

Olivia Laura Sieg
Dr. med.

Diagnostik zur Prognose des akuten Leberversagens

Geboren am 04.10.1982 in Heidelberg

2. Ärztliche Prüfung am 15.05.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Encke

Zusammenfassung Teil A

M. Wilson kann in seltenen Fällen Ursache für ein akutes Leberversagen sein. Da die Mortalität dieser Erkrankung ohne eine Lebertransplantation hoch ist, spielt die schnelle Diagnosestellung der Erkrankung eine ausschlaggebende Rolle. Bisher sind noch keine validen Diagnose-Kriterien für ein ALW entwickelt worden. Ziel dieser Studie ist es, solche Kriterien zu finden und zu beschreiben. Wir verglichen daher Befunde von Patienten im ALW mit Patienten, die ein ALV anderer Genese aufwiesen.

Die zuvor beschriebenen Kriterien, wie beispielsweise die Aktivität der Alkalischen Phosphatase, ein niedriger AP-Bilirubin-Quotient oder ein hoher GOT-GPT-Quotient, konnten nicht die Patienten mit akutem Leberversagen identifizieren, bei welchen die Ursache der Erkrankung M. Wilson war. Signifikant unterschiedlich waren niedrige GPT- und GOT-Konzentrationen ($P < 0.0001$ beziehungsweise $P = 0.037$), eine niedrige CHE-Konzentration ($P = 0.009$), ein hoher Kupfergehalt im Urin ($P = 0.001$) und ein niedriges Hämoglobin ($P < 0.0001$) bei Patienten mit ALW, verglichen zu anderen Ätiologien. Interessanterweise überlebten 4 der 7 Patienten mit ALW ohne eine Lebertransplantation. Bei akutem Leberversagen können diese Kriterien hilfreich sein für die Diagnosestellung eines M. Wilson. Dennoch bleiben die bewährten Diagnostiken wie eine Spaltlampenuntersuchung, um das Vorhandensein eines Kayser-Fleischer'schen Kornealringes herauszufinden, und eine Leberbiopsie, um den hepatischen Kupfergehalt festzustellen, wichtige Diagnostika für die Diagnosestellung eines ALW. Die Notwendigkeit einer Lebertransplantation sollte vorsichtig evaluiert werden, da die Prognose nicht unbedingt fatal sein muss.

Zusammenfassung Teil B

Bei einem akuten Leberversagen handelt es sich definitionsgemäß um eine neu aufgetretene schwere Lebererkrankung, bei der die hepatozytische Funktion eines zuvor lebergesunden Patienten gestört ist, beziehungsweise ganz zum Erliegen kommt. Virale Hepatitiden sind die häufigste Ursache eines ALV, gefolgt von medikamenteninduziertem ALV.

Beim ALV entsteht eine massive Leberzellschädigung, bis hin zur Leberzellnekrose. Die Funktionsstörung geht einher mit einer stark ausgeprägten Koagulopathie (INR>1,5) und jeglicher Ausprägung einer hepatischen Enzephalopathie.

Durch die im Rahmen der Leberinsuffizienz geringer, beziehungsweise nicht mehr synthetisierten Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren, entsteht eine ausgeprägte Blutgerinnungsstörung. Dadurch, sowie durch häufig einhergehende Thrombozytenfunktionsstörungen, ist die gefährlichste Komplikation eine Blutungsneigung, die bevorzugt den Gastrointestinaltrakt betrifft. In der Folge kann es ebenso zu extrahepatischen Organfunktionsstörungen, bis hin zum Multiorganversagen kommen. Durch die vielfältigen, lebensbedrohlichen Komplikationen, die im Rahmen dieses Krankheitsbildes auftreten können, beträgt die Letalität bis zu 80%. Die Prognose wird bislang meist durch die King's College Kriterien abgeschätzt. Das ALV stellt heutzutage eine Lebertransplantationsindikation dar.

Nur, wenn man die Möglichkeiten hat, eine präzise Prognose zu stellen, kann man notwendige Transplantationen durchführen und unnötige Transplantationen verhindern. In unserer Studie wurde diese Möglichkeit anhand der Leberfunktionsmessung mittels ICG-Elimination evaluiert. Bei der LiMON®-Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Studie, in welcher 27 Patienten mit ALV behandelt wurden. Es wurden an sieben aufeinanderfolgenden Tagen Leberfunktionsmessungen mit dem Farbstoff ICG durchgeführt. An Tag 1 und 7 (frühestens ab Tag 3 bei früherer Genesung) wurden für jeden Patienten der ApacheII-, der CPT- und der MELD- Score erhoben. Sechs Patienten erhielten eine LTX, ein Patient starb und 20 Patienten konnten durch supportive Maßnahmen genesen. 18 Patienten erfüllten die KCK (66 % des gesamten Kollektivs), von ihnen wurden fünf Patienten lebertransplantiert (28 % der Patienten mit positiven KCK), ein Patient starb (6 % der Patienten mit positiven KCK) und zwölf Patienten wurden wieder gesund (66 % der Patienten mit positiven KCK). Die Sensitivitäten der KCK und der ICG-Elimination betragen 86 %, während die ICG-Elimination mit 67 %

weitaus spezifischer war als die KCK (Spezifität 33 %) hinsichtlich einer Prognoseeinschätzung.

Nach der Auswertung der Ergebnisse wurde ersichtlich, dass eine Transplantationsrate durch den MELD-Score, aber auch den PDR- Wert (ICG-Messung) vorhergesagt werden kann. Ein Cut- Off- Wert der PDR kann im Bereich von 2 %/min angesiedelt werden. Das bedeutet, dass ab einer PDR von weniger als 2 %/min 100 % der Patienten lebertransplantiert werden.

Die Leberfunktionsmessung mittels ICG-Elimination ist benutzerfreundlich durchführbar und mit keinerlei Schmerz oder unnötiger Belastung des Patienten verbunden und kann problemlos am Krankenbett durchgeführt werden. Mögliche Störfaktoren der ICG-Leberfunktionsmessung könnten eine inhomogene Verteilung des Blutflusses mit unterschiedlich perfundierten Organregionen, im Sinne von Mikrozirkulationsstörungen und Shuntvolumina sein.

Die Leberfunktionsmessung mit ICG ist nach unseren Ergebnissen den bekannten Scoringsystemen CPT und ApacheII hinsichtlich der Voraussage einer Transplantationsnotwendigkeit, beziehungsweise der Einschätzung einer Transplantationsrate überlegen, da sie einen höheren prognostischen Wert hat, als die komplexen Scoringsysteme. Dem MELD- Score kann sie nach unseren Ergebnissen als gleichwertig angesehen werden.

Eine Korrelation mit den Scoringsystemen MELD, CPT und ApacheII, beziehungsweise dem Laborparameter Quick bestand in dieser Studie nicht. Diese Aussage wird jedoch durch die geringe Anzahl an Studienpatienten beeinträchtigt. Hieraus ergibt sich ein Ausblick, dies durch weitere fundierte, gegebenenfalls multizentrische Studien mit größeren Fallzahlen zu explorieren.