLIF-C ACLF-R Score das überlegene Modell zur Vorhersage der 28-Tage-Mortalität (AUROC CLIF-C-ACLF-R: 0,86; AUROC CLIF-C-ACLF: 0,8; p=0,001; siehe Abbildung 24).¹³⁴

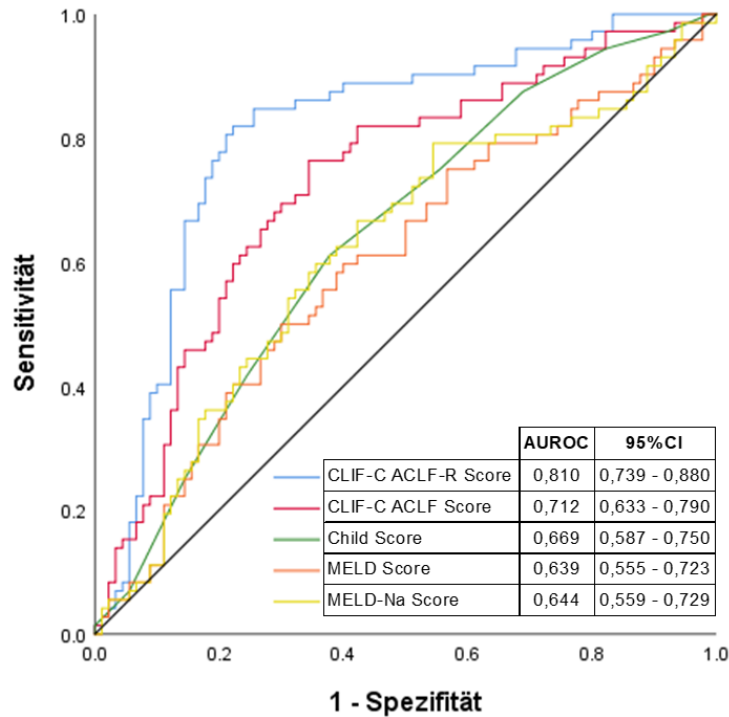


Abbildung 24 - ROC-Analyse der Studienkohorte. Der CLIF-C ACLF-R Score ist das überlegene prädiktive Modell für die 28-Tage Mortalität.

Auch in der Kohorte der ACLF- und Prä-ACLF-Patienten (n=307) konnte eine deutlich verbesserte Prädiktion durch den CLIF-C-ACLF-R Score nachgewiesen werden (AUROC CLIF-C-ACLF-R 0,84; AUROC CLIF-C-ACLF: 0,77; $p < 0,001$; siehe Abbildung 25).

Zur internen Validierung wurden eine weitere ROC-Analysen in der Kohorte aller Zweit- und Folgeaufnahmen auf die Intensivstation (n=261) durchgeführt, wobei auch in diesem Kollektiv ähnliche Ergebnisse beobachtet wurden (siehe Abbildung 26).¹³⁴

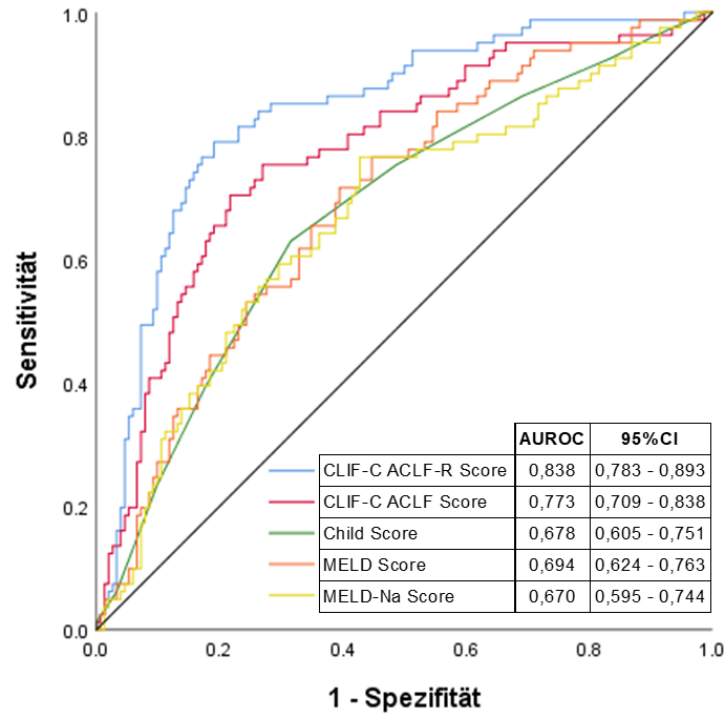


Abbildung 25 - ROC-Analyse der ACLF- und Prä-ACLF-Kohorte (n=307). Der CLIF-C ACLF-R Score ist das überlegene prädiktive Modell für die 28-Tage Mortalität.

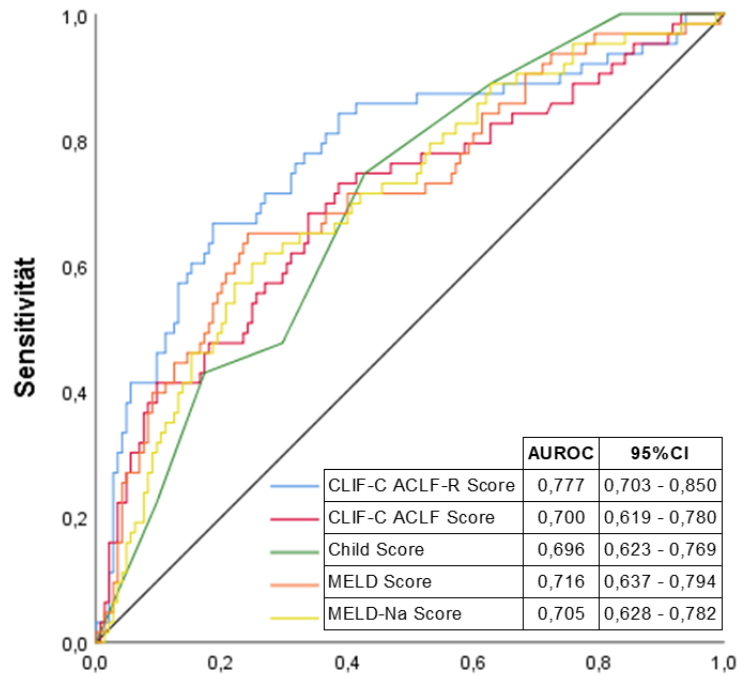


Abbildung 26 - ROC-Analyse der Validierungs-Kohorte (n=261). Der CLIF-C ACLF-R Score ist das überlegene prädiktive Modell für die 28-Tage Mortalität.

Tabelle 16 - Vergleich der AUROCs in verschiedenen Kohorten.

Studienkohorte n=498					ACLF-Kohorte n=216				
Variablen	AUROC	p-Wert	95% CI		Variablen	AUROC	p-Wert	95% CI	
			Niedrig	Hoch				Niedrig	Hoch
CLIF-C ACLF-R Score	0,865	0,000	0,820	0,911	CLIF-C ACLF-R Score	0,810	0,000	0,740	0,880
CLIF-C ACLF Score	0,807	0,000	0,751	0,863	CLIF-C ACLF Score	0,712	0,000	0,634	0,790
Child Score	0,738	0,000	0,678	0,799	Child Score	0,669	0,000	0,587	0,750
MELD Score	0,781	0,000	0,729	0,833	MELD Score	0,639	0,002	0,555	0,723
MELD-Na Score	0,757	0,000	0,700	0,814	MELD-Na Score	0,644	0,001	0,559	0,729

Validierungskohorte n=261					ACLF-&PreACLF-Kohorte n=306				
Variablen	AUROC	p-Wert	95% CI		Variablen	AUROC	p-Wert	95% CI	
			Niedrig	Hoch				Niedrig	Hoch
CLIF-C ACLF-R Score	0,777	0,000	0,703	0,850	CLIF-C ACLF-R Score	0,838	0,000	0,784	0,893
CLIF-C ACLF Score	0,700	0,000	0,619	0,780	CLIF-C ACLF Score	0,773	0,000	0,709	0,838
Child Score	0,696	0,000	0,623	0,769	Child Score	0,678	0,000	0,606	0,751
MELD Score	0,716	0,000	0,637	0,794	MELD Score	0,694	0,000	0,624	0,763
MELD-Na Score	0,705	0,000	0,628	0,782	MELD-Na Score	0,670	0,000	0,596	0,744

Die Unterschiede in den AUROCs von CLIF-C ACLF-R Score und CLIF-C ACLF Score wurden mittels DeLong's Test untersucht und als statistisch signifikant gewertet ($p < 0,004$, vgl. Tabelle 17). Während der CLIF-C-ACLF Score in der ACLF-Kohorte eine Sensitivität von 75,3% und eine Spezifität von 67% bezogen auf die 28-Tage-Mortalität aufwies, konnte in Bezug auf den CLIF-C ACLF-R Score eine Sensitivität von 80,6% und eine Spezifität von 75% festgestellt werden.

Tabelle 17 - Paarweise vergleiche der AUROC-Werte von CLIF-C ACLF Score und CLIF-C ACLF-R Score in verschiedenen Kohorten mittels DeLong's Test.

Kohorte	n	AUROC CLIF-C ACLF	AUROC CLIF-C ACLF-R	p-Wert
Studienkohorte	498	0,802	0,861	0,0014
ACLF-Kohorte	216	0,714	0,802	0,0019
Prä-ACLF und ACLF-Kohorte	307	0,773	0,838	0,0034

Da die ROC-Analysen eine Überlegenheit des CLIF-C-ACLF-R Score hinsichtlich einer Vorhersage über die Kurzzeitmortalität vermuten ließen, wurde im nächsten Schritt die jeweilige vorhergesagte 28-Tage-Mortalität für den CLIF-C-ACLF-R Score und den CLIF-C ACLF Score berechnet und mit der tatsächlichen Mortalität in der Studienkohorte verglichen.

Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind in Abbildung 27 und Abbildung 28 grafisch dargestellt.¹³⁴ Die gewählten Inkremente geben die Verteilung der Score-Werte innerhalb der Quartile wieder. Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass der CLIF-C-ACLF Score die Mortalität insbesondere der Patienten mit mäßigen Punktwerten (Inkremente 41-49 und 50-59) deutlich unterschätzt, während der CLIF-C ACLF-R Score ein besseres Modell für die Schätzung der 28-Tage-Mortalität darstellt. Es kann vermutet werden, dass insbesondere die fehlende bzw. zu geringe Abbildung von maschineller Beatmung und Lungenversagen als unabhängigen Risikofaktoren zur Unterschätzung der Mortalität bei Patienten mit mittlerem Score beiträgt.

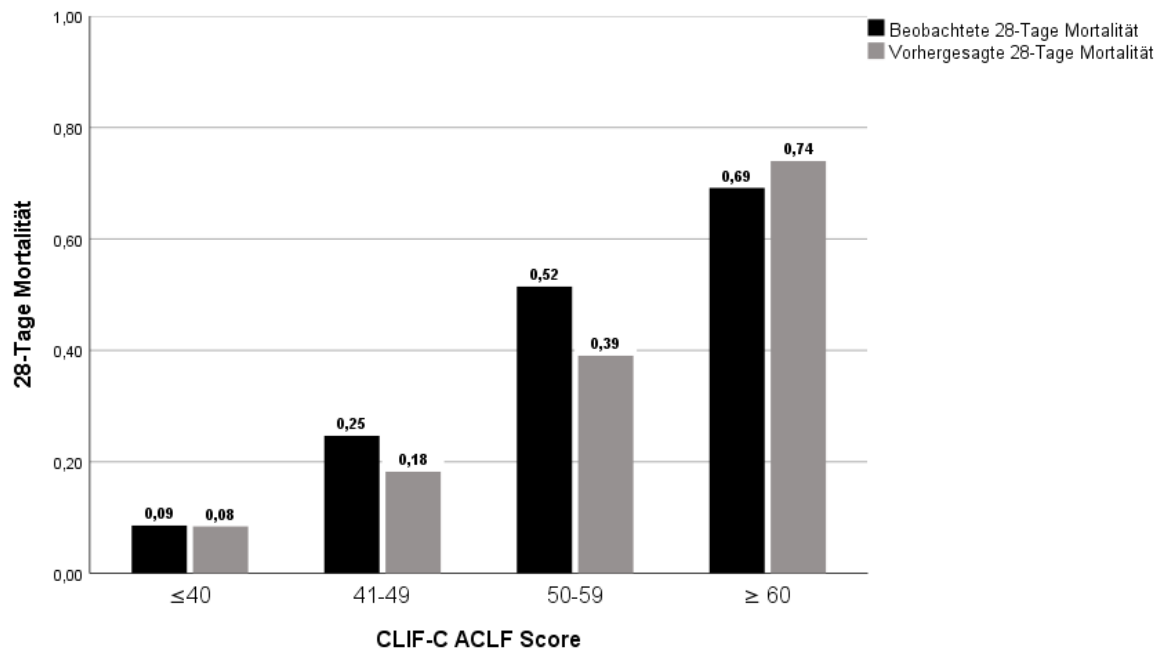


Abbildung 27 – Vergleich der anhand des CLIF-C ACLF Scores prognostizierten und beobachteten 28-Tage-Mortalität in der Studienkohorte.¹³⁴

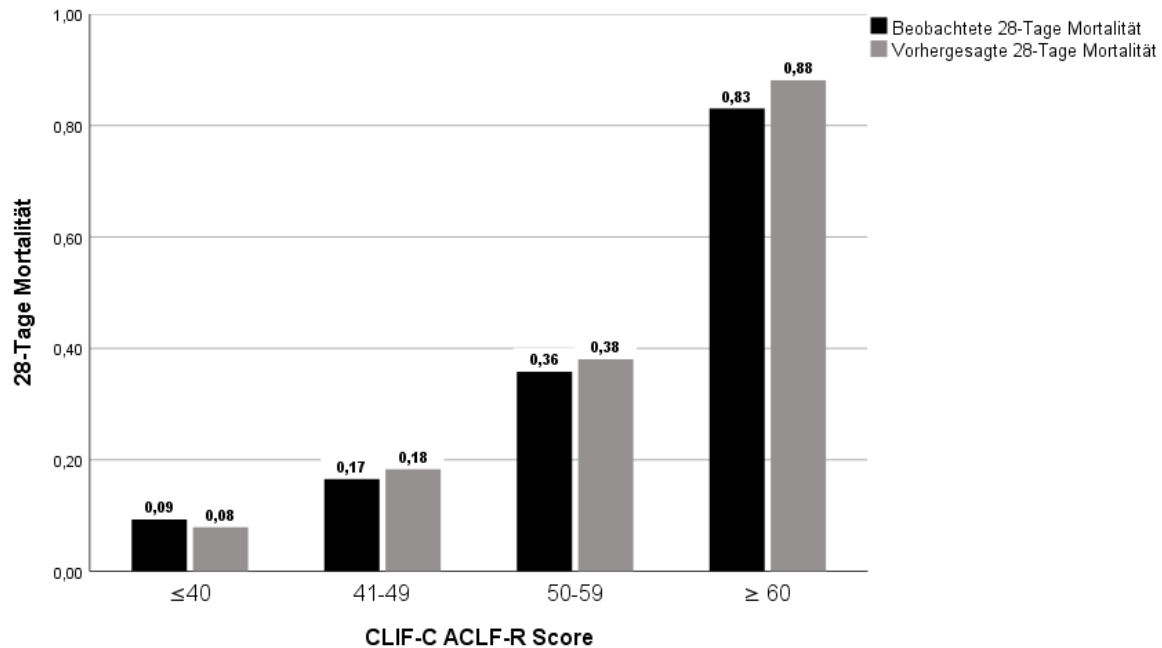


Abbildung 28 - Vergleich der anhand des CLIF-C ACLF-R Scores prognostizierten und beobachteten 28-Tage-Mortalität in der Studienkohorte.¹³⁴

Zur Quantifizierung der gesteigerten Vorhersagegenauigkeit durch die Adjustierung des CLIF-C ACLF Score für maschinelle Beatmung und Lungenversagen wurde die Änderung der Prädiktionsfehlerrate berechnet.

$$\Delta P = \frac{100 \times (\text{AUROC}_{\text{CLIF-C ACLF-R}} - \text{AUROC}_{\text{CLIF-C ACLF}})}{1 - \text{AUROC}_{\text{CLIF-C ACLF}}}$$

Der kalibrierte CLIF-C ACLF-R Score verringert die Prädiktionsfehlerrate gegenüber dem CLIF-C ACLF Score um 24,3% in der Gesamtkohorte, um 30,14% in der ACLF-Kohorte und um 28,6% in der ACLF- und Prä-ACLF-Kohorte.

Tabelle 18 - Änderung der Prädiktionsfehlerrate in Gesamtkohorte, ACLF-Kohorte und gepoolter Prä-ACLF- und ACLF-Kohorte.

Kohorte	Patientenzahl	AUROC CLIF-C ACLF-R	AUROC CLIF-C ACLF	% Änderung der Prädiktionsfehlerrate
Studien Kohorte	498	0,860	0,815	24,32
ACLF-Kohorte	216	0,810	0,728	30,14
Prä-ACLF- und ACLF-Kohorte	306	0,838	0,773	28,63

4 Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass Lungenfunktionsstörungen im Sinne eines Lungenversagens oder der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung unabhängige Risikofaktoren für die 28-Tage-Mortalität bei ACLF-Patienten darstellen. In der Kohorte der ACLF-Patienten war das Risiko innerhalb von 28 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation zu versterben bei mechanischer Beatmung um das 2,5-fache, bei Manifestation eines Lungenversagens um das 4,9-fache erhöht.

Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass mechanische Beatmung bei zirrhotischen Patienten mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.^{65,69,135} Dabei konnte gezeigt werden, dass die Dauer der mechanischen Beatmung und der Zeitpunkt der Intubation prädiktive Faktoren für das Überleben der Patienten sind, wobei sich eine frühe Extubation positiv auf die Prognose auszuwirken scheint.^{65,69,121,128} Detaillierte Untersuchungen, in denen mechanische Beatmung und respiratorisches Versagen gezielt und strukturiert analysiert wurden gibt es kaum. Der Schwachpunkt der meisten bisherigen Studien liegt in der fehlenden Differenzierung zwischen einfacher mechanischer Beatmung und Lungenversagen, wie es die EASL CLIF Kriterien definieren. Oft wurde mechanische Beatmung als Surrogatparameter für ein Lungenversagen verwendet, ohne dass die Kriterien des CLIF-OF Scores erfüllt waren.^{121,127} Diese fehlende Trennschärfe schränkt oftmals die Aussagekraft betreffender Studien ein, da anhand von mechanischer Beatmung einerseits und Lungenversagen - gemäß CLIF-OF mit einem Horovitz-Index $<200\text{mmHg}$ (oder $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 <214$) – andererseits, ein quantitativer Unterschied in der Prognoseabschätzung gemacht werden kann, wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen. Der Schweregrad einer Lungenfunktionsstörung wurde in den bisherigen Studien zum ACLF nicht untersucht und bemerkenswerterweise nicht als unabhängiger Risikofaktor und prädiktiver Marker erfasst.

Die vorliegende Arbeit greift diese Lücke auf und beschäftigt sich mit dem Einfluss von mechanischer Beatmung und Lungenversagen als eigenständigen Einflussgrößen und ihrer Bedeutung für das Outcome von ACLF-Patienten.

Um Verzerrungen auszuschließen, wurden die Patienten anhand des CLIF-C ACLF Score nach ihrer Erkrankungsschwere gematcht. In der gematchten Kohorte war die Mortalität von Patienten mit mechanischer Beatmung 50% höher als die Mortalität nicht beatmeter Patienten. Die Mortalität von Patienten mit Lungenversagen verdoppelte sich im Vergleich zu Patienten mit anderen Organversagen und bezeugt mit einem Versterben von 83,7% der Patienten innerhalb von 28 Tagen die außerordentliche Fatalität der Erkrankung.

2014 wurde der CLIF-C ACLF Score im Rahmen der CANONC-Studie konzipiert und vorgestellt.⁶⁹ Seither hat er sich als das beste verfügbare Modell zur Prädiktion der Kurzzeitmortalität von ACLF-Patienten durchgesetzt.^{73,136,137} Die Ergebnisse dieser Studie konnten die Ergebnisse bisheriger Arbeiten zur Überlegenheit des CLIF-C ACLF Score bestätigen. Dennoch konnte gezeigt werden, dass der CLIF-C ACLF Score hinsichtlich der Prädiktion, insbesondere in Kohorten mit schwerkranken Patienten, die respiratorische Unterstützung benötigen, Schwächen aufweist.¹³⁸

Bereits bei Einführung des CLIF-C ACLF Scores im Rahmen der CANONIC-Studie fiel auf, dass das Modell die Mortalität von Patienten mit einem Punktwert unter 64 unterschätzte.⁶⁹ Diese prädiktive Unschärfe konnte im Patientenkollektiv dieser Studie bestätigt werden. Darüber hinaus lassen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse vermuten, dass die Unterschätzung der Mortalität durch den CLIF-C ACLF Score auf einer mangelnden Abbildung relevanter Lungenfunktionsstörungen, die als signifikante unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden konnten, beruht.

Der in dieser Arbeit durchgeführte Vergleich der ACLF-Subgruppen aufgetrennt nach Organversagen hat verdeutlicht, dass der CLIF-C ACLF Score im Gegensatz zu sämtlichen anderen Organversagen allein in der Subgruppe der Patienten mit Lungenversagen keinerlei prädiktive Performance hinsichtlich des Kurzzeitüberlebens zeigt. Von nur geringer Güte war die Vorhersagequalität des CLIF-C-ACLF für Patienten mit mechanischer Beatmung, während MELD-, MELD-

Na- und Child-Pugh-Score bessere AUROC-Werte erreichten, die dem für die Scores üblichen Niveau entsprachen. Es liegt daher nahe, dass eine Anpassung des CLIF-C ACLF Scores sinnvoll und notwendig ist, um mit dem Modell möglichst valide Aussagen treffen zu können.

Um Lungenversagen und mechanische Beatmung als signifikante Einflussgrößen adäquat in der Risikostratifizierung abzubilden, wurde eine Kalibrierungsvariable berechnet und in den CLIF-C ACLF Score implementiert. Unter Verwendung des daraus hervorgegangenen CLIF-C ACLF-R Score konnte eine deutlich verbesserte Genauigkeit in der Vorhersage der 28-Tage-Mortalität beobachtet werden. Nicht nur in der Prädiktion des Überlebens von ACLF-Patienten, sondern auch in der Kohorte aller zirrhotischen Patienten war der CLIF-C ACLF-R Score allen konventionellen Scores inklusive des CLIF-C ACLF Score überlegen und präsentierte in der ROC-Analyse mit AUROC-Werten von 0,87 hervorragende prädiktive Eigenschaften. Durch die simple und einfach anzuwendende Adjustierung des CLIF-C ACLF Score für Lungenfunktionsstörungen konnte die Prädiktionsfehlerrate in der Studienkohorte um 24% und in der ACLF-Kohorte um 30% gesenkt werden.

Es kann anhand der durchgeführten Analysen vermutet werden, dass der CLIF-C ACLF-R Score für zirrhotische Patienten insgesamt, aber insbesondere bei schwerkranken Patienten mit ACLF, als prognostisches Modell für eine adäquate Risikostratifizierung allen konventionellen Modellen überlegen ist.

Auch in diesem Kontext wurde die Bedeutung einer genauen Präzisierung zwischen mechanischer Beatmung und hypoxämischem Lungenversagen verdeutlicht und sollte von klinisch entsprechend tätigen Mediziner berücksichtigt werden.

Es gibt mehrere Einschränkungen, die bei der Beurteilung dieser Studie berücksichtigt werden sollten.

Im Rahmen der Datenauswertung und statistischen Analyse konnten in der Studienkohorte ein signifikanter Zusammenhang zwischen respiratorischem Versagen und Kurzzeitmortalität gezeigt werden. Das Hazard Ratio betrug bei

Lungenversagen 4,9 und bei künstlicher Beatmung 2,5. Dabei blieb zunächst unklar inwieweit diese Effekte auf eine Verzerrung aufgrund einer im Allgemeinen fortgeschritteneren Erkrankung beatmeter Patienten zurückzuführen ist.

Zur Minimierung möglicher Auswahlfehler wurde mithilfe eines Propensity Score Matching anhand der Kovariablen CLIF-C ACLF Score und Geschlecht eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Subgruppen unabhängig von der Schwere der Erkrankung hergestellt. Auch wenn sich der in der Studienkohorte gezeigte Effekt in der gematchten Kohorte reduzierte, konnte weiterhin ein deutlicher Zusammenhang gezeigt werden (HR für Lungenversagen 3,0; HR für mechanische Beatmung 1,65).

Hinsichtlich der Validierung des neu implementierten CLIF-C ACLF-R Score wäre eine Validierungskohorte mit größerem Stichprobenumfang wünschenswert gewesen. Die Datenerfassung umfasste den Zeitraum der zurückliegenden 4 Jahre und war insofern beschränkt, als dass die softwaregestützten intensivmedizinischen Protokolle der Patienten (MetaVision) über diesen Zeitraum hinaus nicht zur Verfügung stehen. Dennoch ist die Probandenanzahl von 498 ausreichend, um statistisch signifikante Aussagen treffen zu können und orientiert sich an der Größenordnung anderen wichtiger Arbeiten zur Thematik.^{69,121} Die verwendete Validierungskohorte wurde aus allen Zweit- und Wiederaufnahmen mit einer Stichprobenanzahl von n=261 gebildet, sodass hier die Gefahr einer Verzerrung durch Selektion und multiples Testen bedacht werden muss. In unserer Kohorte präsentierten sich ACLF-Patienten aufgrund der schlechten Prognose der Erkrankung selten bei Wiederaufnahme mit Lungenfunktionsstörungen. Dieser Umstand macht es schwierig bis unmöglich, eine ausreichend große Validierungskohorte in diesem fragilen Patientenkollektiv zu bilden.

Nachfolgend sollten die Ergebnisse und abgeleiteten Hypothesen daher im Rahmen der externen Validierung innerhalb einer größeren Kohorte überprüft werden.

Um die Aussagekraft der Studie weiter zu erhöhen wäre die genauere Erfassung der Beatmungsindikation und weiterer Parameter Beatmungsdauer oder Zeitpunkt von In- und Extubation wünschenswert gewesen. Leider gaben die verwendeten

Protokolle die retrospektive Erfassung nicht eindeutig her, sodass die Daten hier teilweise lückenhaft sind und keine valide Interpretation erlauben. Konnte keine klare Beatmungsindikation eruiert werden, ist nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen, ob diese Patienten nicht aufgrund eines elektiven Eingriffs/ einer Intervention intubiert waren und somit aus der Studienpopulation hätten ausgeschlossen werden sollen.

Da auch Beatmungsdauer und -zeitpunkt in dem vorliegenden Studiensetting nicht exakt erfasst werden konnten, ist ein Vergleich mit früheren Arbeiten, die einen Einfluss dieser Parameter postulieren leider nicht möglich.¹²¹ Zur Bestätigung der gesammelten Ergebnisse und um einen besseren Vergleich mit früheren Arbeiten zu ermöglichen kann eine prospektive multizentrische Datenerhebung unter Einschluss aller für die Beatmung relevanten Parameter in einem größeren Patientenkollektiv überlegt werden.

Es stellt sich die Frage, ob es vorteilhaft wäre neben den Merkmalen Lungenversagen und mechanischer Beatmung, entlang assoziierter metrischer Merkmale zu stratifizieren, um mithilfe der höheren Informationsdichte exaktere Prädiktionen zu generieren. So wäre es beispielweise denkbar, den Horovitz-Index als metrisches und das Lungenversagen bestimmende Merkmal in das Scoring von ACLF-Patienten zu implementieren, sodass auch ein drohendes oder die Schwere eines bestehenden Lungenversagens mit in die Risikobewertung solcher Patienten einfließt. Jedoch waren die diesem Zusammenhang getesteten respiratorischen Parametern im Rahmen der Regressionsmodelle den nominalen Ausprägungen in ihrer statistischen Wertigkeit und Signifikanz unterlegen.

Aufgrund der hohen Probandenzahl und damit verbundenen enormen Datenmenge waren an der Erhebung der Daten neben dem Autor zwei weitere Doktoranden beteiligt. Um mögliche Verzerrungen auszuschließen, wurden die Daten auf Interrater-Reliabilität geprüft und für konkordant befunden.

Zur Berechnung von Überlebensmodellen wurden in dieser Arbeit zunächst Methoden genutzt, die den Ausschluss des zum Versterben der Patienten konkurrierender Risiken berücksichtigen. Genannt sei diesbezüglich die

Lebertransplantation. Bei der Auswertung der Ergebnisse stellte sich jedoch heraus, dass der Einfluss konkurrierender Risiken im vorliegenden Patientenkollektiv marginal ist, da nur sehr wenige Patienten mit vorbestehender Beatmungsindikation oder Lungenversagen im Verlauf transplantiert werden (n=3). Für die weiteren Auswertung und Darstellung der Ergebnisse wurde daher das Verfahren nach Kaplan-Meier genutzt.

Für den Vergleich der prädiktiven Performance verschiedenen Scoring-Modelle wurden ROC-Analysen unter Berechnung der AUROC genutzt. Die Methode beruht auf der Darstellung der Falsch-positiv-Rate über der Abszisse und der Sensitivität über der Ordinate, sodass die Fläche unter der Kurve die Diskriminierungsfähigkeit eines Scores hinsichtlich binärer Ereignisse wiedergibt und sehr intuitiv als Wahrscheinlichkeit einer korrekten Vorhersage und als Maß für die prädiktive Qualität eines Scores interpretieren werden kann. Kritisch wird bei diesem Verfahren die Fähigkeit kleine Veränderungen zu identifizieren diskutiert, da die von DeLong entwickelte Methode für den Vergleich zweier korrelierter ROC-Kurven mit Hilfe einer Schätzung für die Differenz der zu vergleichende ROC-Kurven einen p-Wert für diese Differenz ausgedrückt.¹³³

Eine Alternative wäre der von Pescina et al. 2008 vorgeschlagene Vergleich über Reklassifizierungsstatistiken mittels Berechnung der integrierten Diskriminierungsverbesserung (integrated discrimination improvment, IDI) gewesen.¹⁴⁰ Jedoch wird auch dieses neue Verfahren kritisch gesehen, da es zur Überwertung des prädiktiven Nutzens neigt. Neuste Arbeiten raten daher speziell bei zwei Risikoklassen wieder vermehrt zur Anwendung der etablierten Verfahren mittels AUROC.^{141,142}

Nicht zuletzt handelt es sich um eine retrospektive Arbeit, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse trotz ihrer hohen klinischen Relevanz in weiterführenden Studien überprüft werden sollten. Ein nicht auszuschließendes Problem ist eine mögliche inhärente Stichprobenverzerrungen. Dennoch kann die Robustheit der vorliegenden Daten angenommen werden, da Mortalitäts-,

Organversagens- und Komplikationsraten mit denen anderer großer Kohorten, z. B. aus der PREDICT- oder CANONIC-Studie, vergleichbar sind.^{65,73,75,139}

Zusammenfassend konnte die vorliegende Arbeit einen relevanten Einfluss von Lungenversagen und mechanischer Beatmung auf die Mortalität von ACLF-Patienten nachweisen. Die bisherigen Studien zur Überlegenheit des CLIF-C ACLF Score gegenüber älteren Prognosemodellen zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos von ACLF-Patienten konnten bestätigt werden. Es konnte im Rahmen dieser Arbeit allerdings gezeigt werden, dass Lungenversagen und mechanische Beatmung durch den CLIF-C ACLF Score nicht adäquat abgebildet werden. Die Implementierung pulmonaler Risikofaktoren in die Risikostratifizierung in Form einer Kalibrierungsvariablen kann zur Verbesserung der prädiktiven Genauigkeit beitragen. Diese einfache Modifikation des CLIF-C ACLF Score ist einfach anzuwenden und somit praktikabel in den klinischen Alltag integrierbar. Die eingangs formulierten Zielsetzungen können als erfüllt betrachtet werden.

VII. Literaturverzeichnis

1. Manns MP, Schneidewind S, eds. *Praxis der Hepatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
2. Brailion A. Laennec's cirrhosis. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10167):131-132.
3. Duffin JM. Why does cirrhosis belong to Laennec?. *CMAJ*. 1987;137(5):393-396.
4. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312-7324.
5. Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD, MacSween RNM. *MacSween's pathology of the liver*. 6. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2012.
6. Ramadori G, Moriconi F, Malik I, Dudas J. Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 1:107-117.
7. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Rep*. 2021;3(4):100316.
8. Bahr M, Manns M. Leberzirrhose. *Der Internist*. 1999;40(12):1308-22.
9. Schuppan D, Afdhal N. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-851.
10. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(10):2555-2563.
11. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *Journal of clinical gastroenterology*. 2007;41 Suppl 3:S288-94.
12. Appenrodt B, Trebicka J, Sauerbruch T. Komplikationen der Leberzirrhose. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2011;136(31-32):1601-1604.
13. Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis - current status and future directions. *Journal of hepatology*. 2014;61(4):912-924.

14. Kimer N, Goetze JP, Bendtsen F, Møller S. New vasoactive peptides in cirrhosis: organ extraction and relation to the vasodilatory state. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(5):441-452.
15. Di Pascoli M, Sacerdoti D, Pontisso P, Angeli P, Bolognesi M. Molecular Mechanisms Leading to Splanchnic Vasodilation in Liver Cirrhosis. *Journal of vascular research*. 2017;54(2):92-99.
16. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018;38(4):570-580.
17. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of hepatology*. 2015;63(5):1272-1284.
18. Riemann JF, Adam B. *Leber, Galle, Pankreas*. Kart. Sonderausg. Stuttgart: Thieme; 2010.
19. Niederau C. Epidemiologie der Leberzirrhose. Hepatitis & more; 2011.
20. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(3):209-219.
21. Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021.
22. Messmann H. *Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung*. 1. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
23. Adler G, Beglinger C, Manns MP, Müller-Lissner S, Schmiegel W, eds. *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000.
24. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376.
25. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of hepatology*. 2013;58(3):593-608.
26. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(3):245-266.

27. Gu W, Hortlik H, Erasmus H-P, et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *The Lancet regional health. Europe*. 2022;12:100240.
28. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9930):1749-1761.
29. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood purification*. 2002;20(3):252-261.
30. Kumar R, Mehta G, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *Clinical medicine (London, England)*. 2020;20(5):501-504.
31. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-231.
32. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
33. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1987;7(1):122-128.
34. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nature reviews. Disease primers*. 2016;2:16041.
35. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;74(3):670-685.
36. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-820.
37. Xu H, Yang J, Gao W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*. 2014;513(7517):237-241.
38. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2016;64(4):1249-1264.
39. Zaccherini G, Aguilar F, Caraceni P, et al. Assessing the role of amino acids in systemic inflammation and organ failure in patients with ACLF. *J Hepatol*. 2021;74(5):1117-1131.

40. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1:S49-S66.
41. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nature reviews. Immunology.* 2008;8(4):279-289.
42. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of leukocyte biology.* 2007;81(1):1-5.
43. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science (New York, N.Y.).* 2012;335(6071):936-941.
44. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *The New England journal of medicine.* 2006;355(10):1018-1028.
45. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Reports.* 2021;3(1):100176.
46. Moreau R, Clària J, Aguilar F, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *Journal of hepatology.* 2020;72(4):688-701.
47. Bernardi M, Angeli P, Claria J, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut.* 2020;69(6):1127-1138.
48. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine.* 2013;369(9):840-851.
49. Rueff B, Benhamou JP. Management of gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Clinics in gastroenterology.* 1975;4(2):425-438.
50. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine.* 2005;353(21):2254-2261.
51. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *Journal of hepatology.* 2000;32:141-156.
52. Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2014;146(2):412-419.

53. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1715-1728.
54. Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *Journal of hepatology*. 2000;32:157-170.
55. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgraduate medical journal*. 2008;84(998):662-670.
56. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, Agarwal B, Jalan R. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney international*. 2017;92(5):1058-1070.
57. Ginès P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10(8):1833-1839.
58. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1996;23(1):164-176.
59. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020;370:m2687.
60. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Seminars in nephrology*. 2019;39(1):17-30.
61. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(10):1237-1248.
62. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2010;53(3):397-417.
63. Record CO. Neurochemistry of hepatic encephalopathy. *Gut*. 1991;32(11):1261-1263.
64. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*. 2008;57(8):1156-1165.
65. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of hepatology*. 2020;73(4):842-854.

66. Jalan R, Perricone G, Moreau R, Arroyo V, Williams R. Acute-on-Chronic Liver Failure: A New Disease or an Old One Hiding in Plain Sight? *Clinical liver disease*. 2020;15(Suppl 1):S45-S51.
67. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *The New England journal of medicine*. 2020;382(22):2137-2145.
68. Amin A, Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management. *Frontline Gastroenterology*. 2020;11(6):458-467.
69. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of hepatology*. 2014;61(5):1038-1047.
70. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of hepatology*. 2015;62(4):968-974.
71. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2018;69(2):406-460.
72. Piano S, Tonon M, Vettore E, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2017;67(6):1177-1184.
73. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2020.
74. Trebicka J. Predisposing Factors in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Seminars in liver disease*. 2016;36(2):167-173.
75. Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021.
76. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2015;62(1 Suppl):S131-43.
77. Arroyo V, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: Definition, Diagnosis, and Clinical Characteristics. *Seminars in liver disease*. 2016;36(2):109-116.
78. Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, et al. Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis. *Scientific reports*. 2016;6:32341.

79. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2015;62(1):243-252.
80. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, et al. Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:476.
81. Schulz M, Trebicka J. Acute-on-chronic liver failure: a global disease. *Gut*. 2021.
82. Silva P, Fayad L, Lazzarotto C, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(5):1516-1523.
83. Kim HY, Chang Y, Park JY, et al. Characterization of acute-on-chronic liver failure and prediction of mortality in Asian patients with active alcoholism. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(2):427-433.
84. Lieberman FL, Hidemura R, Peters RL, Reynolds TB. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Annals of internal medicine*. 1966;64(2):341-351.
85. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2016;37(1):67-119.
86. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *Journal of hepatology*. 2014;61(6):1385-1396.
87. Becares N, Härmälä S, China L, et al. Immune Regulatory Mediators in Plasma from Patients With Acute Decompensation Are Associated With 3-Month Mortality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(5):1207-1215.e6.
88. Shim Y-R, Jeong W-I. Recent advances of sterile inflammation and inter-organ cross-talk in alcoholic liver disease. *Exp Mol Med*. 2020;52(5):772-780.

89. Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):1968-1976.
90. Alshamsi F, Jaeschke R, Baw B, Alhazzani W. Prophylactic Endotracheal Intubation in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding Undergoing Endoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Saudi J Med Med Sci*. 2017;5(3):201-209.
91. Kiafar C, Gilani N. Hepatic hydrothorax: Current concepts of pathophysiology and treatment options. *Annals of Hepatology*. 2008;7(4):313-320.
92. Huang P-M, Chang Y-L, Yang C-Y, Lee Y-C. The morphology of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: thoracoscopic finding. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;130(1):141-145.
93. Malagari K, Nikita A, Alexopoulou E, et al. Cirrhosis-related intrathoracic disease. Imaging features in 1038 patients. *Hepato-gastroenterology*. 2005;52(62):558-562.
94. Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax: clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine*. 2014;93(3):135-142.
95. Gurung P, Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P, Nietert PJ, Sahn SA. Pleural fluid analysis and radiographic, sonographic, and echocardiographic characteristics of hepatic hydrothorax. *Chest*. 2011;140(2):448-453.
96. Singh A, Bajwa A, Shujaat A. Evidence-based review of the management of hepatic hydrothorax. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2013;86(2):155-173.
97. Angueira CE, Kadakia SC. Effects of large-volume paracentesis on pulmonary function in patients with tense cirrhotic ascites. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1994;20(4 Pt 1):825-828.
98. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84(5):1656-1661.
99. Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1997;25(6):1366-1369.

100. Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rössle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2001;13(5):529-534.
101. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *The European respiratory journal*. 2004;24(5):861-880.
102. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1168-1175.
103. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014;59(4):1627-1637.
104. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(6):749-754.
105. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(25):5728-5741.
106. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-1452.
107. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest*. 1997;111(5):1236-1240.
108. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I, Wang T. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Case reports in pulmonology*. 2013;2013:561-570.
109. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006;44(6):1502-1510.
110. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(9):835-842.

111. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(6):637-643.
112. Kia L, Shah SJ, Wang E, et al. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(9):2395-2401.
113. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2000;6(4):443-450.
114. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(5):1258-1264.
115. Karcz M, Bankey B, Schwaiberger D, Lachmann B, Papadakos PJ. Acute respiratory failure complicating advanced liver disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012;33(1):96-110.
116. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *Journal of hepatology*. 2012;56(1):95-102.
117. Shawcross DL, Austin MJ, Abeles RD, et al. The impact of organ dysfunction in cirrhosis: survival at a cost? *Journal of hepatology*. 2012;56(5):1054-1062.
118. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014;60(1):250-256.
119. Sundaram V, Kogachi S, Wong RJ, et al. Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival. *Journal of hepatology*. 2020;72(3):481-488.

120. Moreau N, Wittebole X, Fleury Y, Forget P, Laterre P-F, Castanares-Zapatero D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Death in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2018;49(4):385-392.
121. Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *Journal of hepatology*. 2014;60(3):570-578.
122. Juneja D, Gopal PB, Kapoor D, Raya R, Sathyanarayanan M. Profile and outcome of patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Journal of intensive care medicine*. 2012;27(6):373-378.
123. Sundaram V, Jalan R, Wu T, et al. Factors Associated with Survival of Patients with Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1381-1391.e3.
124. Artzner T, Michard B, Weiss E, et al. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: Stratifying utility based on pretransplant factors. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2020;20(9):2437-2448.
125. Perricone G, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: A Distinct Clinical Syndrome That Has Reclassified Cirrhosis. *Clinical liver disease*. 2019;14(5):171-175.
126. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66(3):541-553.
127. Rabe C, Schmitz V, Paashaus M, et al. Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Intensive care medicine*. 2004;30(8):1564-1571.
128. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *Journal of hepatology*. 2012;56 Suppl 1:S13-24.
129. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):5-9.
130. Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.

131. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(12):1149-1156.
132. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics: And sex and drugs and rock ,n' roll*. 4th edition. Los Angeles, London, New Delhi, Singapore, Washington DC: Sage; 2013. MobileStudy.
133. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-845.
134. Schulz MS, Mengers J, Gu W, et al. Pulmonary impairment independently determines mortality in critically ill patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2022.
135. Saliba F, Ichai P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Current opinion in critical care*. 2013;19(2):154-160.
136. Ramzan M, Iqbal A, Murtaza HG, Javed N, Rasheed G, Bano K. Comparison of CLIF-C ACLF Score and MELD Score in Predicting ICU Mortality in Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure. *Cureus*. 2020;12(2):70-87.
137. Picon RV, Bertol FS, Tovo CV, Mattos ÂZ de. Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(28):5237-5245.
138. Trebicka J, Sundaram V, Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Liver transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure: Science or fiction? *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2020.
139. Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Concepts. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015;5(1):81-85.
140. Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in medicine*. 2008;27(2):157-72.
141. Kerr KF, Wang Z, Janes H, McClelland RL, Psaty BM, Pepe MS. Net reclassification indices for evaluating risk prediction instruments: a critical review. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 2014;25(1):114-121.

142. Pepe MS, Fan J, Feng Z, Gerds T, Hilden J. The Net Reclassification Index (NRI): a Misleading Measure of Prediction Improvement Even with Independent Test Data Sets. *Statistics in biosciences*. 2015;7(2):282-295.

VIII. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Jan Mengers, geb. Nabel
Adresse: [REDACTED]
Telefon mobil: [REDACTED]
E-Mail: [REDACTED]
Geburtsdatum: [REDACTED]
Geburtsort: [REDACTED]
Nationalität: [REDACTED]
Familienstand: [REDACTED]

Ausbildung:

2003 – 2006: [REDACTED]
2006 – 2007: [REDACTED]
2007 – 2011: [REDACTED]
[REDACTED]
2015 – 2021: [REDACTED]
[REDACTED]

Berufserfahrung:

2012 – 2013: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
2013 – 2015: [REDACTED]
[REDACTED]
2018 – 2019: [REDACTED]
[REDACTED]
2020 – 2021: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
Seit 12/2021 [REDACTED]
[REDACTED]

Frankfurt a.M., den 04. Januar 2022

IX. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Zur Bedeutung von mechanischer Beatmung und Lungenversagen als
Risikofaktoren im akut-auf-chronischen Leberversagen

in der Medizinischen Klinik 1 (Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Allergologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin), Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Jonel Trebicka mit Unterstützung durch Dr. Martin Schulz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen

IX. Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde an der Medizinischen Klinik I am Zentrum der Inneren Medizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Jonel Trebicka und der Anleitung von Herrn Dr. Martin Schulz angefertigt.

Ich danke allen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik I für die Zusammenarbeit und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Ich möchte mich besonders bei Wenyi Gu für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die geduldigen Erklärungen bedanken. Weiterhin danke ich Nora Ackermann für die immer angenehme Zusammenarbeit und den kreativen Austausch.

Großen Dank möchte ich meiner Familie und insbesondere meiner Frau für die Unterstützung, das Verständnis und den beständigen Beistand auch in schwierigen Zeiten aussprechen.

Ganz besonders möchte ich Herrn Dr. Martin Schulz für die exzellente Betreuung danken. Trotz des Klinikalltags nahm er sich stets die Zeit für meine Fragen und Probleme und hat mich für die Dissertation motiviert. Seine stete Unterstützung, die häufige Durchsicht des Entwurfs und die vielen Anregungen haben erheblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Zuletzt möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Jonel Trebicka bedanken. Es war es mir eine große Freude, unter seiner Leitung als Doktorand tätig sein zu dürfen. Die gedankenreichen Abende in seinem Büro werden mir immer in allerbesten Erinnerung bleiben. Ich danke ihm für die Zeit, die er sich stets nahm, und insbesondere für die sehr lehrreichen Doktorandenvorlesungen.

Herzlichen Dank.