

Aus der I. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Charakterisierung des Patientenkollektivs mit akutem Leberversagen der
Universitätsmedizin Mainz in den Jahren von 1998-2018

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Friederike Constanze Thumser
aus Homburg/Saar

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07.12.2021

In Dank meiner Familie gewidmet.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion.....	2
2.2 Ätiologie.....	3
2.2.1 Paracetamol-induziertes ALV.....	3
2.2.2 Knollenblätterpilzintoxikation.....	4
2.2.3 Idiosynkratisches Schädigungsmuster.....	5
2.2.4 Akute virale Hepatitiden.....	6
2.2.5 Akuter Morbus Wilson.....	7
2.2.6 Budd-Chiari Syndrom.....	8
2.3 Komplikationen.....	10
2.3.1 Hepatische Enzephalopathie und Hirnödem.....	10
2.3.2 Koagulopathie.....	11
2.3.3 Nierenversagen.....	11
2.3.4 SIRS.....	12
2.4. Diagnostik.....	12
2.5 Prognose.....	14
2.5.1 Scores.....	14
2.5.2 Histologie.....	16
3. Material und Methoden.....	19
3.1 Patientenrekrutierung.....	19
3.2 Verwendete Daten.....	20
3.3 Datenauswertung.....	20
3.4 Literaturrecherche.....	21
4. Ergebnisse.....	21
4.1 Ausgeschlossene Patienten.....	21
4.2 Patientenkollektiv.....	23
4.2.1 Verlauf.....	25
4.2.2 Labor.....	25
4.3 Listung und Lebertransplantation.....	26

4.3.1	Durch Besserung von der Warteliste genommen	26
4.3.2	Auf der Warteliste verstorben	27
4.3.3	Ohne Listung verstorben	27
4.3.4	Erholung ohne LTx.....	28
4.3.5	Erholung mit LTx.....	29
4.3.6	Nach LTx verstorben.....	30
4.2	Verlauf in Abhängigkeit vom Alter	32
4.3	Ätiologie.....	34
	Idiosynkratisch-induziertes ALV	37
	Kryptogenes ALV.....	38
4.4	Gesamtüberleben	38
4.5	Biopsie und Verlauf	39
4.6	Ausmaß der Lebernekrose.....	40
	4.6.1 Verlauf mit Berücksichtigung des Nekrosegrades im Biopsat/Explantat.....	41
	4.6.2 Unterschied des Nekrosegrades in Biopsie und Explantat.....	42
5.	Diskussion	45
5.1	Patientenkollektiv	45
	Grenzen der Studie:.....	45
	Diskussion des Kollektivs.....	46
5.2	Ätiologie: Häufigkeiten und Verlauf	46
5.3	Alter und Überleben	48
5.4	LTx und Überleben.....	49
5.4	Der Nekrosegrad.....	50
6	Zusammenfassung.....	52
7.	Literaturverzeichnis.....	54
8.	Danksagung.....	57
9.	Tabellarischer Lebenslauf.....	58

Abkürzungsverzeichnis

A

ALVakutes Leberversagen

H

HAV Hepatitis A Virus

HBV Hepatitis B Virus

HE hepatische Enzephalopathie

HELLP hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

HEV Hepatitis E Virus

HU High urgency

K

KCC Kings-College-Kriterien

L

LTx Lebertransplantation

M

MELD Model for Endstage Liver Disease

MOV Multiorganversagen

N

NAC N-Acetylcystein

S

SIRS systemic inflammatory response syndromes

T

TIPS transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ACC-Schema (1)	4
Abbildung 2: Gründe des Studienausschlusses von Patienten mit Leberversagen ...	21
Abbildung 3 Ursachen einer akut-auf-chronischen Dekompensation.....	21
Abbildung 4: Alter bei Einlieferung	24
Abbildung 5: HE Grad bei Einlieferung	24
Abbildung 6: outcome hyperakuter und akuter Verlaufsformen	25
Abbildung 7: Listung und Transplantation.....	26
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve mit dem Faktor Listung.....	28
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve Überleben mit und ohne LTx.....	30
Abbildung 10: Verlauf in Abhängigkeit vom Alter.....	32
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve Alter und Überleben.....	33
Abbildung 12: Ätiologie	34
Abbildung 13: Alter in Abhängigkeit von der Ätiologie.....	35
Abbildung 14: Klinischer Verlauf der idiosynkratischen Schädigungen	37
Abbildung 15: Gesamtüberleben.....	39
Abbildung 16: Vergleich des Nekrosegrades im Biopsat und Explantat.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der hepatischen Enzephalopathie (51).....	10
Tabelle 2: Kings-College-Kriterien, nach (7)	15
Tabelle 3: Einteilung Fibrosegrad, nach (61)	17
Tabelle 4 Nachgewiesene Tumorentitäten bei ausgeschlossenen Patienten mit einer Tumorerkrankung.....	23
Tabelle 5: Laborwerte bei Aufnahme	26
Tabelle 6: Gesamtübersicht Ergebnis	31
Tabelle 7: Biopsie und Verlauf.....	39
Tabelle 8: Nekrose Biopsat und Explantat und Verlauf.....	42
Tabelle 9: Vergleich des Nekrosegrades im Biopsat und Explantat	42
Tabelle 10: Tage zwischen Biopsieentnahme und LTx mit Labor und Nekrosegrad .	44
Formel 1: Berechnung des MELD (2)	15

1. Einleitung

Das akute Leberversagen ist eine potenziell reversible Dekompensation der Leberfunktion ohne vorbestehende Lebererkrankung, das typischerweise mit Nekrose der Leberzellen, Ikterus (Gelbfärbung vor allem des Hautkolorits und der Skleren durch Einlagerung von Bilirubin, klinisch sichtbar meist ab einem Bilirubinwert > 2 mg/dl), Koagulopathie (Störung der Blutgerinnung) und eine durch die verminderte Elimination von Stoffwechselprodukten inklusive Ammoniak ausgelöste Funktionsstörung des zentralen Nervensystems mit der Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie einhergeht (3). Das seltene Bild des akuten Leberversagens ist vom akut-auf-chronischen (engl. acute-on-chronic) Bild des Leberversagens abzugrenzen, bei welchem eine Vorschädigung des Organs, zum Beispiel durch chronischen Alkoholkonsum, eine NASH (nichtalkoholische Steatohepatitis), virale Hepatitiden oder eine Vielzahl weiterer Erkrankungen besteht. Die Differenzierung zwischen einem akuten und einem akut-auf-chronischen Leberversagen ist oft schwierig, da die retrospektive Abschätzung des vorbestehenden, fibrotischen Leberschadens nach Desmet und Scheuer eine hohe Untersucherabhängigkeit aufweist. Die vorliegende Arbeit untersucht den Krankheitsverlauf aller Patienten, welche mit einem akuten Leberversagen zwischen 1998 und 2018 in der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, mit besonderer Berücksichtigung von Nekrosegrad und Ätiologie des Leberversagens. Um eine akut-auf-chronische Schädigung mit hoher Sicherheit ausschließen zu können, wurden nur Patienten analysiert, die histologisch keine Fibrose oder den geringsten Fibrosegrad (Grad I nach Desmet und Scheuer) in der Leberhistologie aufwiesen.

So soll dieses seltene Krankheitsbild retrospektiv analysiert werden. Des Weiteren werden die Ursachen und die Prognose des Leberversagens mit denen in anderen Transplantationszentren verglichen und die prognostische Wertigkeit der Biopsie untersucht. Zusätzlich wird analysiert, wie häufig eine Gewebeentnahme und eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Wenn vorhanden, wurden die prozentualen Anteile der Nekrose in Biopsie und Explantat verglichen.

Hinzuzufügen ist, dass in dieser Arbeit, zu Gunsten einer besseren Übersichtlichkeit, auf geschlechtsspezifische Formulierungen verzichtet wurde.

2. Literaturdiskussion

2.1. Das akute Leberversagen

Als größte Drüse des menschlichen Körpers ist die Leber für den Intermediärstoffwechsel (Synthese von Ketonkörpern, Galle, etc. und Abbau von Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren) entscheidend. Eine weitere Funktion ist die Speicherung bestimmter Stoffe (Glucose, Lipide, Vitamine, etc.) und die Regulation des Glucosestoffwechsels und des Säure-Base-Haushalts. Zudem ist sie das entscheidende Organ in der Entgiftung und der Biotransformation (4)

Bei einem Versagen der Leberfunktion kommt es, abhängig von der Ursache des Leberversagens, in der Folge zu einer akut auftretenden massiven Apoptose oder Nekrose von Hepatozyten. Der erhebliche Untergang der Leberzellen führt zu einer Dysfunktion des Organs mit einer unter anderem verminderten Produktion von Gerinnungsfaktoren und mangelnden Elimination zelltoxischer Stoffe. Die Akkumulation dieser Stoffe und das meist rapid verlaufende Versagen der Leber führt in Folge erst zu einem Versagen der Nieren und weiterführend zu einem Multiorganversagen. Eine schnellstmögliche Ursachenfindung und Intervention mit intensivmedizinischer Betreuung oder Evaluation zur Lebertransplantation können somit ausschlaggebend für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung sein (5).

Allgemein lässt sich das akute Leberversagen nach O'Grady entsprechend seiner zeitlichen Entwicklung in drei Subtypen unterteilen (6). Ausschlaggebend ist hierbei die Latenz vom Auftreten des Ikterus bis zum Auftreten der hepatischen Enzephalopathie (HE). Von einem hyperakuten Leberversagen spricht man, wenn die Latenz bis zum Auftreten der HE bis zu sieben Tage beträgt. Beträgt die Latenz zwischen acht und 28 Tage spricht man von einem akuten und zwischen 29 und 72 Tagen von einem subakuten Leberversagen (7).

Diese Einteilung spielt für die Prognose des Leberversagens eine Rolle: so wurde für Patienten mit subakutem Leberversagen eine geringere Aussicht auf Remission gezeigt als für Patienten mit hyperakutem Leberversagen (7). Grundsätzlich jedoch ist die Prognose abhängig von der Ursache, dem Patientenalter, dem Grad der Enzephalopathie, dem Nekrosegrad der Leber und den zusätzlichen Erkrankungen des Patienten (8). Die Inzidenz des akuten Leberversagens liegt bei ungefähr 1,13

Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr in Deutschland und ist verbunden mit einer hohen Mortalitätsrate (3).

2.2 Ätiologie

Die Ätiologie gilt als einer der wichtigsten Faktoren für die Prognose des akuten Leberversagens. Man unterscheidet toxische, virale, metabolische, autoimmune und vaskuläre Ursachen. Hierbei werden toxische Ursachen weiter differenziert in toxisch-dosisabhängige Ursachen (beispielsweise Knollenblätterpilz-Vergiftung oder Paracetamol-Vergiftung) und toxisch-idiosynkratische Ursachen (beispielsweise durch die Einnahme bestimmter Medikamente/Drogen). Virale Ursachen beinhalten Infektionen beispielsweise mit Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-A-Virus (HAV) oder Hepatitis-E-Virus (HEV). Eine typische metabolische Erkrankung, die zu einem akuten Leberversagen führen kann, ist ein akuter Morbus Wilson, eine angeborene Störungen der biliären Kupferausscheidung. Für das akute, vaskuläre Leberversagen ist typischerweise das Budd-Chiari-Syndrom mit Thrombose der großen Lebervenen (Vv. hepaticae) verantwortlich. Bei ca. 21% der Patienten mit einem akutem Leberversagen bleibt die genaue Ursache unbekannt (kryptogen) (9). Die Autoimmunhepatitis, das Budd-Chiari-Syndrom und das HELLP-Syndrom (eine ausschließlich in der Schwangerschaft auftretende Erkrankung, Akronym für die Krankheitssymptome *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) stellen seltene Ursachen des akuten Leberversagens dar.

2.2.1 Paracetamol-induziertes ALV

Zum akuten Leberversagen (ALV) aufgrund einer toxisch dosisabhängigen Ursache zählt die Einnahme von Paracetamol, Amantadin (Knollenblätterpilz) und Drogen wie z.B. Amphetamine, Ecstasy und Kokain. Besonders häufig ist die Paracetamolintoxikation, da sich diese Substanz durch eine leichte Verfügbarkeit und geringe therapeutische Breite auszeichnet. Die entweder in suizidaler Absicht oder unbewusste übermäßige Einnahme des Schmerzmittels (die toxische Plasmakonzentration eines Erwachsenen liegt bei 200 mg/l) führt zu einem Verbrauch von Glutathion, welches zum Abbau des Metaboliten NAPQI (N-Acetyl-p-Benzoquinolin) notwendig ist. Die Akkumulation des Metaboliten in der Leber führt zu einer Nekrose der Leberzellen bis hin zum klinischen Bild des Leberversagens. Das Antidot N-Acetylcystein (NAC) stellt die zum Entgiften notwendigen Schwefelwasserstoffgruppen zur Verfügung. Die Dosierung erfolgt nach einem Reduktionsschema (ACC-Schema), bei welchem körperrgewichtsadaptiert NAC

verabreicht wird:

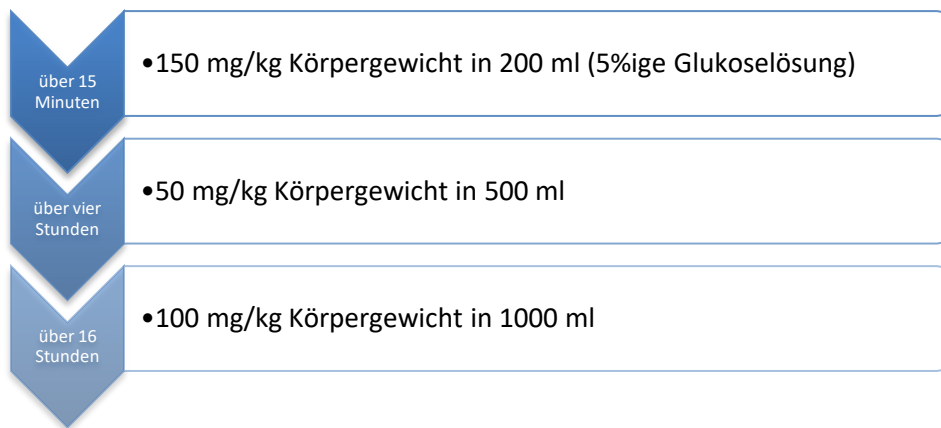


Abbildung 1: ACC-Schema (1)

Es ist anzumerken, dass es große individuelle Unterschiede in der toxischen Grenzdosis des Medikamentes gibt, was auf zusätzlichen Alkoholkonsum und der Einnahme weiterer Medikamente zurückgeführt wurde (7). Die Intoxikation mit Paracetamol stellt in Großbritannien mit 57% die häufigste Ursache des ALV dar (9) und ist in einer Studie der amerikanischen "Acute Liver Failure Study Group" mit 46% von 1147 Patienten (Zeitraum: 1998-2007) ebenfalls die häufigste Ursache des ALV in den USA (10). In dieser Studie von Lee et al. machen andere Noxen 11% der Ursachen des ALV aus. In Deutschland beträgt der Anteil von Paracetamolintoxikationen zwischen zehn (11) und 15% (9, 12) der Fälle mit akutem Leberversagen. Eine hohe Wahrscheinlichkeit, ohne Lebertransplantation (LTx) das paracetamolinduzierte Leberversagen zu überleben, ist bei früher Antidotgabe gegeben. So sinken die Risiken der Entwicklung eines Hirnödems und der Entstehung einer behandlungswürdigen Hypotension; die Überlebensrate steigt signifikant an. Auffallend ist, dass der Enzephalopathiegrad und die verlängerte Gerinnungszeit von der frühen Antidot-Gabe unbeeinflusst bleiben (13). Die Mortalität des paracetamol-induzierten Leberversagens schwankt je nach Studie zwischen 15 und 28%, wohingegen zwischen 53,8-68% der Patienten ohne LTx überleben und 6-30% transplantiert werden mussten (11, 14, 15).

2.2.2 Knollenblätterpilzintoxikation

Die Vergiftung durch den Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) ist Folge der Hemmung der Proteinsynthese in den Entero- und Hepatozyten durch Amatoxin und

der Zerstörung der Zellmembran von Enterozyten durch Phallotoxin (16, 17). Dies erklärt das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen (Diarrhoe, Erbrechen und Koliken). Diese seltene Ursache (weniger als 0,8% (18)) wird mit der Gabe von Silibinin (pflanzlicher Wirkstoff aus der Mariendistel, Antidot gegen die Amatoxin-Vergiftung) in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht, mit viermaliger intravenöser Gabe pro Tag, einer Magenspülung und der Gabe von Aktivkohle therapiert (7). In den Studien über das akute Leberversagen ist die Intoxikation durch *Amanita phalloides* nur in seltenen Fällen als eigene Untergruppe aufgeführt: n<5 aus insgesamt 109 Patienten und mit einem spontanen Überleben von 100% (11).

2.2.3 Idiosynkratisches Schädigungsmuster

Eine idiosynkratische Leberschädigung tritt als eine nicht vorhersehbare und nicht dosisabhängige Reaktion des Körpers auf ein Medikament auf. Die Schädigung kann über mehrere Mechanismen erfolgen. Zum Beispiel über eine IgE vermittelte Immunreaktion, eine durch die Aktivierung von Sternzellen auftretende Fibrose oder eine mikrovaskuläre Verfettung durch Veränderung der mitochondrialen Atmungskette (19). Zu den idiosynkratisch bedingten Ursachen zählen die Narkose mit in der Vergangenheit häufiger benutzten halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Halothan und Isofluran. Des Weiteren können auch nichtsteroidale Antirheumatika, pflanzliche Arzneimittel wie Kava-Kava Kapseln (pflanzliches Präparat zur Anwendung bei Angststörungen, verschreibungspflichtig mit strenger Indikationsstellung) oder Antidepressiva wie zum Beispiel MAO-Hemmer eine idiosynkratische Reaktion auslösen und zur Nekrose oder Apoptose der Hepatozyten führen. Neben den oben genannten, sind zusätzlich Tuberkulostatika (unter anderem Rifampicin und Isoniazid), Antiepileptika (zum Beispiel Barbiturate oder Phenytoin), Analgetika wie zum Beispiel NSAR und Penicilline zu nennen (13, 20). Im Allgemeinen hat ein ALV, ausgelöst durch eine idiosynkratische Schädigung, eine schlechtere Prognose, da die Medikamente meist über einen längeren Zeitraum eingenommen werden, das Leberversagen meist subakut verläuft, die Patienten häufiger zusätzlich multimorbide, in einem höheren Alter und somit oft nicht für eine Lebertransplantation geeignet sind (21). Mit 23-25% stellt das idiosynkratische Leberversagen die häufigste Ursache des ALV in Deutschland dar (11, 12). Das Risiko zu versterben oder eine Lebertransplantation erhalten zu müssen, wird mit 54% angegeben (11).

2.2.4 Akute virale Hepatitiden

Die viralen Hepatitiden A, B und E tragen weltweit einen hohen Anteil an den Ursachen eines ALV. Die akute Hepatitis B (HBV) ist mit 42% (9) am häufigsten in Japan vertreten, in Deutschland beträgt der prozentuale Anteil um die 18% (9, 12). Die akute HBV-Infektion, die Autoimmunhepatitis, Morbus Wilson und das Budd-Chiari Syndrom galten im Allgemeinen als mit schlechter Prognose assoziiert, zeigten ein geringeres Drei-Wochen-Überleben von weniger als 25% und höhere Transplantationsraten (14). Mittlerweile weist die akute HBV-Infektion eine bessere Prognose in Bezug auf Sterblichkeit und Überlebensrate ohne Transplantation auf, was auf die frühzeitige Gabe antiviraler Therapien zurückzuführen ist (22, 23).

Die Reaktivierung der HBV-Hepatitis unter einer Chemotherapie kann zu schweren Verläufen mit hoher Sterblichkeit führen, da die Patienten unter anderem aufgrund der malignen Grunderkrankung eine Kontraindikation für die Lebertransplantation aufweisen. Die Reaktivierung lässt sich aber durch die prophylaktische Abklärung und gegebenenfalls antivirale Therapie im Vorfeld der Chemotherapie vermeiden (21). Die antivirale Therapie bei einer Infektion besteht aus Entecavir (0,5mg/d) oder Tenofovir (245mg/d) (7), welche durch Inhibition der reversen Transkriptase als Virustatikum dienen. In einer retrospektiven Studie aus Essen (Zeitraum: 2002-2012) mit 161 Patienten, waren bei 19% die akute HBV-Infektion, bei 15% die Einnahme von Paracetamol und bei 14% eine Autoimmunhepatitis ursächlich für ein ALV. Bei dieser Gruppe lag das spontane Überleben der Patienten bei über 80% (12). Jedoch ist in der Studie der „Acute Liver Failure Group Germany“ (2008-2009) die Mortalität oder die Notwendigkeit einer Transplantation am häufigsten in der Gruppe der viralen Hepatitiden (65%) (HBV mit dem größten Anteil), des medikamentös-induziertem ALV (54%), dem Wilson und Budd-Chiari Syndrom (100%) vertreten. Die akute HAV (75% transplantatfreies Überleben) gehört in dieser Studie zu den Ätiologien mit guter Prognose (11). Dies bestätigen auch andere Studien, welche die Überlebensrate ohne die Notwendigkeit einer Transplantation bei einer akuten HAV Infektion (14, 24), einer Paracetamol-induzierten Schädigung und dem HELLP-Syndrom mit über 50% angeben (14).

Das fäkal-oral übertragbare Hepatitis A (RNA-) Virus verursacht im Kindesalter meist einen asymptomatischen und selbstlimitierenden Verlauf, die Gefahr eines fulminanten Verlaufs mit zunehmender Mortalität steigt mit dem Lebensalter (25-27).

Chronische Verlaufsformen der Hepatitis A existieren nicht. HAV-Hepatitis sind vor allem in Südostasien eine häufige Ursache des ALV (27). In der oben genannten, amerikanischen Multicenterstudie lag die Inzidenz eines ALV durch Hepatitis A zwischen 1998 und 2001 bei ungefähr 4%, in der deutschen Studie aus Essen (zwischen 2002 und 2012) bei 5,6%.

In Südostasien und Indien ist eine der häufigsten Ursachen des ALV die akute Hepatitis E (28,7% (28) oder 44% (9)) und hat laut einer indischen Studie mit insgesamt 1462 Patienten (Zeitraum: 1986-2015) mit einem Überleben von 55,1% eine bessere Prognose als andere Ursachen (28). In Deutschland zählt die akute Hepatitis E zu den seltensten Ursachen (9) und wird in vielen Studien nicht als eigene Untergruppe aufgelistet (11, 12). Jedoch zeigen bereits 2014 veröffentlichte Zahlen eine Zunahme von Hepatitis E Infektionen in Deutschland/Europa. Diese führen in Einzelfällen zu einem ALV und zeigen in 99% der Fälle einen harmlosen Verlauf (29).

2.2.5 Akuter Morbus Wilson

Eine metabolische Ursache eines akuten Leberversagens ist der autosomal-rezessiv vererbte Morbus Wilson. Dieser Erkrankung liegt eine Mutation des ATP7B-Gens zugrunde, was zu einem Verlust der biliären Kupferausscheidung führt und somit eine Kupferakkumulation, vor allem in Leber und Gehirn zur Folge hat. Durch das hohe Redoxpotenzial führt ein erhöhter Kupferspiegel zur Bildung freier Radikale und somit zu DNA-, Membran- und Mitochondriendefekten. Generell werden zwei Verlaufsformen, die hepatische und die neurologische, unterschieden. Die hepatische Verlaufsform wird meist früher als die neurologische Verlaufsform symptomatisch und wird meist zwischen dem 8. und 18. Lebensjahr diagnostiziert. Die Symptome bei Erstmanifestation sind stark variabel, so sind asymptomatische Transaminaseerhöhungen, eine Steatosis hepatis (Fettleber) bis zu einer chronischen Hepatitis mit Leberfibrose oder –zirrhose mit Leberversagen möglich. Durch die zunächst unspezifische Symptomatik ist die Diagnosestellung erschwert und häufig stark verzögert. Tritt eine akute Manifestation auf, liegt in den meisten Fällen bereits eine Leberzirrhose mit entsprechender Symptomatik vor (30-32). In den USA liegt der Anteil an Patienten, welche aufgrund einer akuten Manifestation eines Morbus Wilson ein ALV entwickeln bei ca. 3% (33). Wie bereits in der Studie von Hadem et al. („Acute Liver Failure Group Germany“) festgestellt, hat der akute

Morbus Wilson ohne Lebertransplantation eine schlechte Prognose (11). Auch in der Studie von Singhal et al. wurden alle Patienten mit dieser Ursache transplantiert (34).

2.2.6 Budd-Chiari Syndrom

Eine der seltensten Ursachen des akuten Leberversagens ist der inkomplette oder komplette Verschluss der postsinusoidalen Lebervenen durch einen Thrombus im Rahmen eines Budd-Chiari-Syndroms. Diese Erkrankung, die typischerweise im Rahmen einer erblichen oder erworbenen Thrombophilie auftritt, präsentiert sich in den seltensten Fällen als ALV (35). Wenn jedoch der komplette Venenverschluss zu einem Versagen der Leber führt, hat dieses eine schlechte Prognose (36). Zwischen 10-40% des Syndroms gehen auf eine myeloproliferative Erkrankung wie die Polycythemia vera zurück (36, 37). Weitere Ursachen sind die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, das Antiphospholipid-Syndrom und vererbte Mängel an Protein C, Protein S und Antithrombin III. Zusätzlich kann eine Kompression durch angeborene Membrandefekte im Bereich der Mündungsstellen zur Obstruktion der Vene führen (37, 38). Des Weiteren ist ein sekundäres Budd-Chiari-Syndrom durch eine Kompression oder Invasion der Lebervenen durch Tumore (benigne oder maligne), Zysten oder Abszesse möglich (39).

All diese Erkrankungen können zu einem thrombembolischen Ereignis mit Verlegung der venösen Leberstrombahn führen. In der Folge kann, je nach der Geschwindigkeit und dem Ausmaß der Okklusion (37, 40), eine sekundäre Ischämie bis hin zur Nekrose des Leberparenchyms (akute Phase) mit darauffolgender Fibrose (chronische Phase) des Gewebes resultieren (37, 41). Durch den Verschluss ein oder mehrerer Lebervenen ist der Abfluss des Blutes aus dem jeweiligen Drainagegebiet blockiert und der portalvenöse Druck kann auf einen Wert über 12 mmHg ansteigen (normal 3-6 mmHg). Diese portale Hypertension führt zu Aszites und, bei längerem Bestehen, zur Bildung von Kollateralen, über welche eine Entlastung der Lebersinusoide erfolgt. Die Diagnosestellung ist bei dieser seltenen Ursache des ALV schwierig und sollte bei sich plötzlich entwickelndem, proteinreichen Aszites und Oberbauchschmerzen mit erhöhtem Lebervolumen berücksichtigt werden (41). Bildgebende Verfahren wie Sonographie und MRT, welche den fehlenden Blutfluss in den Lebervenen und eventuell bestehende, abdominelle Kollateralkreisläufe nachweisen können, sind unverzichtbar in der Diagnosestellung (41-43). Labordiagnostisch liegt nach O'Grady et al. der

Aspartataminotransferase/Alanintransferase Quotient bei Patienten mit einem Budd-Chiari-Syndrom in 95% der Fälle über 1, was für ein akutes Leberversagen eher untypisch ist (44).

Die Therapie mit einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent (TIPS) wird seit den 1990er Jahren bei diesen Patienten verwendet (45) und entlastet den Pfortaderdruck durch eine direkte Kurzschlussverbindung zwischen den Lebervenen (idealerweise der rechten Lebervene) und der Pfortader und zeigt eine gute Langzeitprognose, hohe technische Erfolgsraten, eine gute Durchgängigkeit des Sekundärstents und eine niedrige Sterberate (45-48). Durch die Anwendung membranüberzogener Stents in den letzten Jahren, konnten die Durchgängigkeitsraten noch weiter erhöht werden (46, 49, 50). Der Zeitpunkt der Platzierung und Größe und Qualität der verbliebenen Lebervenen beeinflussen maßgeblich die Erfolgsquote des TIPS. Ist es nicht möglich, einen Zugang zu den Lebervenen oder zur Pfortader zu erhalten, kann ein direkter intrahepatischer portocavaler Shunt in Betracht gezogen werden (45).

Die Seltenheit des Budd-Chiari-Syndroms und dessen seltene Manifestation als ALV erschwert die Erfassung umfangreicher Prognosestudien in diesem akuten Stadium. Daher liegen zu diesem Krankheitsbild zumeist nur einzelne Fallberichte vor. Lediglich eine amerikanische Multicenterstudie konnten insgesamt 19 Patienten (1998-2015) mit ALV bei Budd-Chiari-Syndroms einschließen (36). Diese Studie verdeutlichte zusätzlich, dass die 71% der Patienten, welche als Ersttherapie antikoaguliert wurden, ein besseres Überleben zeigten. Auch kam man zu dem Konsens, dass die Therapie durch den TIPS/Angioplastie frühzeitig eingeleitet werden sollte, bereits während der Eruiierung der Ursache des Syndroms (36, 50). Das durch eine frühe Antikoagulation und TIPS gegebene Zeitfenster ermöglicht eine Beurteilung der klinischen Verbesserung des Patienten und der gegebenenfalls notwendigen Listung zur Lebertransplantation (36).

Bei 9,9-23,9% der Patienten bleibt die Ätiologie des ALV trotz klinischer und histologischer Untersuchung unklar (11, 12, 34). Diese weisen typischerweise ein schlechteres Gesamtüberleben von lediglich 25 bis unter 50% auf (12, 34).

2.3 Komplikationen

2.3.1 Hepatische Enzephalopathie und Hirnödem

Neben Stoffwechsel- und Gerinnungsstörungen kann es im weiteren Verlauf des Leberversagens zu neurologischen Störungen wie der HE und des Hirnödems kommen. Unter anderem führt die fehlende Verstoffwechslung von Ammoniak in der Leber zu einer Anreicherung im Blut. Ammoniak kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und wird im Hirngewebe ausschließlich von Astrozyten metabolisiert. Ausgelöst durch den steigenden Ammoniakspiegel kommt es zu Anschwellung und Funktionsverlust der Astrozyten, somit zur sequenziellen Beschränkung der neurologischen Transmission und zunehmenden Vigilanzminderung des Patienten mit der Gefahr eines Hirnödems (51). Während diese Symptome bei einer chronischen Leberschädigung vor allem durch eine motorische Beeinträchtigung des Patienten gekennzeichnet sind, sind schwere, sich unter Umständen binnen weniger Stunden entwickelnde Bewusstseinsstörungen kennzeichnend für eine akute Leberschädigung. Die Symptome lassen sich nach West Haven in vier Stadien klassifizieren:

Stadium	Klinische Präsentation
I	Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus, psychomotorische Verlangsamung, Aufmerksamkeitsdefizit, Reizbarkeit, leichte Persönlichkeitsveränderungen und Stimmungsschwankungen
II	Schläfrigkeit, Lethargie, schwere kognitive Beeinträchtigung, intermittierend Desorientierung, bizarres Verhalten
III	Somnolenz – Sopor, anhaltende Desorientiertheit und schwere Verwirrtheit, unzusammenhängende Sprachentäußerungen, Perseverationen, Unfähigkeit mentale Aufgaben zu erfüllen
IV	Koma

Tabelle 1: Stadien der hepatischen Enzephalopathie (51)

Stadium I lässt sich im klinischen Alltag bereits durch psychometrische Tests, wie zum Beispiel dem Liniennachfahrttest nachweisen. Bereits im Stadium III sollte zum Ausschluss eines Hirnödems ein kraniales CT durchgeführt werden. Generell sind Störungen der Feinmotorik (Stadium I), bis hin zu Krämpfen (Stadium IV) möglich.(21) Eine intensivmedizinische Betreuung mit Intubation und Beatmung bei einem komatösen Patienten ist ab Stadium III indiziert. Generell strebt man eine Senkung des Ammoniakspiegels an, was durch die Gabe von Lactulose (Verkürzung der Darmpassagezeit und somit verminderte Rückresorption des

Ammoniaks im Darm) in oraler Form oder als Einlauf erfolgt oder durch die Therapie mit Rifaximin (Abtötung der ebenfalls Ammoniak produzierenden Darmbakterien) (52).

Um der Erhöhung des Hirndrucks entgegen zu wirken, wird der Oberkörper um 30° hochgelagert, eine Normothermie, –glykämie und eine adäquate Sedierung, mit nicht in der Leber metabolisierten Arzneimitteln, des Patienten angestrebt (33). Mannitol (20%, 150 ml) senkt den Hirndruck, welcher einen Zielwert von unter 20 mmHg erreichen sollte. Auch kann durch die Gabe von hypertonen Kochsalzlösungen (<10 mmol/l Erhöhung pro 24h) die bei erhöhten Hirndruck gelegentlich auftretende Hyponatriämie auf einen Zielwert von 140-150 mmol/l angeglichen werden (7).

2.3.2 Koagulopathie

Das ALV wird typischerweise von einer Koagulopathie begleitet. Die verringerte hepatische Synthese der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, IX, X, den Proteinen C und S und Faktoren der Fibrinolyse bewirken eine Verschiebung des Gleichgewichtes der Hämostase in Richtung der Hämophilie (53). Der, für die Prognose wichtige, erhöhte INR korreliert hierbei nicht mit einer erhöhten spontanen Blutungsneigung. Das Risiko für spontane Blutungen liegt bei etwa 5%, meist im gastralen Bereich, weshalb eine prophylaktische Therapie mit Protonenpumpenhemmern standardmäßig durchgeführt werden sollte (21). Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht jedoch bei iatrogenen Eingriffen (beispielsweise Leberbiopsien, die Anlage eines zentralvenösen Katheters oder operative Eingriffe), was eine engmaschige Kontrolle von Fibrin und der Thrombozytenzahl sowie - in Ausnahmefällen - die Substitution mit Blutbestandteilen (z.B. durch frisch gefrorenes Plasma) notwendig macht.

2.3.3 Nierenversagen

Nach einer Studie mit 1604 Patienten mit ALV aus 23 US Kliniken, die als Acute Liver Failure Study Group zusammengefasst waren, dokumentiert von 1998 bis 2010, erlitten 70% der Patienten mit ALV ein akutes Nierenversagen, wovon 30% eine Nierenersatztherapie benötigten (54). Ursachen für das Nierenversagen sind häufig eine verminderte Perfusion der Nieren, welche infolge des intravasalen Volumenmangels und des systemischen Inflammationssyndroms entsteht. Zusätzlich ist die direkt nephrotoxische Wirkung von Amanita phalloides (Knollenblätterpilz) und den NAPDQ Metaboliten bei einer Paracetamolintoxikation ein mit 75-80% angegebener Prädiktor einer renalen Dekompensation (21). Das hämodynamische

Profil eines Patienten mit Leberversagen ist durch niedrigen mittleren arteriellen Blutdruck, niedrigen systemischen Gefäßwiderstand und hohes Herzzeitvolumen, mit resultierender systemischer Hypotension trotz erhöhter Herzleistung gekennzeichnet (55).

Die weitere Verschlechterung des hämodynamischen Gleichgewichts und des Säure-Base-Haushalts sind die Folge des Nierenversagens, was neben supportiven Maßnahmen (Erhaltung eines adäquaten Mitteldrucks von mindestens 65 mmHg und die Vermeidung nephrotoxischer Substanzen (21)) die frühzeitige Nierenersatztherapie notwendig macht (55). Hier ist anzumerken, dass das spontane Überleben, obwohl Patienten mit einer Paracetamolintoxikation häufiger ein Nierenversagen mit notwendiger Nierenersatztherapie entwickeln, höher (>50%) ist als bei anderen Ursachen des Leberversagens (17%) (54). Eine chronische, dialysepflichtige Niereninsuffizienz nach überlebtem akutem Leberversagen entwickeln nur ungefähr 4% der Patienten (21).

2.3.4 SIRS

Neben der Wirkung unterschiedlicher Metabolite und nicht ausgeschiedener Toxine führt auch der Untergang der Leberzellen zur Freisetzung sogenannter *damage associated molecular patterns*, welche eine Toll-like-Rezeptor-abhängige Aktivierung von Zellen des angeborenen Immunsystems auslösen. Dies führt zur hepatischen und systemischen Entzündungsreaktion im Sinne eines *systemic inflammatory response syndromes* (56). In der Regel wird der Patient prophylaktisch antibiotisch behandelt. Die intensivmedizinische Herausforderung des ALV liegt darin, lebenswichtige Organfunktionen wiederherzustellen sowie das fortschreitende Multiorganversagen zu bremsen, bis eine spontane Besserung der Leberfunktion eintritt oder eine Spenderleber transplantiert wird (9).

2.4. Diagnostik

Die Labordiagnostik spielt neben der ausführlichen Anamnese eine entscheidende Rolle. So ist es vor allem wichtig, das ALV von dem relativ häufigen Fall der nur kurzfristig erhöhten Leberwerte abzugrenzen. Die Anamnese gibt erste Hinweise zur möglichen Ursache und zum zeitlichen Verlauf der Erkrankung. Sie sollte die Einnahme von Medikamenten, Drogen und Phytopharmaka, den Verzehr von Pilzen, Vorerkrankungen, wie vor allem Depressionen oder Autoimmunerkrankungen, einschließen. Des Weiteren sollte gegebenenfalls eine Schwangerschaft

ausgeschlossen und eine Reiseanamnese des Patienten (insbesondere in Endemiegebiete für Hepatitis A, B und E) abgeklärt werden. Zusätzlich müssen für die gegebenenfalls im Verlauf notwendige High Urgency (HU)-Listung zur Organtransplantation eine chronische Schädigung, Drogen-/Alkoholkonsum, eine Tumorerkrankung in den letzten fünf Jahren und andere schwere Komorbiditäten ausgeschlossen werden (7).

Um das Ausmaß der Leberfunktionsstörung beurteilen und im Verlauf festzuhalten, ist die Laboruntersuchung essenziell. Daneben bietet sie durch die serologische Infektionsdiagnostik und die Bestimmung von Autoantikörpern eine weitere Möglichkeit der Ursachenabklärung.

In der Routinediagnostik werden vorwiegend die konventionellen Laborparameter der Leberexkretion (Bilirubin), Cholestase (AP und γ -GT), hepatozellulären Integrität (Leberzellschaden und Leberzellnekrose: APT, AST und GLDH) und Synthese (Albumin, Cholinesterase, Gerinnungsfaktoren (Faktor V/VII) und Harnstoff) erhoben. Zusätzlich wird die Gerinnungsleistung durch den INR und den Quick wiedergespiegelt. Die erweiterte Labordiagnostik kann durch die Bestimmung bestimmter Antikörper bei dem Verdacht auf eine autoimmune (Autoantikörper und Immunglobuline) oder virale Pathogenese (Antikörper : Hepatitis A (Anti-HAV-IgM), B (HBsAg, Anti-HBc-IGM, HBV-DNA) und E (Anti-HEV)) wegweisend sein (21).

Als bildgebende Untersuchung ist die Durchführung einer transabdominellen Sonografie obligat. Durch einen geringen Aufwand lassen sich hierdurch erste Anzeichen von Anomalien in Größe, Struktur und Durchblutung der Leber erkennen. Zum Beispiel ist die bei einem ALV häufig auftretende Hepatomegalie (Vergrößerung der Leber) und der Pfortader- und Lebervenenfluss darstellbar. Zusätzlich kann die Leber auf vorliegende Schädigungen (Verfettung, Zirrhose, Raumforderung) untersucht werden. Das Vorliegen eines Aszites kann ebenfalls mit dieser Untersuchung nachgewiesen werden (7). Eine weiterführende Diagnostik (MRT oder CT) kann bei der Sicherung der Diagnose eines Budd-Chiari-Syndroms relevant und die Darstellung von zum Beispiel Gefäßanomalien oder Permeabilitätsstörungen bei der Planung einer operativen Therapie (TIPS oder Lebertransplantation) von großer Bedeutung sein (41).

Häufig bleibt die Ursache vieler Hepatitiden nach der Laboruntersuchung und Bildgebung wie Ultraschall, MRT und CT ungeklärt. In diesem Fall kann die Histologie durch die Biopsiegewinnung, z.B. im Rahmen einer Minilaparoskopie oder einer transjugulären Biopsie wichtige diagnostische Hinweise liefern. Zusätzlich wird hier durch die Bestimmung des Nekrosegrades versucht, das Ausmaß der Leberzellschädigung zu erfassen und prognostisch einzuordnen. Durch die Durchführung einer Biopsie bei Patienten mit einem ALV konnte in verschiedenen Studien die klinische Verdachtsätiologie bestätigt (63-81,2%) oder widerlegt (16,7-18,8%) und zusätzlich in 20,4% der Fälle die Ätiologie erst nach der Gewebeentnahme bestimmt werden (34, 57).

Im weiteren Verlauf ist labordiagnostisch vor allem der Kreatininwert relevant, um ein mögliches Nierenversagen im Rahmen eines hepatorenalen Syndroms so früh wie möglich zu diagnostizieren. Zur Vorhersage und Verlaufsbeurteilung einer hepatischen Enzephalopathie ist der Ammoniak-Spiegel von großer Bedeutung. Durch die verminderte Elimination kann die Ammoniak-Konzentration im Serum bei einem akuten Leberversagen auf Werte bis zu 150 µmol/l ansteigen und ein Hirnödem auslösen. Da die unter anderem durch den Ausfall der in der Leber ablaufenden Gluconeogenese verursachte Hypoglykämie eine relevante Komplikation des ALV darstellt, sollte auch die Blutglukose engmaschig kontrolliert werden.

2.5 Prognose

2.5.1 Scores

Weltweit existieren verschiedene Prognosemodelle, welche zu eruieren versuchen, ob und wann eine Lebertransplantation notwendig ist. Durch die Verwendung unterschiedlicher Variablen für unterschiedliche Ätiologien wird versucht, Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko zu identifizieren. Die Herausforderung liegt darin, den optimalen Zeitpunkt auszumachen, an welchem eine Lebertransplantation notwendig ist, das heißt, eine spontane Regeneration der Leber als unwahrscheinlich gewertet werden kann. Neben der Beurteilung eines erfahrenen Ärzteteams werden folgende Prognosekriterien verwendet: die Kings-College-Kriterien (KCC) und die Clichy-Kriterien. Nach Richtlinien der Bundesärztekammer gelten diese als Ansatzpunkt zur Entscheidung über die Transplantatindikation und werden bei „eurotransplant“ angegeben. Die KCC unterscheiden in ein Paracetamol-induziertes und in ein nicht-

Paracetamol-induziertes Leberversagen und beziehen folgende Faktoren in die Beurteilung ein: INR, pH und Kreatininwert, HE-Grad, Alter sowie Tage zwischen Ikterus und HE.

Kings-College-Kriterien	
Paracetamol-induziertes ALV	Nichtparacetamol-induziertes ALV
<ul style="list-style-type: none"> • Arterieller pH-Wert < 7,3 oder alle 3 folgenden Parameter: – <ul style="list-style-type: none"> • Prothrombinzeit > 100 s (=Quick-Wert <7 bzw. INR > 6,7) • Kreatinin >300 µmol/l (3,4 mg/dl) • Enzephalopathie Grad 3 oder 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Prothrombinzeit >100 s (=Quick-Wert 6,7) oder mindestens 3 der folgenden Parameter: <ul style="list-style-type: none"> • Ungünstige Ätiologie (kryptogene Hepatitis, Halothanhepatitis, Medikamententoxizität) • Ikterus >7 Tage vor Enzephalopathie • Alter <10 oder >40 Jahre • Prothrombinzeit >50 s (=Quick-Wert <15% bzw. INR>4) • Serumbilirubin >300 µmol/l (17,5 mg/dl)

Tabelle 2: Kings-College-Kriterien, nach (7)

Die Clichy-Kriterien werden für virale Hepatitiden verwendet und inkorporieren den HE-Grad und die Faktor V-Konzentration (7, 21). Ein Maß für die Dringlichkeit einer Transplantation wird durch den *Model for Endstage Liver Disease* (MELD)-Score angegeben. Dieser wird ebenfalls auf dem Evaluationsbogen von “Eurotransplant” aufgeführt und gestattet eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit, im Endstadium der Lebererkrankung innerhalb von drei Monaten zu versterben. Hierzu wird der MELD durch die folgende Formel berechnet und als labMELD angegeben:

$$\text{labMELD} = 10 \times \{0,957 \times \text{Log}_e (\text{Kreatinin mg/dl}) + 0,378 \times \text{Log}_e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,120 \times \text{Log}_e (\text{INR}) + 0,643\}$$

Formel 1: Berechnung des MELD (2)

Zu beachten ist, dass Laborwerte unter eins zur Berechnung auf eins gesetzt und der maximale Serumkreatininwert auf 4 mg/dl begrenzt wird. Auch wenn Patienten ein Nierenersatzverfahren erhalten, wird der Kreatininwert auf 4 mg/dl festgesetzt. Es ist auch zu beachten, dass der INR-Wert nur gültig ist, wenn zwei Wochen vor Bestimmung des Wertes, keine Vitamin K Antagonisten verwendet wurden.

Andernfalls wird der Wert auf eins gesetzt. Der Maximalwert der gerundeten Ergebnisse wird auf 40 eingegrenzt (2).

In neueren Studien wird dem BiLe (Bilirubin-Laktat-etiologie)-Score, vor allem in kryptogenen Ursachen des ALV eine etwas größere prognostische Bedeutung als den KCC beigemessen (58). Dieser Score errechnet sich aus:

Bilirubinwert ($\mu\text{mol/L}$)/100 + Laktatwert (mmol/L). Je nach Ätiologie wird zusätzlich entweder vier addiert (bei kryptogener Ursache, akutem Budd-Chiari-Syndrom und Phenprocoumon-induziertem ALV) oder zwei subtrahiert (bei Paracetamol-induziertem ALV) (58).

Auch wird die Forschung an Biomarkern (59) und neueren Therapiemöglichkeiten (High-Volume Plasmaaustausch etc.) die Prognoseeinschätzung und das Überleben der Patienten in Zukunft positiv beeinflussen (21, 56). Des Weiteren wurde in verschiedenen, retrospektiven, Studien auf den prognostischen Wert der Leberbiopsie bzw. des Nekrosegrades hingewiesen (34, 57).

2.5.2 Histologie

Die Biopsie kann in der Regel auf drei Wegen erfolgen: perkutan, transjugulär oder minilaparoskopisch. Letzteres erlaubt zusätzlich eine makroskopische Beurteilung der Leber und reduziert das Risiko einer für die Leber nicht-repräsentativen Probe, da auf Sicht ein makroskopisch betroffenes Areal zur Biopsie gewählt werden kann. Das Risiko bedrohlicher Blutungen durch die Koagulopathie bei Patienten mit ALV kann durch eine direkte Intervention bei der minilaparoskopischen Biopsiegewinnung reduziert werden. Eine Leberblindpunktion ist vor allem bei Patienten mit Koagulopathie und Aszites kontraindiziert, da hier mit vermehrten Komplikationen zu rechnen ist. Eine Studie von Beckmann et al. (60) untersuchte diese drei verschiedenen Methoden unter anderem in Bezug auf Komplikationen, Qualität und ihre diagnostische Verwertbarkeit bezüglich der Bestimmung der Ursache der Lebererkrankung. Leider liegen bezüglich des ALV nur Daten der transjugulären Biopsie vor, da eine entsprechende Kontrollgruppe nicht generiert werden konnte. Generell zeigte sich, dass die transjuguläre Biopsie der minimalinvasiven Laparoskopie bezüglich des Auftretens von Komplikationen gering überlegen ist, die Qualität der Proben bei Patienten mit Aszites bei Probengewinnung mit der minimalinvasiven Methode der transjugulären Entnahme etwas überlegen ist. Die Ätiologie konnte mithilfe aller drei Methoden gleichwertig bestimmt werden.

Mithilfe der Biopsie kann ebenfalls das Ausmaß, des Umbaus von Lebergewebe in Bindegewebe bestimmt werden, welcher bei länger bestehender Leberschädigung erfolgt. Dieser Fibrosegrad wird nach Desmet et al. (abgeleitet von Scheuer et al.) in fünf Stadien untergliedert:

Stadium	Histologische Merkmale
0	keine Fibrose (keine Faservermehrung)
1	milde/geringgradige Fibrose (periportale Faservermehrung, keine Septen)
2	mäßige/mittelgradige Fibrose ((in)komplette portoportale Fasersepten, erhaltene Architektur)
3	Schwere/hochgradige Fibrose (septenbildende (portozentral) Faservermehrung mit Architekturstörung)
4	Zirrhose

Tabelle 3: Einteilung Fibrosegrad, nach (61)

Diese Einteilung hat sich im Laufe der Zeit aufgrund ihrer guten Reproduzierbarkeit, einfachen Anwendbarkeit und klaren Definition gegenüber anderen Scores etabliert (62).

Die bei einem ALV, vor allem bei einer viralen Hepatitis, stattfindende Ballonisierung (durch Membranschäden mit darauffolgendem Wassereinstrom) und anschließende Nekrose der Leberzellen kann unter anderem in eine Einzelzell-, konfluierende, Flecken- und Mottenfraßnekrose unterteilt werden. Diese verschiedenen Arten der Nekrose können bei Ursachendiagnostik des ALV helfen und spielen auch bei der Regenerationsfähigkeit des Gewebes eine gewisse Rolle. Jedoch sind hier die genauen Mechanismen der Regeneration bis heute nicht umfassend erforscht (63).

Eine der wenigen Studien, welche sich mit der prognostischen Wertigkeit des Nekrosegrades befasst, ist die von Singhal et al. (34). In dem Zeitraum von 1998 bis 2008 wurden 71 Patienten mit der Diagnose eines akuten Leberversagens erfasst und 69 transjuguläre Leberbiopsien untersucht. Diese Studie hebt die prognostische Bedeutung des Nekrosegrades hervor, auf welche auch bereits in einer Studie von Donaldson et al. (57) von 1982-1990 hingewiesen wird. So verknüpfen beide Studien einen hohen prozentualen Anteil der Lebernekrose mit einem schlechten Outcome der Patienten. In der Studie von Donaldson et al. (61 Patienten, 54 Biopsien) zeigten 20 von 35 verstorbenen Patienten eine Lebernekrose von über 70%, wohingegen nur

zwei von 19 Überlebenden einen gleich hohen Nekrosegrad aufwiesen. In der Studie von Singhal et al. starben entweder alle Patienten mit einem Nekrosegrad von über 75% oder wurden transplantiert. Dies scheint sich mit anderen Studien zu decken, in welchen das gesunde Lebergewebe bei Überlebenden ein Restvolumen von $44\pm 23\%$ (64) und bei Verstorbenen ein Restvolumen von $23\pm 17\%$ (64) oder $20\pm 15\%$ (65) aufweist. Bei all diesen Studien wird aber nicht die prognostische Wertigkeit der Biopsie allein untersucht.

Zusätzlich zeigte sich im Vergleich der Biopsie zum Explantat bei 31 Patienten, dass das Ausmaß der Leberzellschädigung in der transjugulären Leberbiopsie häufiger unterschätzt wird. So änderte sich in zwei Fällen der Nekrosegrad von 25-50% auf 51-75%. Bei sechs Patienten wurde der Grad von 51-75% in der Biopsie auf über 75% im Explantat korrigiert (34).

Die Studie untersuchte zudem die Ätiologie des ALV in Verbindung mit dem Nekrosegrad und verglich auch die histologische mit der klinischen Diagnose. So zeigte sich, dass die Ätiologie bei vier von sieben Patienten, welche auf der Warteliste verstarben und einen Nekrosegrad über 90% aufwiesen, unbekannt ist. Die zehn Patienten, welche von der Warteliste genommen werden konnten, wiesen einen geringeren Nekrosegrad auf: zwei Patienten zeigten keinerlei Nekroseareale, 25-50% der Leber waren bei vier Patienten nekrotisch und bis zu 75% Nekrose zeigte sich bei weiteren zwei Patienten. Diese Patienten wiesen folgende Diagnosen auf: vier Paracetamol-induzierte ALV, zwei kryptogene und zwei autoimmune Genesen, eine HAV und eine HBV-Infektion. Dies unterstreicht die Feststellung anderer Studien, dass eine unbekannte Ursache mit einer der schlechtesten Prognosen aufzeigt (12, 34).

3. Material und Methoden

3.1 Patientenrekrutierung

In der Universitätsmedizin Mainz werden Daten der Patienten mit Lebertransplantation in mehreren klinischen Registern gesammelt. In der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik wird ein klinisches Register geführt, das u.a. Patienten mit Leberversagen und durchgeführter Lebertransplantation retrospektiv dokumentiert. Aus dieser Datenbank wurden aus 611 Patienten mit der Verdachtsdiagnose „akutes Leberversagen“ 54 Patienten mit einem tatsächlich akuten Verlauf des Leberversagens selektiert. Hierbei orientierte man sich nach der Definition der „Acute Liver Failure Group Germany“, nach welcher Patienten einbeschlossen wurden, welche eine akute Leberdysfunktion (<12 Wochen) mit einem $\text{INR} \geq 1,5$ aufweisen, zusammen mit dem Vorhandensein eines Ikterus, einer hepatischen Enzephalopathie und ohne nachweisbare Vorschädigung der Leber. Bei Patienten ohne histologische Auswertung des Fibrosegrads, wurde – wenn vorhanden - das Ergebnis des Fibroscans, ansonsten der Sonografie berücksichtigt.

557 Patienten wurden aufgrund von folgenden Kriterien ausgeschlossen: Patienten mit lediglich erhöhten Transaminasen, also ohne hepatische Enzephalopathie, Ikterus oder erhöhte INR, sowie Patienten, welche aufgrund eines Tumorleidens ein ALV entwickelten. Patienten, deren Leberschädigung bereits einen chronischen Verlauf entwickelte und somit eine Leberzirrhose oder einen Fibrosegrad nach Desmet gleich oder über zwei aufwies, wurden ebenso ausgeschlossen. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, welche ein Multiorganversagen auf dem Ursprung einer nicht leberbezogenen Erkrankung entwickelten. Neben der Datenbank konnte zusätzlich auf alte Arztbriefe, Laborwerte und archivierte Histologiebefunde in den Akten der Allgemein-Viszeral- und Transplantationschirurgie zugegriffen werden. Dadurch konnten vor 2000 transplantierte Patienten erfasst und analysiert werden. Der Zeitraum der Erfassung geht aus dem Bereich der Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie bis in das Jahr 1997 zurück und in der Datenerfassung des Registers der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik bis in das Jahr 1998. Die Patienten mit einem ALV wurden bis Ende 2018 registriert. Die Aktualisierung des letzten Lebenszeichens wurde im August 2019 durchgeführt. Die Patienten, welche nach erfolgter LTx innerhalb von sechs Monaten nach fehlender Regeneration verstarben, wurden mit „nach LTx verstorben“ markiert.

3.2 Verwendete Daten

Folgende Daten wurden erfasst: Geschlecht und Alter des Patienten, Zeitraum zwischen dem Auftreten des Ikterus und der hepatischen Enzephalopathie (HE) Zeitraum des Aufenthalts in Mainz sowie die Zeit des stationären Aufenthalts in externen Krankenhäusern vor der Überweisung in das Transplantationszentrum Mainz. Zusätzlich die Ätiologie des Leberversagens, welche durch eine Histologie bestätigt oder widerlegt wurde, der Zeitpunkt der HU Listung bei eurotransplant und gegebenenfalls der Abmeldung oder Lebertransplantation. Wenn eine Biopsie der Leber gewonnen wurde, wurde der Nekrosegrad in Prozent aus den Histologieberichten entnommen.

Wenn kein Nekrosegrad im Befund angegeben war, bestimmte ein Pathologe aus der Universitätsmedizin Mainz den Nekrosegrad aus den archivierten Schnitten der Leber. Bei der Berechnung der Korrelation zwischen Nekrosegrad und dem Gesamtüberleben der Patienten wurde der Nekrosegrad des Explantats für die Berechnung verwendet. Falls keine Transplantation durchgeführt wurde, aber eine Histologie gewonnen wurde, wurde dieser Wert verwendet (n=9). Die KCC wurden durch das klinische Register retrospektiv dokumentiert und errechnet beziehungsweise aus Angaben, welche an eurotransplant übermittelt wurden, übernommen. Der MELD-Score wurde aus Arztbriefen und Angaben an eurotransplant entnommen. Bei Patienten, welche nicht transplantiert beziehungsweise bei eurotransplant gemeldet wurden und bei denen kein MELD Score vorhanden war, wurde dieser berechnet.

Ein Ethikvotum war der Ethikkommission zufolge nicht erforderlich, da die Studie rein retrospektiv aufgrund von bereits vorhandenen Daten durchgeführt wurde.

3.3 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS 23 V5 ®. Die Daten wurden auf Normalverteilung geprüft (Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilk-Test). Das Signifikanzniveau liegt bei $p=0,05$ und normalverteilte Daten wurden in Mittelwert und Standardabweichung angegeben, nicht normalverteilte Daten in Median, Minimum und Maximum. Gruppenunterschiede zwischen nicht verbundenen Stichproben wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (bei nicht normalverteilten Daten) und bei mehreren Gruppen mithilfe des Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Die

statistische Signifikanz wurde durch den Mann Whitney U Test und Log Rank-Test überprüft.

3.4 Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurde PubMed und das Rechercheportal der Universität Mainz genutzt und v.a. nach den Schlagworten: „acute liver failure“, „transjugular liver biopsy in acute liver failure“ und „etiology of acute liver failure“ durchsucht.

4. Ergebnisse

4.1 Ausgeschlossene Patienten

Die 557 Patienten aus dem klinischen Register wurden nach den oben genannten Kriterien selektiert. In dem folgenden Balkendiagramm (Abbildung zwei) werden diese Patienten in ihren verschiedenen Untergruppen (acute on chronic: akut dekompensierte Leberzirrhose, Tumor/Metastasen, Multiorganversagen (MOV), kein Vorliegen einer HE, Tumor mit zusätzlicher Zirrhose und Patienten, welche ein akutes Transplantatversagen erlitten) aufgelistet:

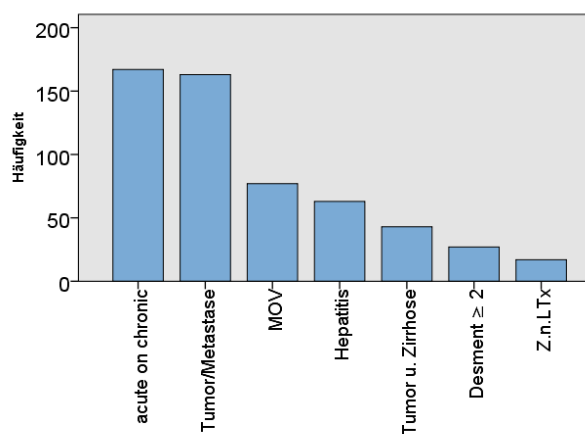


Abbildung 2: Gründe des Studienausschlusses von Patienten mit Leberversagen

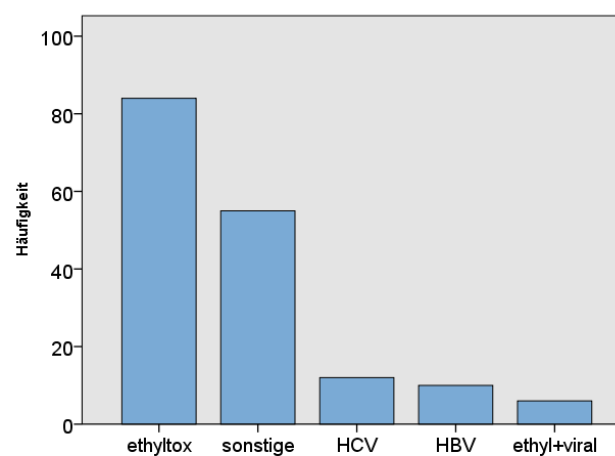


Abbildung 3 Ursachen einer akut-auf-chronischen Dekompensation

Aus dem Balkendiagramm in Abbildung 2 ist zu erkennen, dass 167 der aussortierten Patienten (30%) eine Leberzirrhose aufwiesen und aufgrund einer akuten Dekompensation ein Leberversagen entwickelten. 163 Patienten (29,3%) wiesen eine Tumorerkrankung auf und 43 (7,7%) zeigten eine kombinierte Schädigung eines malignen Geschehens mit einem kompletten zirrhotischen Umbau der Leber. 77 Patienten (13,8%) erlitten unter anderem im Zuge einer Operation (z.B. Whipple-

Operation) oder einer Sepsis ein Multiorganversagen. Eine akute Dekompensation der Leber mit erhöhten Transaminasen aber ohne das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie konnte bei 63 Patienten (11,3%) festgestellt werden. Bei 27 Patienten (4,8%) lag die Vorschädigung der Leber über bzw. bei einem Desmetgrad zwei. Bei diesen Patienten war der Desmetgrad drei am häufigsten vertreten (n=16), bei 10 Patienten lag ein Desmetgrad zwei vor. Die 17 Patienten, welche ein Transplantatversagen entwickelten, machten 3,1% des Kollektivs aus.

Abbildung 3 zeigt eine weitere Differenzierung der Ursachen der akut-auf-chronischen Dekompensation der Leber. Hierbei macht der chronische Alkoholabusus mit 50,3% (n=84) den größten Anteil der Patienten aus. Unter „Sonstige“ sind Patienten (n=55, 32,9%) mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), einer primär biliären Cholangitis (PBC), einer autoimmunen Hepatitis (AIH), eines chronischen Budd-Chiari Syndroms, eines langbekannten Morbus Wilson oder auch Patienten mit einer Zirrhose unbekanntes Ursprungs zusammengefasst. Zirrhosen aufgrund von chronischen viralen Hepatiden machen 13,2% der Patienten aus (HCV 7,2% und HBV 6%). Selten treten auch Kombinationen aus ethyltoxischer und viraler Genese auf (3,6%). Hierbei ist die HCV- mit 2,4% etwas häufiger als die HBV-Infektion (1,2%) vertreten.

Bei Patienten, welche ein Leberversagen aufgrund eines primären Lebertumors in Kombination mit einer nachgewiesenen Zirrhose aufwiesen, bildet mit rund 95% (n=41) das hepatozelluläre Karzinom (HCC) den weitaus größten Anteil. Bei lediglich zwei Patienten wurde ein cholangiocelluläres Karzinom (CCC) diagnostiziert. Bei Patienten ohne nachgewiesene Zirrhose machen Lebermetastasen (43,5%) den Großteil der Patienten aus. Bei den leberbezogenen Karzinomen ist neben dem CCC das HCC am häufigsten vertreten. Unter „Sonstige“ fallen hier Tumorerkrankungen wie die AML (akute myeloische Leukämie), das multiple Myelom und das B-Zell Lymphom, bei welchen es im Zuge der Therapie bzw. der Erkrankung selbst zu einem Leberversagen kam.

Tumorerkrankung	n = 163	
Lebermetastasen	71	43,5%
CCC	29	17,8%
HCC	21	12,9%
Klatskin	17	10,4%

sonstige	25	15,3%
----------	----	-------

Tumor in zirrhotischer Leber		n = 43
HCC	41	95,3%
CCC	2	4,7%

Tabelle 4 Nachgewiesene Tumorentitäten bei ausgeschlossenen Patienten mit einer Tumorerkrankung

4.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 54 Patienten. Es besteht eine weibliche Prädominanz mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 3,2:1.

Das Alter der Patienten wird in Abbildung 4 dargestellt. Im Allgemeinen liegt das mittlere Alter der Patienten bei $47,1 \pm 17,8$ Jahren, der jüngste Patient war bei Einlieferung 16 Jahre und der älteste 82 Jahre alt. 46 Patienten wurden aus einem externen Krankenhaus in das Universitätsklinikum Mainz verlegt, bei 8 Patienten erfolgte die Aufnahme direkt in der Unimedizin Mainz. Der externe Aufenthalt wurde in Tagen angegeben. Wenn Patienten noch am selben Tag in die Uniklinik überwiesen wurden, wurde statistisch hier mit dem Wert 0,5 gearbeitet. Im Median dauerte der externe Aufenthalt 4 Tage (Minimum: 0, Maximum: 46 Tage).

Wenn Patienten HU-gelistet wurden, warteten sie im Median 2 Tage auf ein geeignetes Transplantat (Minimum: 0, Maximum: 10). Der stationäre Aufenthalt betrug im Median 25 Tage (Minimum:1, Maximum:116). Miteingerechnet wurden hierbei auch Patienten, welche re-transplantiert werden mussten und aufgrund dessen nicht entlassen wurden.

Der Großteil der Patienten war zwischen 50 und 70 Jahre alt (35,2%). Der Anteil an unter 30-jährigen und zwischen 30- und 50-jährigen Patienten war mit 25,9% gleich groß. Die kleinste Patientengruppe bildeten die über 70-jährigen mit 13%.

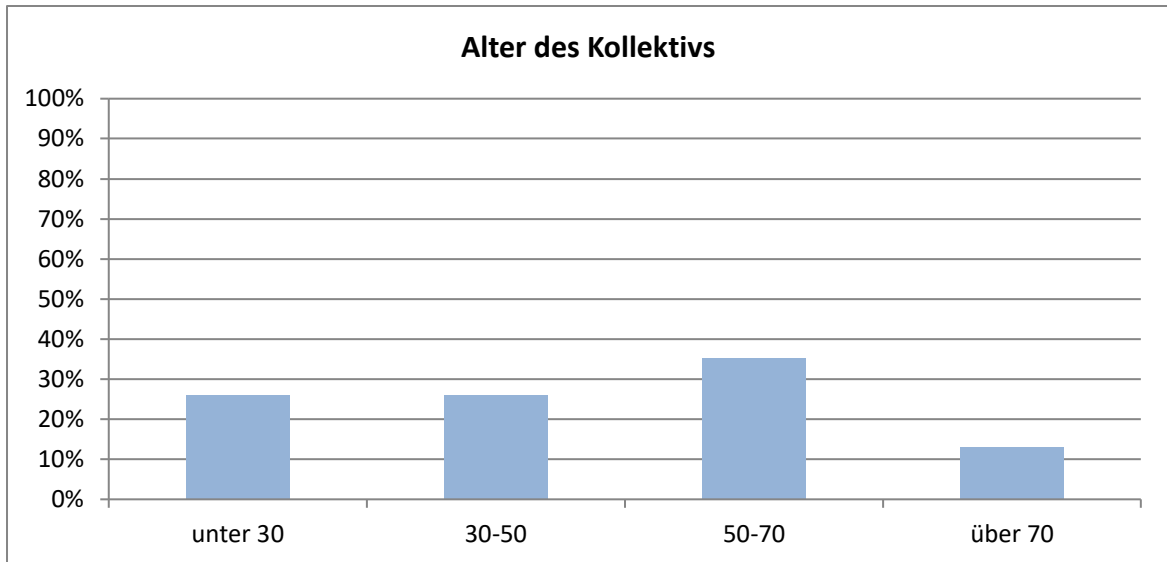


Abbildung 4: Alter bei Einlieferung

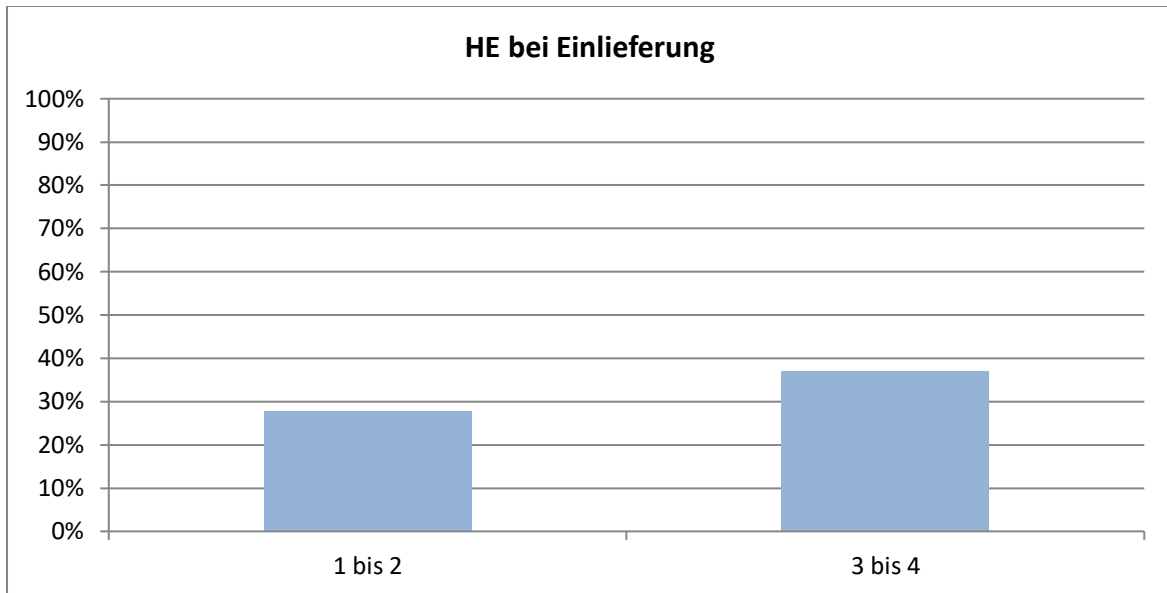


Abbildung 5: HE Grad bei Einlieferung

In Abbildung 5 wird der HE Grad der Patienten bei der Einlieferung in die Universitätsmedizin Mainz grafisch dargestellt. Demnach zeigten 37% der Patienten bereits bei Einlieferung eine hochgradige HE (Grad drei und vier) und 27,8% eine HE Grad eins bis zwei. Acht Patienten wurden hierbei nicht einbezogen, da der HE Grad (n=5) oder das genaue Datum (n=3) der HE nicht bekannt war.

4.2.1 Verlauf

Die Einteilung des ALV in hyperakut, akut und subakut zeigte folgende Ergebnisse:

hyperakut	38 Patienten
akut	12 Patienten
subakut	1 Patient

Hierbei ist anzumerken, dass bei sieben Patienten die HE vor dem Ikterus einsetzte. Diese Patienten wurden der hyperakuten Gruppe zugewiesen. Bei drei Patienten ist das Datum der Diagnosestellung der HE unbekannt.

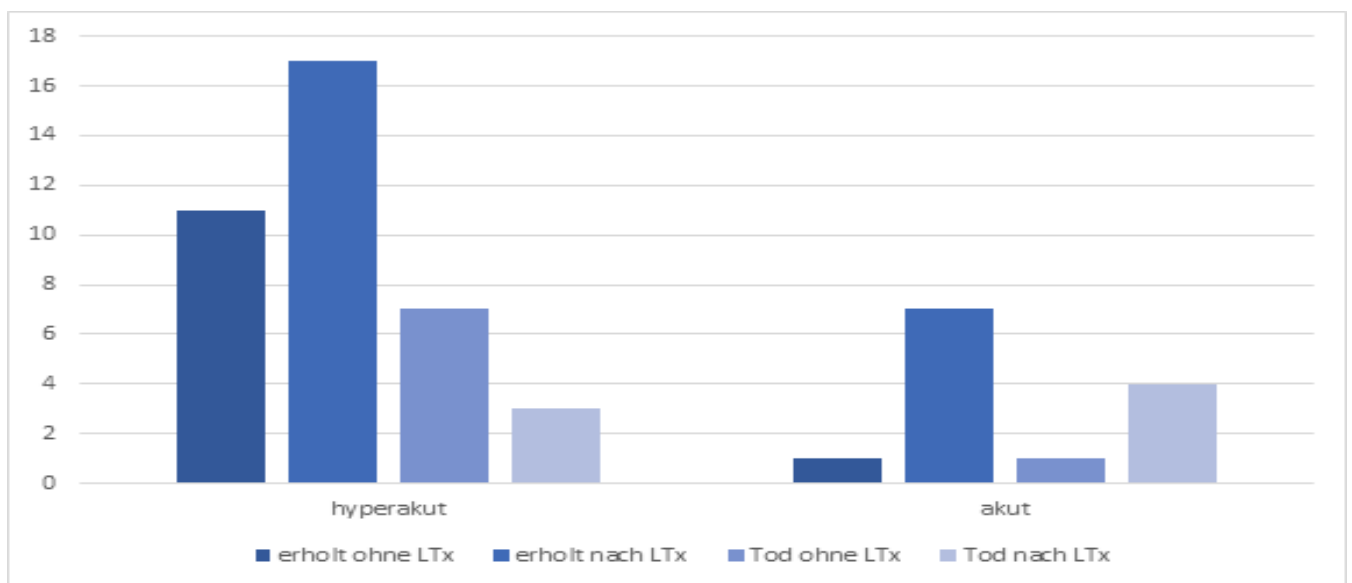


Abbildung 6: outcome hyperakuter und akuter Verlaufsformen

Der Patient mit einem subakuten ALV erholte sich nach LTx. Die anderen Verlaufsformen werden in Abbildung 6 anschaulich dargestellt.

Demnach verstarben zehn Patienten der hyperakuten Gruppe (sieben ohne LTx, drei mit LTx). Insgesamt erholten sich 28 Patienten der hyperakuten Gruppe von dem Leberversagen (11 ohne LTx, 17 mit einer LTx). In der akuten Gruppe erholten sich sieben Patienten (ein Patient ohne LTx, sechs mit LTx) und fünf erlagen dem ALV (ein Patient ohne LTx, vier mit LTx).

4.2.2 Labor

In Tabelle fünf wird der mediane Laborwert der beiden Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST)) und des

Gesamtbilirubinwertes bei Aufnahme in das Uniklinikum Mainz aufgelistet. Zusätzlich ist der mediane INR-Wert abgebildet:

	medianer Laborwert	minimaler und maximaler Laborwert
ALT [mg/dl]	2314	6 8200
AST [mg/dl]	1883	69 15400
Gesamtbilirubin [mg/dl]	12,8	0,5 46,62
INR	2,6	0 11,5

Tabelle 5: Laborwerte bei Aufnahme

4.3 Listung und Lebertransplantation

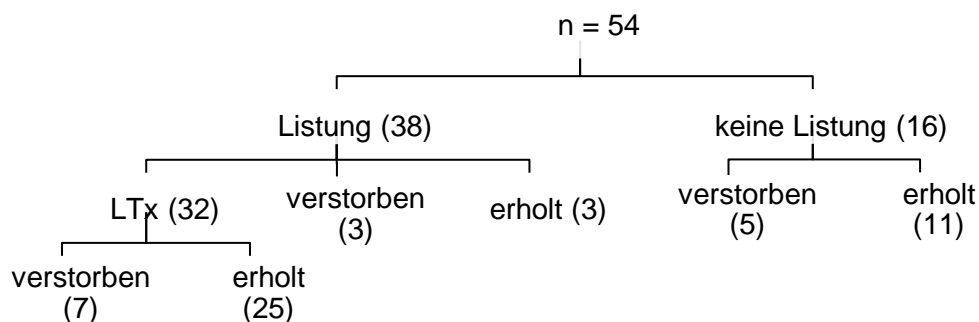


Abbildung 7: Listung und Transplantation

Diese Grafik unterteilt das Kollektiv in zwei Gruppen (Listung/keine Listung) und beschreibt das jeweilige Outcome der Patienten. Mit „verstorben“ wurden hier Patienten markiert, welche innerhalb von vier Monaten den Folgen des ALV erlagen. Von 54 Patienten wurden 38 Patienten HU gelistet und 32 transplantiert.

4.3.1 Durch Besserung von der Warteliste genommen

Drei der Patienten wurden aufgrund der Besserung von Laborwerten und Vigilanz von der Warteliste genommen. Die Ätiologie des Leberversagens war bei zwei dieser Patienten eine Intoxikation mit Amanita phalloides und bei einem Patienten eine akute HBV Infektion. Die zunehmende Niereninsuffizienz des letzteren Patienten (MELD 36) machte mehrere Hämodialysen notwendig und ein computertomographisch diagnostiziertes Hirnödem wurde medikamentös behandelt.

Trotz des schweren Verlaufs konnte dieser Patient nach intensivmedizinischer Betreuung und vorübergehender „nicht-transplantierbar“ (NT-)Meldung bei eurotransplant aufgrund der gesundheitlichen Verbesserung von der Warteliste genommen werden. Die beiden Patienten mit Knollenblätterpilzintoxikation (MELD 30 und 35) benötigten keine Hämodialyse und konnten nach einem Monat von der Warteliste abgemeldet werden. Bei diesen drei Patienten liegt keine Leberhistologie vor, somit konnte das Ausmaß der Leberzellnekrose nicht bestimmt werden.

4.3.2 Auf der Warteliste verstorben

Die Patienten, welche auf der Warteliste verstarben, waren 56 (n=2) und 21 Jahre (n=1) alt. Der 21-jährige Patient wies ein Paracetamol-induziertes Leberversagen auf und zeigte einen Nekrosegrad von 60%. Er verstarb zwei Tage nach HU-Listung (MELD 38) bei Vorliegen eines Hirnödems, HE Grad IV und eines Nierenversagens. Die Kings-College-Kriterien waren bei Listung nicht erfüllt. Ein 56-jähriger Patient litt unter einer akuten HBV-Infektion und verstarb acht Tage nach Listung. Zum Zeitpunkt der Listung wies er einen MELD von 40, einen HE Grad III und ein Nierenversagen auf. Die Kings College Kriterien waren bei diesem Patienten erfüllt. Das Ausmaß der Nekrose betrug hier 30%. Bei dem dritten, ebenfalls 56-jährigen Patienten (HE Grad IV, Nierenversagen, MELD 40) blieb die Ursache des Leberversagens trotz Obduktion unklar. Klinisch hatte der Verdacht auf eine idiosynkratische Schädigung bestanden. Die Obduktion zeigte eine Lebernekrose von 90%. Dieser Patient verstarb zwei Tage nach Listung.

4.3.3 Ohne Listung verstorben

Insgesamt drei Patienten, welche ohne Listung verstarben, wurden aufgrund ihres hohen Lebensalters nicht HU gelistet (77, 74 und 71 Jahre). Zwei dieser Patienten wurden aufgrund zusätzlicher Komorbiditäten nicht gelistet. Bei einem 79-jährigen Patient war der Verlauf des Leberversagens so progredient, dass dieser nicht mehr auf die Warteliste aufgenommen werden konnte. Aufgrund seines Alters ist anzunehmen, dass er ebenfalls aus diesem Grund nicht gelistet worden wäre. Dieser Patient (Ätiologie: Knollenblätterpilzintoxikation) verstarb noch am Tag der Einlieferung in das Universitätsklinikum Mainz und somit wurde auch keine Minilaparoskopie durchgeführt. Der 5. Patient (Ätiologie: kryptogen), welcher ohne Listung verstarb, entwickelte ein Nierenversagen und wurde auf Wunsch der Familie nicht mehr dialysiert. Auch dieser Patient war 82 Jahre alt und somit am ehesten aufgrund des Alters nicht mehr gelistet. Somit liegt dem Universitätsklinikum Mainz

bei keinem der genannten fünf Patienten ein histologisches Ergebnis über das Ausmaß der Lebernekrose vor. Auch postmortem gab es hier keine Untersuchungen.

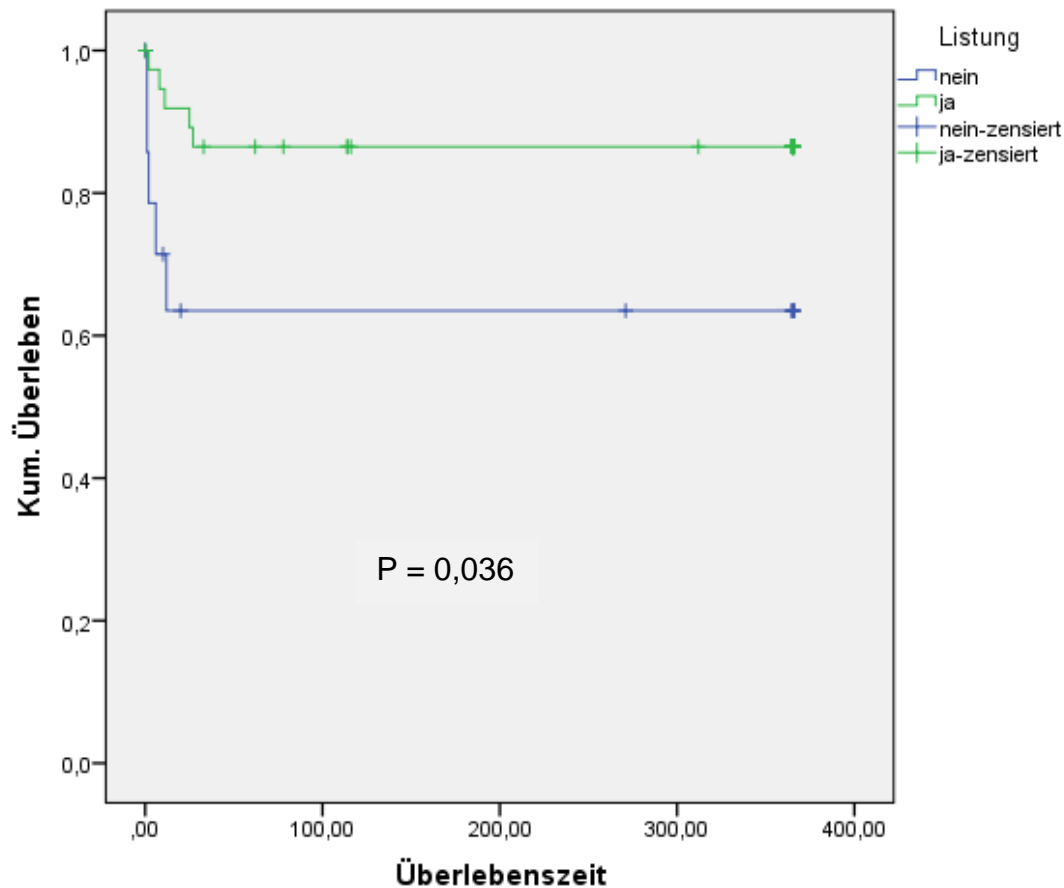


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve 30 Tage Überleben mit und ohne Listung

Die dargestellte Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 8) gibt auf der x-Achse die Überlebenszeit (Aufnahme intern bis ein Jahr nach interner Aufnahme oder bis zum Todesdatum (innerhalb eines Jahres)) in Tagen an. Als Ereignis wurde die Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach interner Aufnahme definiert. Ein signifikanter Unterschied im 30-Tage-Überleben zwischen gelisteten und nicht gelisteten Patienten wurde mithilfe des Log-rank Test bestätigt ($p=0,036$).

4.3.4 Erholung ohne LTx

Von den 11 Patienten, welche sich ohne LTx, erholten haben, waren bei zwei die KCC erfüllt (beide mit idiosynkratischer Schädigung, Nekrosegrad 30%, MELD etwa 25, Alter: 75 und 53). Von 25 Patienten, welche sich nach einer LTx erholten, wiesen neun nicht erfüllte KCC auf. Die Patienten (Paracetamol-induziertes ALV $n=2$,

idiosynkratisch und Morbus Wilson jeweils n=2, HELLP n=1 und Knollenblätterpilzintoxikation n=1) zeigten ausgedehnte Nekrosen (im Explantat Werte zwischen 50 und 100 %, in der Laparoskopie (n=6) Werte zwischen 50 und 80%, n=1 mit 10-15%), in zwei Fällen ein prä- und zusätzlich postoperatives Nierenversagen (n=3 nur postoperativ und n=3 wiesen kein Nierenversagen auf) und einen hohen MELD-Score-Wert (32-40 n=7).

4.3.5 Erholung mit LTx

Die größte Gruppe der Überlebenden findet sich in der Gruppe der transplantierten Patienten. So konnten insgesamt 25 Patienten mithilfe einer LTx das ALV überstehen. Diese Patienten waren im Durchschnitt 41,1 Jahre alt und wiesen in den meisten Fällen ein idiosynkratisches Schädigungsmuster auf (n=11).

17 dieser Patienten wiesen einen hyperakuten Verlauf des Leberversagens auf, sechs einen akuten und ein Patient einen subakuten Verlauf. Bei 16 Patienten lag das Ausmaß der Nekrose im Explantat bei über 75 %. Bei 14 von 25 Patienten waren vor LTx die Kings Kollege Kriterien erfüllt und der MELD-Score lag im Median bei 35 (Minimum: 26 und Maximum: 40)

Die in Abbildung 9 dargestellte Kaplan-Meier-Kurve stellt auf der x-Achse die Überlebenszeit (Aufnahme intern bis 01.08.2019 oder bis zum Todesdatum) des Patientenkollektivs in Jahren dar. Nimmt man bei der Berechnung nun den Faktor LTx hinzu kann man sehen, welchen Einfluss eine LTx auf das Gesamtüberleben hat. Es zeigt sich, dass die Sterblichkeit von transplantierten Patienten sich primär nicht signifikant von Patienten ohne Transplantation unterscheidet ($p=0,764$).

Bei Überlebenden des ALV nach LTx traten häufig Blutungskomplikationen mit zum Teil notwendiger Revisionsoperation, Infektionen und Wundheilungsstörungen auf. Bei vier Patienten traten keine Komplikationen auf. Innerhalb des ersten Jahres nach LTx trat bei neun Patienten eine therapiebedürftige Abstoßungsreaktion auf.

Drei Patienten verstarben innerhalb der ersten fünf Jahre nach erfolgter Transplantation. Bei den restlichen Patienten konnte jedoch das Überleben über einen langen Zeitraum von bis zu 20 Jahren nachverfolgt werden.

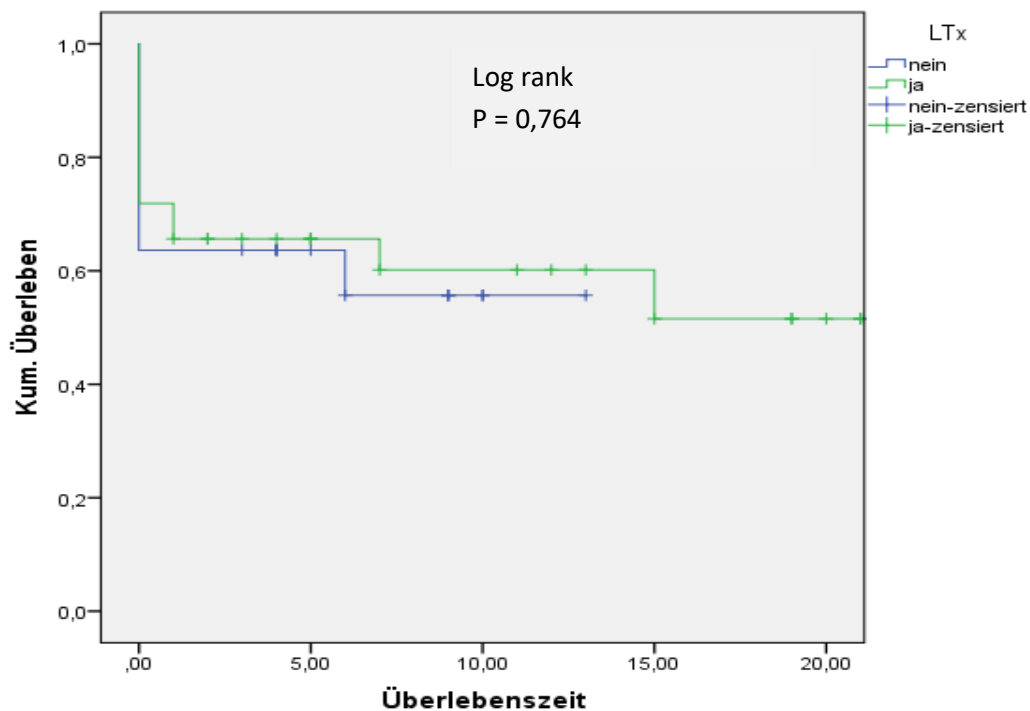


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve Überleben mit und ohne LTx

4.3.6 Nach LTx verstorben

Aus der Gruppe der Patienten, die eine LTx erhielten, entwickelten sieben Patienten ein primäres Transplantatversagen mit septischer Kreislaufkonstellation und anschließendem Multiorganversagen, an welchem sie verstarben. Zwei dieser Patienten wiesen im Leberexplantat eine Lebernekrose zwischen 50-75% auf und vier Patienten einen Wert von über 75 %. Bei einem Patienten waren die Schnitte des Explantats nicht verfügbar. Patienten dieser Gruppe waren im Durchschnitt 53,71 Jahre alt und wiesen einen medianen MELD-Score von 40 auf (Minimum: 26 und Maximum: 40). Die Kings-College-Kriterien waren bei allen sieben Patienten erfüllt. Der Anteil der Frauen war in dieser Gruppe weit größer als der Männer (6:1).

	Ergebnis			
	keine LTx + erholt	LTx + erholt	keine LTx + verstorben	LTx + verstorben
	n=14	n=25	n=8	n=7
Alter	41,93 (<i>p=0,067</i>)	41,12 (<i>p=0,261</i>)	72,5 (<i>Min: 21, Max:82</i>)	53,71 (<i>p=0,475</i>)
Geschlecht	w = 14	w = 17 m = 8	w = 4 m = 4	w = 6 m = 1
Zeit Ikterus bis HE	3 (<i>Min: -19, Max:13</i>)	4,5 (<i>Min: -1, Max:32</i>)	2,13 (<i>p=0,218</i>)	9,86 (<i>p=0,280</i>)
Niereninsuffizienz	ja: 2 nein:12	ja: 12 nein: 13	ja: 7 nein: 1	ja: 7
- prä-Tx	-	1	-	1
- post-Tx	-	7	-	5
- prä- und post-Tx	-	4	-	1
MELD-Score	29 (<i>p=0,835</i>)	35 (<i>Min: 26, Max: 40</i>)	39 (<i>Min: 25, Max: 40</i>)	40 (<i>Min: 26, Max: 40</i>)
KCC	erfüllt: 3 nicht erfüllt: 11	erfüllt: 14 nicht erfüllt: 9	erfüllt: 5 nicht erfüllt: 3	erfüllt: 7
Ätiologie				
idiosynkratisch	7	11	1	3
Paracetamol	1	3	1	-
kryptogen	-	1	4	3
Amanita	2	3	1	-
Budd-Chiari	2	-	-	-
HELLP	-	1	-	-
HAV	-	1	-	1
HBV	1	1	1	-
HEV	1	-	-	-
Morbus Wilson	-	3	-	-
toxisch	-	1	-	-

Tabelle 6: Gesamtübersicht Ergebnis

Tabelle 6 gibt einen Überblick über das Outcome des Patientenkollektivs mit Angaben über das Alter, das Geschlecht, die Einteilung des ALV (Zeit Ikterus bis HE), der MELD-Wert und die erfüllten/nicht erfüllten Kings College Kriterien. Zusätzlich ist erkennbar, wie viele Patienten eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickelten und wie das Outcome hinsichtlich der verschiedenen Ätiologien der Patienten ist.

4.2 Verlauf in Abhängigkeit vom Alter

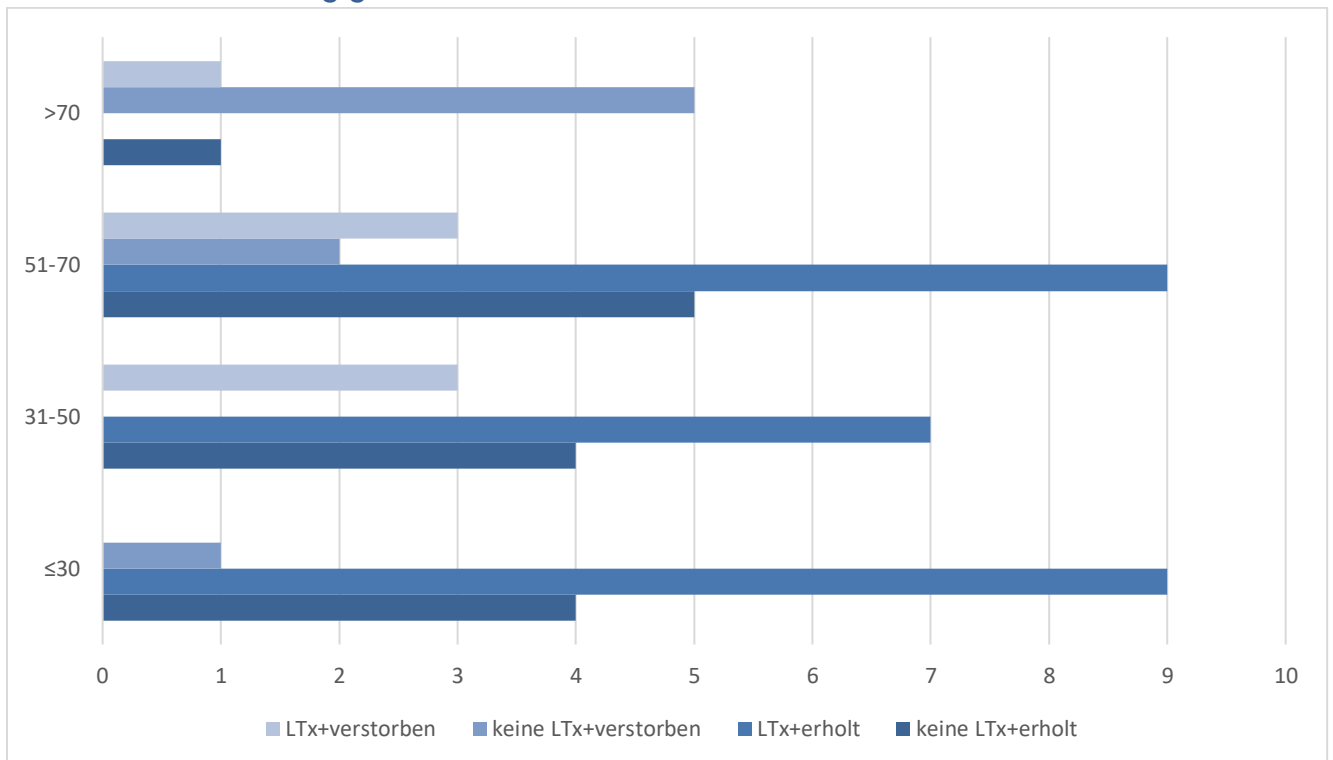


Abbildung 10: Verlauf in Abhängigkeit vom Alter

Die Abbildung 10 stellt den altersabhängigen Verlauf des akuten Leberversagens dar. Um eine bessere Übersicht zu erreichen, wurden die Patienten in vier Altersgruppen unterteilt. Der Anteil an Patienten, welche sich mithilfe einer LTx erholen konnten, ist in den Altersgruppen ≤30, 31-50 und 51-70 am größten. Am zweitgrößten ist in diesen Altersgruppen der Anteil an Patienten, welche sich ohne LTx erholten.

In der Gruppe der ≤30 und 51-70-jährigen ist jeweils ein Patient gestorben, ohne dass er ein Transplantat erhalten konnte. In der Gruppe der über 70-jährigen ist dieser Anteil (n=5) am größten.

Ein Unterschied im Alter der verstorbenen, transplantierten Patienten mit dem von den verstorbenen, nichttransplantierten Patienten konnte nicht bestätigt werden ($P=0,092$).

Der einzige über 70-jährige Patient, welchem in dieser Studie eine Leber transplantiert wurde, verstarb postoperativ durch einen septischen Schock bei Nierenversagen und anschließender Zytomegalievirus-Infektion unter Immunsuppression.

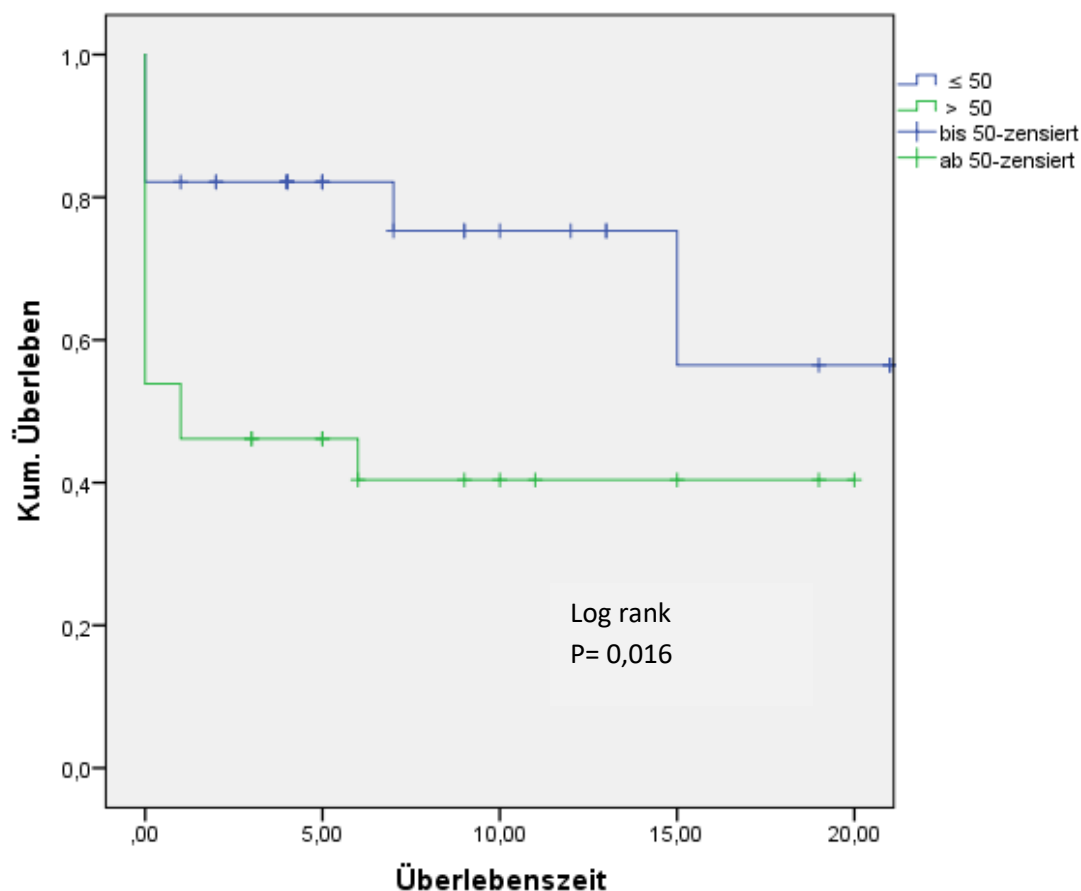


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve Alter und Überleben

Wie bereits in Abbildung 10 angedeutet, wird mit Hilfe, der in Abbildung 11 dargestellten Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht, dass die Sterblichkeit mit höherem Alter zunimmt und somit in dieser Studie die Sterblichkeit von über 50-jährigen Patienten größer, als die von ≤50-jährigen ist. Die größte Überlebensrate findet sich in der Gruppe der unter 30-jährigen (mit und ohne LTx n=13). Dicht gefolgt von der Gruppe der 31-50-jährigen mit insgesamt 11 überlebenden Patienten.

In der Altersgruppe der 51-70-jährigen nimmt der Anteil der verstorbenen Patienten zu: so überleben insgesamt 14 Patienten das ALV und fünf versterben. Den größten Anteil an verstorbenen Patienten hat die Gruppe der über 70-jährigen mit sechs verstorbenen und einem überlebenden Patienten.

Der Log-Rank Test bestätigt bei diesem Vergleich einen signifikanten Unterschied im Überleben der Gruppen ($p=0,016$). Auf der x-Achse wurde die Überlebenszeit ((Aufnahme intern bis 01.08.2019 oder bis zum Todesdatum) in Jahren angegeben.

4.3 Ätiologie

Die folgende Grafik in Abbildung 12 stellt die Häufigkeit der verschiedenen Ätiologien heraus und veranschaulicht noch einmal, dass die idiosynkratische Schädigung mit 41 % die häufigste Ursache des ALV in Mainz darstellt.

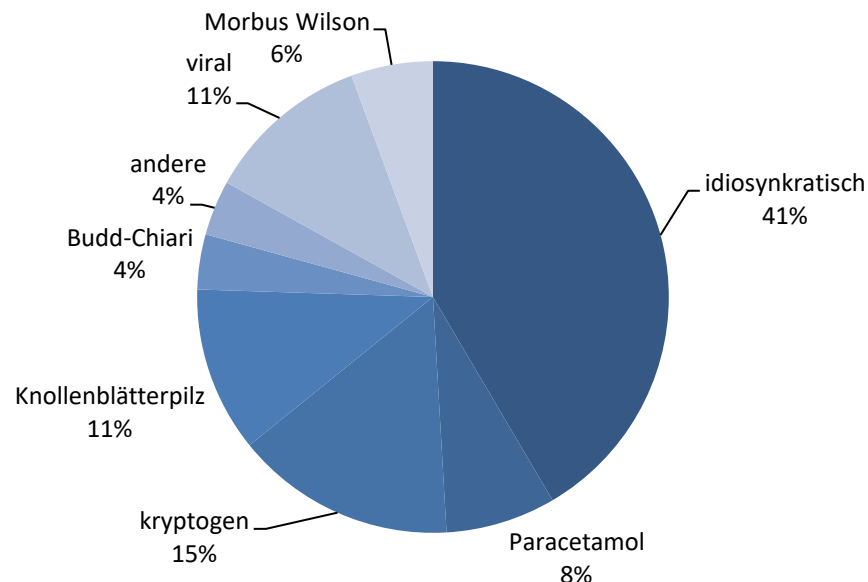


Abbildung 12: Ätiologie

Abbildung 13 ordnet die Ätiologie des ALV nach dem Alter der Patienten. Demzufolge liegt zeigen Patienten mit einem idiosynkratischen Schädigungsmuster die größte Altersspanne (Median: 53, Minimum: 30 und Maximum: 76). Eine kryptogene Ursache oder die Vergiftung durch den Knollenblätterpilz waren Ätiologien, welche in Mainz ausschließlich in höheren Altersklassen auftraten. Bei einer kryptogenen Ursache lag der Median bei 69 Jahren (Minimum: 56 und Maximum: 82) und bei einer Knollenblätterpilzvergiftung der Median bei 70,5 Jahren (Minimum: 62 und Maximum: 79). Ätiologien in jüngeren Altersklassen waren die

Paracetamolintoxikation (Median: 30, Minimum: 25 und Maximum: 35) und ein akuter Morbus Wilson (Median: 23, Minimum: 16 und Maximum: 30). Der Altersunterschied zwischen den Gruppen lässt sich mit dem Kruskal-Wallis Test ($p=0,04$) statistisch nachweisen, jedoch liegt in den einzelnen, paarweisen Vergleichen keine statistische Signifikanz vor.

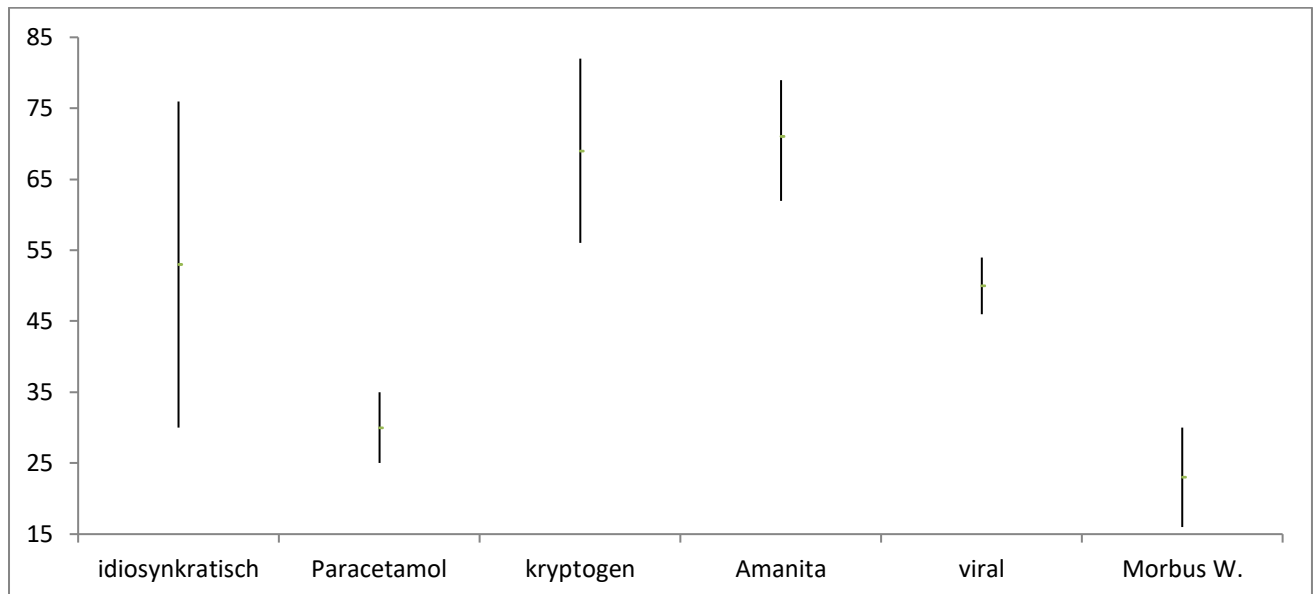


Abbildung 13: Alter in Abhängigkeit von der Ätiologie

Insgesamt wurden 26 (48,1 %) Patienten biopsiert. Bei 20 Patienten wurde die Biopsie minilaparoskopisch, bei zwei Patienten (ALV 1997 und 1998), per Leberblindpunktion gewonnen. Bei den restlichen vier Patienten wurden während einer Therapie mit einem TIPS ($n=1$) oder einer Laparotomie ($n=3$) eine Probe aus der Leber entnommen und histologisch untersucht. Aus Arztbriefen geht hervor, dass eine Minilaparoskopie häufig durchgeführt wurde, um die klinische Verdachtsdiagnose zu bestätigen oder wenn der Grund des Leberversagens unklar war. Die klinisch gestellte Verdachtsdiagnose wird durch die Biopsie in 16 (61,5 %) Fällen bestätigt und in zwei Fällen widerlegt (klinisch Verdacht auf Morbus Weil – änderte sich in eine toxische Schädigung; klinisch Verdacht auf Reaktivierung einer Hepatitis B - änderte sich in eine idiosynkratische Schädigung). Die Ätiologie konnte in sieben Fällen (26,9%) erst durch eine histologische Untersuchung herausgefunden werden (klinisch: kryptogen, histologisch: idiosynkratisch). In zwei Fällen blieb auch nach histologischer Aufbereitung der Biopsie und des Explantats die Ursache des ALV unklar.

Die Auswertung des Explantats bestätigte in 11 Fällen die klinische Verdachtsdiagnose, in drei Fällen wurde die Ursache erst durch diese Aufbereitung bekannt (idiosynkratisch), in einem Fall blieb die Ätiologie unklar und bei einem Patienten fehlen die Angaben im histologischen Bericht von Laparoskopie und Explantat. In einem Fall wurde die Diagnose nach erfolgter Obduktion von idiosynkratischer Schädigung in kryptogen verändert.

Insgesamt verstarben in der Universitätsmedizin Mainz (ohne und mit LTx) 14 Patienten (25,9 %) an dem ALV. 15 Patienten (27,8 %) erholten sich ohne LTx und 25 Patienten (46,3 %) erhielten eine LTx und überlebten das ALV.

Ein Patient mit einer akuten Hepatitis E (41 Jahre, HE Grad I, MELD 30) und zwei Patienten mit einem Budd-Chiari-Syndrom (37 und 36 Jahre, HE Grad II, MELD 29 und 21, Lebernekrose 40 % und 70 %) mussten nicht transplantiert werden. Beide Patienten mit einem Budd-Chiari wurden mit einem TIPS behandelt. Einer von drei Patienten mit einer akuten Hepatitis B (36 Jahre, HE Grad III, MELD 36) erholte sich auch ohne LTx. Dieser wurde, wie oben beschrieben, von der Warteliste abgemeldet. Der andere Patient mit einer akuten HBV-Infektion (Reaktivierung unter Chemotherapie) verstarb auf der Warteliste (HE Grad III; Lebernekrose von 30 %, MELD 40). Der Patient mit einer latenten HBV-Infektion, welcher transplantiert werden musste, zeigte ebenfalls eine Reaktivierung dieser Infektion unter Chemotherapie und wurde nach einer Minilaparoskopie (Nekrosegrad 30-40 %), bei Erfüllung der KCC und HE Grad IV transplantiert.

Nach erfolgter LTx war die Überlebensrate bei Patienten mit einer Morbus Wilson Erkrankung, einem HELLP Syndrom, einer Intoxikation mit Paracetamol oder anderen toxischen Substanzen tendenziell größer als bei anderen Ätiologien. Die drei Patienten (52, 30 und 25 Jahre), welche ein Paracetamol-induziertes ALV aufwiesen, wurden nach Schutzintubation bei Vorliegen einer HE Grades IV HU gelistet und nach Vorliegen eines geeigneten Spenderorgans transplantiert. Bei dem 25-jährigen Patienten konnte hier in der Minilaparoskopie ein Nekrosegrad von über 90 % nachgewiesen werden und bei dem 30-jährigen Patienten ein Wert von 60 %. Der 58-jährige Patient mit Paracetamol-induziertem ALV verstarb mit einer Lebernekrose von mindestens 60 % auf der Warteliste. Ein Patient mit einem HELLP-Syndrom (36 Jahre, HE Grad IV, MELD 32) und drei Patienten mit einem Morbus Wilson (n=3, 16,30 und 28 Jahre, HE Grad III, IV und II bei zwei: MELD von

40 und 34) wurden transplantiert. Ein Patient (28 Jahre) mit Morbus Wilson wurde durch Verbesserung der HE (anfangs Grad II) und Laborwerte zunächst wieder NT gelistet. Nach histologischer Auswertung der Minilaparoskopie (komplette Zirrhose, Lebernekrose nicht mehr auszumachen) wurde dieser Patient aufgrund geringer Rekompensationschancen transplantiert.

Idiosynkratisch-induziertes ALV

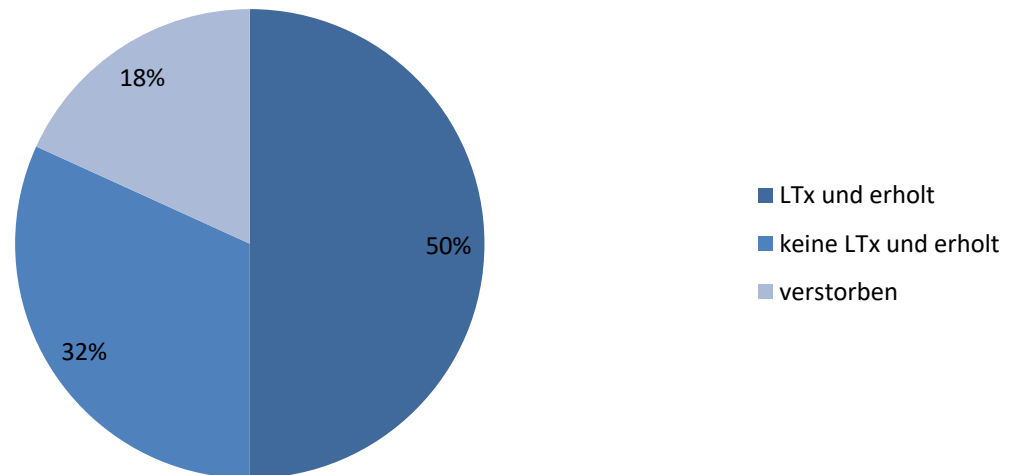


Abbildung 14: Klinischer Verlauf der idiosynkratischen Schädigungen

Die Geschlechterverteilung der Patienten mit idiosynkratisch-induziertem Leberversagen beträgt Männer : Frauen = 6 : 16 . Die weibliche Prädominanz ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=1$). Patienten, welche das ALV mit dieser Ursache überlebten ($n=18$) waren im Mittel 42,3 Jahre alt, der mittlere Nekrosegrad in der Laparoskopie betrug 49,1 % ($n=13$), der mittlere Nekrosegrad des Explantats 85 % ($n=11$) und der mediane MELD-Wert 33 ($n=17$). Die vier verstorbenen Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt und der MELD-Wert betrug im Median 34. Bei diesen vier Patienten liegt kein Nekrosegrad einer Biopsie vor. Die Nekrosegrade der Explantate betragen hier in zwei Fällen 80 % und in einem Fall 100 %. Zwei Patienten erlitten nach einer Narkose mit Halothan und Isofluran ein ALV. Bei zwei weiteren Patienten führte die Einnahme von Antidepressiva zu einer idiosynkratischen Reaktion. Die Mehrheit dieser Reaktion wurde jedoch durch die Einnahme von NSARs ($n=6$) und Antibiotika ($n=4$) hervorgerufen. Weitere Auslöser waren die Einnahme von Antikonvulsiva, oraler Kontrazeptiva und Phenprocoumon.

Generell lag das mediane Alter innerhalb dieser Ätiologie bei 59 Lebensjahren (Minimum: 23, Maximum: 76).

Kryptogenes ALV

Insgesamt blieb die Ursache des ALV bei acht Patienten unklar. In dieser Gruppe war der Anteil an verstorbenen Patienten am größten: Lediglich ein transplantiertes Patient überlebte das ALV und drei transplantierte Patienten verstarben. Vier Patienten verstarben ohne LTx.

Wie Abbildung 12 zeigt, ist das mediane Alter dieser Gruppe mit 69 Jahre nach der Gruppe der Patienten mit Knollenblätterpilzintoxikation mit durchschnittlich 71 Jahre am größten. In der Gruppe sind sieben Patienten weiblich und ein Patient ist männlich. Der einzig überlebende Patient dieser Gruppe ist weiblich und 41 Jahre alt. Der Patient zeigt einen MELD von 28 und weist eine Lebernekrose von 90 % auf (in Biopsie und Explantat).

Das mittlere Alter der Patienten die verstarben liegt bei 61,2 Jahren und der mediane MELD-Score-Wert bei 34. Bei zwei Patienten wurde vor LTx eine Minilaparoskopie durchgeführt. Die Biopsie zeigt in einem Fall einen Nekrosegrad von 0 % (Explantatwert fehlend) und in dem anderen Fall einen Nekrosegrad von 90 % (Explantat: 90 %). Ein Patient verstarb einen Tag nach HU-Listung. Die Obduktion ergab einen Nekrosegrad der Leber von 90%.

4.4 Gesamtüberleben

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt an der x-Achse die Überlebenszeit (Aufnahme intern bis 01.08.2019 oder bis zum Todesdatum) des Patientenkollektivs in Jahren an. Die Grafik zeigt eine erhöhte Sterblichkeit der Patienten innerhalb des ersten Jahres. Dies ist auch im Vergleich mit der vorherigen Tabelle erkennbar: fünf Patienten verstarben ohne Listung, drei Patienten unmittelbar nach HU-Listung und acht Patienten in den ersten vier Monaten nach erfolgter Transplantation im Zuge einer schwerwiegenden Abstoßung/Nonfunktion/Transplantatversagen mit anschließender ReTx, an den Folgen von intraoperativen Komplikationen oder durch eine Schädigung der Nieren mit darauffolgender Sepsis.

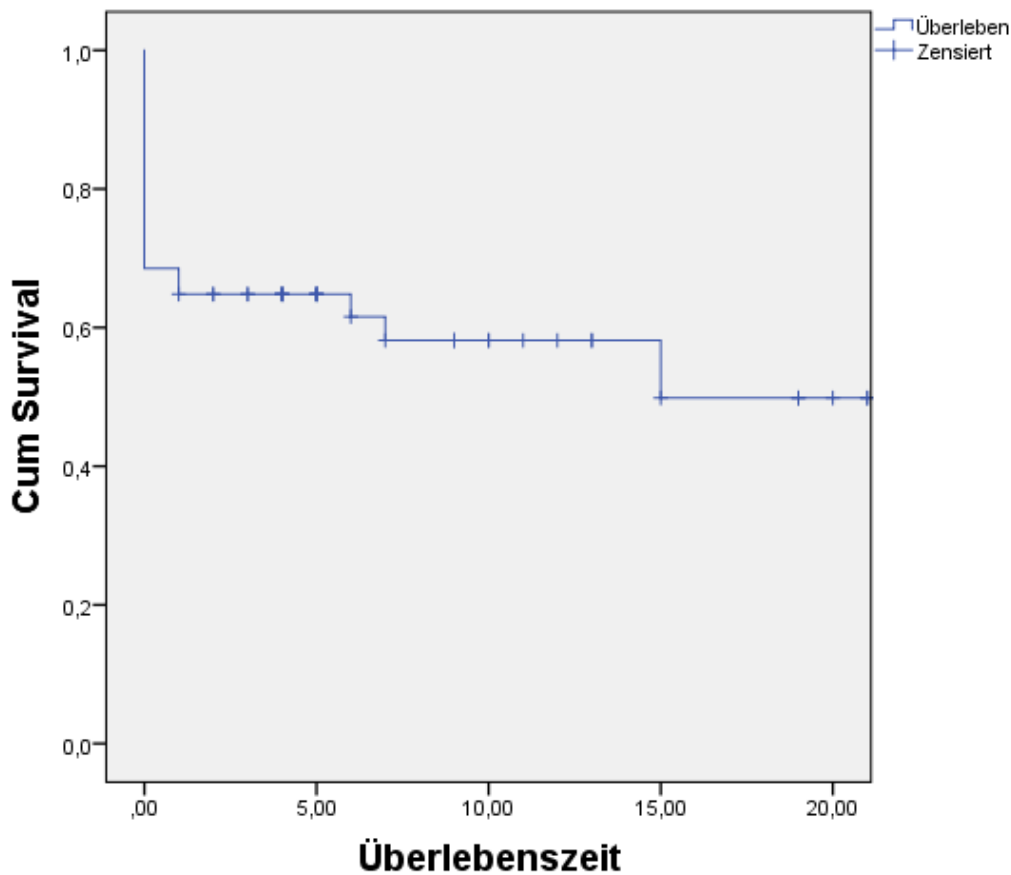


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben

4.5 Biopsie und Verlauf

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die biopsierten und nicht biopsierten Patienten und deren Verlauf:

		Verlauf				Gesamt
		keine LTx +erholt	LTx +erholt	keine LTx +verstorben	LTx +verstorben	
Biopsie	nein	6	12	6	5	29
	ja	9	13	1	2	25
Gesamt		15	25	7	7	54

Tabelle 7: Biopsie und Verlauf

Tabelle 6 illustriert, dass 25 der insgesamt 54 Patienten biopsiert wurden. Von diesen 26 Patienten erhielten 15 ein Lebertransplantat. Zwei Patienten verstarben nach primärer Non-Funktion der transplantierten Leber mit anschließender Re-transplantation und darauffolgender Nachblutung.

13 Patienten überlebten das ALV nach erfolgreichen LTx. Vier der 13 Patienten zeigten eine leichtgradige Abstoßungsreaktion des Transplantats und wurden medikamentös behandelt. Zwei der 13 Patienten erhielten bei primärer Non-Funktion (Transplantatversagen) erneut ein Lebertransplantat. Die anderen Patienten dieser Gruppe zeigten vielseitige postoperative Komplikationen (Niereninsuffizienz, Infektionen, Nachblutungen oder Passagestörungen), welche entweder durch eine Relaparotomie oder medikamentös therapiert wurden.

Von 29 Patienten, bei denen keine Biopsie mittels Minilaparoskopie/LBP durchgeführt wurde, verstarben insgesamt 11 Patienten im Zuge des ALV: davon fünf mit LTx und sechs ohne LTx. Bei den sechs Patienten, welche keine LTx erhielten und im Zuge dessen verstarben, war der Verlauf: in einem Fall rasch progredient, in zwei Fällen das Lebensalter für eine HU-Listung zu hoch oder in einem Fall lagen beide Faktoren vor. Ein weiterer Patient verstarb auf der Warteliste an Multiorganversagen (ein Tag nach Listung). Bei der Obduktion zeigte sich ein Nekrosegrad von 90%. Der sechste Patient entwickelte ein akutes Nierenversagen und wurde auf Wunsch der Familie nicht dialysiert.

Auffallend ist ebenfalls der hohe INR-Wert dieser Patienten am Tag ihrer Aufnahme (n=5): (INR von 3,2-11,5) oder an dem Tag ihrer Listung (n=1) (INR von 2).

4.6 Ausmaß der Lebernekrose

Die durch die eine Minilaparoskopie/LBP gewonnenen Gewebeproben zeigen einen Nekrosegrad (n=25) von durchschnittlich 49 %. Die Auswertung des Leberexplantats (n=28) ergibt im Median einen Nekrose-Wert von 87,5 %. Insgesamt wurden bei 15 Patienten eine Minilaparoskopie/LBP und später eine LTx durchgeführt. Hier lag die Zeit zwischen Biopsie und Transplantation im Median bei drei Tagen (Minimum: 1, Maximum: 11). Zwei Patienten konnten aufgrund des fehlenden Entnahmedatums der Laparoskopie/LBP nicht mit in die Berechnung eingeschlossen werden.

Bei zehn Patienten wurde lediglich eine Laparoskopie/LBP und bei 17 Patienten ausschließlich eine LTx durchgeführt.

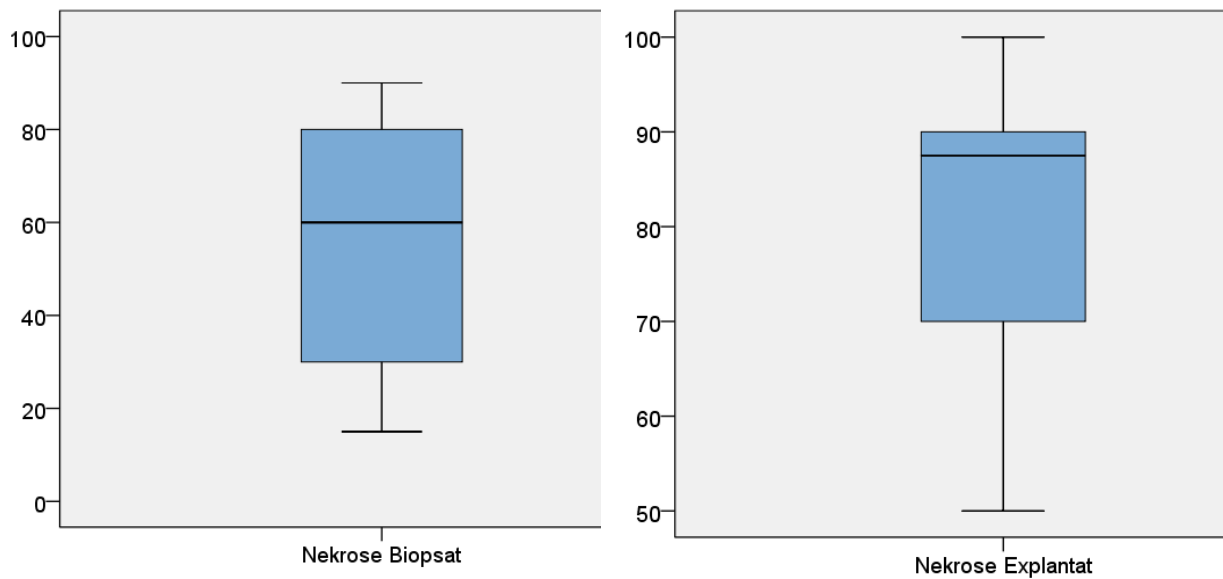


Abbildung 16: Vergleich des Nekrosegrades im Biopsat und Explantat

Dieses Boxplotdiagramm zeigt, dass der Median bei der Laparoskopie/LBP bei 60 % (Minimum: 15, Maximum: 90) liegt und bei dem Explantat bei 87,5 % (Minimum: 50, Maximum: 100). Dass der Unterschied des Nekrosegrads in Abhängigkeit der Probengewinnung mittels Biopsie oder Explantat statistisch signifikant ist, zeigt der Wilcoxon-Test: $p=0,002$.

Untersucht man das Outcome der Patienten nach einer Lebertransplantation in Abhängigkeit von dem Nekrosegrad des Explantats, zeigt sich, dass dieser keinen statistisch signifikanten Einfluss hat (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,201$, Überleben ($n=22$) mit Nekrosegrad von 90 %, verstorben ($n=5$) mit Nekrosegrad von 80 %).

4.6.1 Verlauf mit Berücksichtigung des Nekrosegrades im Biopsat/Explantat

Die folgende Tabelle 8 gibt eine Übersicht über den Verlauf der Patienten in Bezug auf den Nekrosegrad. Hier wurden Patienten berücksichtigt, bei welchen ausschließlich eine Minilaparoskopie/LBP oder eine LTx durchgeführt wurde. Patienten, welche laparoskopiert und nicht transplantiert wurden ($n=10$), zeigten in einem Fall einen Wert von 25 %, in sechs Fällen einen Wert zwischen 25 % und 50% und in drei Fällen einen Wert zwischen 51 % und 75 %. Bei Patienten, welche ohne vorherige Laparoskopie/LBP transplantiert wurden lag bei einem Patienten ein Nekrosegrad von 50 %, bei drei Patienten ein Wert zwischen 51 % und 75 % und bei zehn ein Nekrosegrad von über 75 % vor. Drei Werte waren hier fehlend.

	Verlauf		
	verstorben	erholt	gesamt
Nekrose Biopsat %			
<25	-	1	1
25-50	1	5	6
51-75	1	2	3
>75	-	-	-
gesamt	2	8	10
Nekrose Explantat %			
<25	-	-	-
25-50	1	-	1
51-75	-	3	3
>75	3	7	10
gesamt	4	10	14

Tabelle 8: Nekrose Biopsat und Explantat und Verlauf

4.6.2 Unterschied des Nekrosegrades in Biopsie und Explantat

Die folgende Tabelle 9 zeigt eine detaillierte Auflistung der unterschiedlichen Ergebnisse in der Leberbiopsie im Vergleich zum Leberexplantat:

Nekrose (%)	Biopsie (n)	Explantat			
		<25%	25-50%	51-75%	>75%
<25	2	-	1	-	1
25-50	4	-	1	1	2
51-75	3	-	-	1	2
>75	5	-	-	-	5

Tabelle 9: Vergleich des Nekrosegrades im Biopsat und Explantat

Der Nekrosegrad im Explantat liegt dabei typischerweise höher als der Nekrosegrad der Biopsie. Besonders auffallend ist dies bei zwei Patienten, welche im Biopsat einen Nekrosegrad von 25-50% und im Explantat einen Wert über 75% aufwiesen. Bei einem Patienten, bei welchem im Biopsat das Ausmaß der Nekrose unter 25% lag, änderte sich der Wert im Explantat sogar auf über 75%.

Zwei Patienten dieser Gruppe verstarben nach LTx: bei einem lag der Wert der Nekrose im Biopsat bei 70% und im Explantat bei 80%. Bei dem anderen Patienten war der Nekrosegrad im Biopsat 0% und der des Explantats fehlend. Dieser Patient

wurde in Tabelle 9 nicht aufgeführt. In Tabelle 9 ebenfalls nicht aufgeführt ist ein Patient, bei welchem der Nekrosegrad im Biopsat und Explantat aufgrund des kompletten zirrhotischen Umbaus der Leber nicht messbar war. Bei einem weiteren Patienten fehlen die histologischen Schnitte des Biopsat und Explantat.

In Tabelle 10 wurden nun der exakte prozentuale Anteil der Nekrose in Biopsat und Explantat verglichen und nach den Tagen, welche zwischen Minilaparoskopie/LBP und Transplantation vergangen sind, sortiert. Zusätzlich zeigen die Pfeile in den Zeilen der Laborparameter (INR und Transaminasen), ob diese in diesem Zeitraum eher angestiegen (↑) oder gefallen (↓) sind. Als nicht messbar (n.m.) ist in Tabelle 10 der Patient mit dem komplett zirrhotischen Umbau der Leber angegeben. Bei einem Patienten konnten die Werte der Transaminasen in dem angegebenen Zeitraum nicht nachverfolgt werden.

Wie bereits zuvor angemerkt vergingen im Median drei Tage (Minimum: 1 und Maximum: 11) zwischen Minilaparoskopie/LBP und LTx. Bei der Gruppe an Patienten, welche innerhalb der ersten zwei Tage nach Minilaparoskopie/LBP transplantiert wurden, ist im Labor bei vier von fünf Patienten keine Senkung der INR und bei drei von fünf Patienten keine Senkung der Transaminasen sichtbar. In dieser Gruppe variiert der prozentuale Anteil der Nekrose zwischen Biopsat und Explantat teils stark (15 und 85%, 30 und 90% und 15 und 50%).

Die gleiche Laborkonstellation lässt sich auch in der Gruppe der Patienten mit sechs bis 11 Tagen zwischen Biopsie und LTx feststellen. Bei beiden Patienten stieg der INR und die Transaminasen an.

Einzig in der Gruppe mit drei bis fünf Tagen zeigte sich eine Senkung der INR (fünf von sieben Patienten) und der Transaminasen (sieben von sieben Patienten). In dieser Gruppe lässt sich jedoch kein großer Unterschied im Ausmaß der Zellnekrose zwischen Biopsat und Explantat feststellen.

Zeit	1-2 Tage		3-5 Tage		6-11 Tage	
	15	85	50	60	60	80
	30	90	90	90	30	90
	80	95	70	80		
Nekrose Biopsat und Explantat (%)	15	50	0	fehlend		
	n.m.	n.m.	90	90		
			40	50		
			90	100		
INR	↑ (4/5)		↓ (5/7)		↑ (2/2)	
Transaminasen	↑ (3/4)		↓ (7/7)		↑ (2/2)	

Tabelle 10: Tage zwischen Biopsieentnahme und LTx mit Labor und Nekrosegrad

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Grenzen der Studie:

Zu beachten ist, dass in dieser Studie das Patientenkollektiv kleiner ist als in vergleichbaren Studien. Als Beispiel sind hier die Studie von Ostapowicz et al. mit 308 Patienten (aus 17 Centern über 41 Monate), die Studie der Acute Liver Failure Study Group der USA mit 1198 Patienten (aus 23 US-Studiengruppen über 12 Jahre) und eine retrospektive Studie des INTEGRIS Baptist Medical Center in Oklahoma von Singhal et al. mit 71 Patienten (über 10 Jahre) zu nennen. Die geringe Anzahl der Patienten in dieser retrospektiven Studie lässt sich durch den hohen Selektionsgrad erklären. Es sollten Patienten inkludiert werden, bei welchen möglichst keine Vorschädigung der Leber nachgewiesen werden konnte. Deshalb wurden Patienten ab einem Fibrosegrad Desmet 2 oder höher nicht in die Studie einbezogen (n=27). In vergleichbaren Studien wurde nach Patienten ohne Vorschädigung der Leber selektiert, eine genaue Definition über die Vorschädigung der Leber wird jedoch nicht genannt. Keine der oben genannten Studien gibt den Fibrosegrad nach Desmet und Scheuer an, nach welchem selektiert wurde.

Das lässt darauf schließen, dass diese Grenze individuell gesetzt wird und es keine einheitliche Definition gibt, welche besagt, ab wann eine Fibrose der Leber so hochgradig ist, dass diese als Vorschädigung zu betrachten ist. Um eine Vergleichbarkeit von solchen Studien zu erhalten, wäre eine einheitliche Definition dieser Vorschädigung wünschenswert. Bei Vorliegen einer Biopsie und somit dem Desmetgrad könnte man Patienten spezifischer selektieren.

Es ist anzumerken, dass es häufig keine Biopsien von dem gesamten Patientenkollektiv gibt und man somit bei den restlichen Patienten auf die klinische Einschätzung mittels Sonografie oder Fibroscan angewiesen ist. Diese Problematik zeigt sich auch in dieser Studie: hier sind nur 25 Biopsien von insgesamt 54 Patienten gewonnen worden. Bei den restlichen Patienten musste man sich auf die eben genannten klinischen Untersuchungen („kein fibrotischer Parenchymschaden vorhanden“) verlassen. Die histologische Untersuchung eines Biopsats kann den Fibrosegrad am zuverlässigsten bestimmen und würde eine einheitliche Lösung vereinfachen. Die geringe Anzahl an Biopsien lässt sich in dieser Studie dadurch erklären, dass die mit geringerem Blutungsrisiko durchführbare Minilaparoskopie erst

ab 2003 in Mainz Verwendung fand. Davor wurden Biopsien mithilfe einer Leberblindpunktion entnommen, bei welcher das Blutungsrisiko größer ist und man somit Patienten mit schlechter Gerinnung eher nicht biopsierte. Dieses Risiko ist auch bei Patienten ab 2003 gegeben, bei welchen die Gerinnung sehr schlecht oder der Verlauf zu fulminant ist, sodass man hier die die Minilaparoskopie vermeidet oder der klinische Verlauf keine Zeit für ausführliche Diagnostik lässt.

Diskussion des Kollektivs

Der Großteil (76%) der eingeschlossenen Patienten ist weiblich (vgl. 73% bei (14)). Die statistische Signifikanz einer weiblichen Prädominanz innerhalb der verschiedenen Ätiologien konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Generell sind in dieser Studie nach Abbildung 12 die Knollenblätterpilzintoxikation und die kryptogene Ursache, die Gruppen mit dem höchsten medianen Alter (71 und 69 Jahre). In den Gruppen der Patienten mit einem Paracetamol-induzierten ALV und einem akuten Morbus Wilson sind Patienten geringerer Altersgruppe (30 und 23 Jahre). Aufgrund der kleinen Gruppengröße lässt sich in paarweisen Vergleichen keine statistische Signifikanz nachweisen. Jedoch deckt sich das Ergebnis mit der frühen akuten Manifestation eines Morbus Wilson, wie bereits bei (31) erwähnt.

In unserer Studie war die klinische Manifestation mit Unterteilung in akut, subakut, und hyperakut, kein valider prognostischer Faktor, um den weiteren Verlauf abzuschätzen. Die meisten Patienten zeigen vor allem einen hyperakuten Verlauf und in diesem Patientenkollektiv ist keine höhere Wahrscheinlichkeit auf spontane Remission, wie in (7) beschrieben, erkennbar.

5.2 Ätiologie: Häufigkeiten und Verlauf

Das kleine Patientenkollektiv erschwert einen repräsentativen Vergleich mit der Studie von Ostapowicz et al. (n=308) aus den USA oder der „Acute Liver Failure Study Group Germany“ (n=109). Dennoch lassen sich manche Feststellungen und Tendenzen dieser Studien bestätigen: während in den USA das Paracetamol-induzierte ALV am häufigsten vertreten ist (14, 34), ist in dieser mit 41% und vergleichbaren deutschen Studien mit 23-25% das idiosynkratisch induzierte ALV die häufigste Form in Deutschland. Die leichtere Verfügbarkeit von Paracetamol in den USA und Großbritannien im Gegensatz zu Deutschland spiegelt sich in dieser Studie durch eine geringere Inzidenz dieser Ätiologie wider: so liegt es nach einem idiosynkratisch-induzierten ALV (n=18), einer kryptogenen Ursache (n=8) und einer

viralen (n=6) und Knollenblätterpilz-induzierten Schädigung (n=6) an fünfter Stelle der Ursachen eines ALV.

Die toxische Schädigung durch den Verzehr von Knollenblätterpilzen wird in wenigen Studien als eigene Untergruppe aufgeführt. Sie zeigt jedoch bei Singhal et al. eine spontane Remission von 100% (n<5). In dieser Studie ist diese Intoxikation häufiger vertreten (n=6), zeigt eine geringere spontane Remission (33,3%) aber dennoch ein Gesamtüberleben von 83,3%.

Auffallend ist der große prozentuale Anteil (41%) einer idiosynkratischen Schädigung im Vergleich zu anderen deutschen Studien (32,1% (11) und 25,5% (12)). Eine idiosynkratische Reaktion wurde in dieser Studie vor allem durch die Einnahme von NSAR's (insbesondere Ibuprofen) und Antibiotika hervorgerufen. Antikonvulsiva und Phenprocoumon spielten eine untergeordnete Rolle. Die spontane Remission (31,8%) bei dieser Ätiologie ist im Vergleich zu anderen Studien (60-80% (12)) eher gering und der Anteil an verstorbenen Patienten oder Patienten, welche eine LTx benötigen mit 68,1% hoch (54% (11)). Bestätigt wird in dieser Studie das durchschnittlich höhere Alter (59 Jahre), wie bereits bei Busch et. al. (21).

Lediglich Patienten mit kryptogener Ursache weisen ein gleich hohes Lebensalter und eine generell schlechte Prognose in dieser Studie (Gesamtüberleben: 12,5%) auf.

13,2% von 557 Patienten wurden im Vorfeld aufgrund einer Leberzirrhose bei chronischer, viraler Hepatitis ausgeschlossen. 6% dieser Patienten zeigten serologisch das Vorliegen einer HBV-Infektion und vier weitere Patienten mit einer Hepatitis B wiesen einen Desmetgrad über 2 auf. Lediglich drei Patienten mit einer akuten HBV-Infektion ohne Vorschädigung der Leber wurden erfasst. Der Anteil einer akuten HBV-Infektion liegt somit in dieser Studie (5,5%) weit unter dem deutschen Durchschnitt von 18%, was wahrscheinlich auf die strengen Selektionskriterien zurückzuführen ist. Auffallend ist zudem, dass bei zwei dieser drei Patienten eine Reaktivierung der Infektion unter Chemotherapie auftrat, ohne dass vor Therapiebeginn eine Prophylaxe erfolgte. Das Gesamtüberleben der viralen Hepatitiden und die Notwendigkeit einer Transplantation oder Versterben des Patienten liegen jeweils bei 66,6% und sind somit mit dem Ergebnis der "Acute Liver Failure Study Group Germany" (11) vergleichbar (65% Versterben/Transplantation).

Die gute Prognose der akuten HAV-Infektion lässt sich in dieser Studie nicht herausarbeiten (vgl. (11): 75% transplantatfreies Überleben oder (14) und (24): Gesamtüberleben >50%), da ausschließlich zwei Patienten mit dieser Ätiologie erfasst sind.

In Hinblick auf Morbus Wilson bestätigt die Studie die geringe Wahrscheinlichkeit, das akute ALV ohne LTx zu überleben (vgl. (11)). Wie in der Studie von Singhal et al. (34), mussten in dieser Studie ebenfalls alle Patienten mit Morbus Wilson wegen Vorliegens einer kompletten Zirrhose transplantiert werden.

Ein anderes Bild zeigt sich bei einem akuten Budd-Chiari Syndrom. Bei beiden Patienten machte die Versorgung mit einem TIPS eine Listung zur LTx überflüssig (KCC ebenfalls nicht erfüllt). Insbesondere bei einem Patienten mit einer Lebernekrose von 70%, einem dialysepflichtigen Nierenversagen und Ösophagusvarizen führte die Anlage eines TIPS zur umgehenden Besserung des Patienten.

5.3 Alter und Überleben

Diese Studie hebt das Alter als wichtigen prognostischen Faktor im Überleben der Patienten mit einem ALV hervor. Die prognostische Relevanz, beweist hier der Log-Rank-Test ($p=0,016$). Es wird gezeigt, dass das Alter des Patienten mit ALV mit der Letalität positiv korreliert. Im Durchschnitt waren die Patienten, die sich ohne LTx erholten im Median: 36,5 (Minimum:24 und Maximum:76) Jahre alt und somit etwas jünger als die Patienten der „Acute Liver Failure Study Group Germany“. Hier lag das mediane Alter dieser Patienten bei 42 (Minimum 24 und Maximum 54) Jahren. „Acute Liver Failure Study Group Germany“ unterscheidet in ihrer Studie nicht zwischen transplantierten und verstorbenen Patienten und gibt deren medianes Alter mit 47 Jahren an (Minimum:36 und Maximum:56) (11). Durch die Unterscheidung in Patienten, welche ohne LTx verstarben ($n=8$, Median:72,5 Jahre, Minimum: 21 und Maximum: 82) und Patienten, welche nach LTx verstarben ($n=7$, Median:54 Jahre, Minimum: 39, Maximum: 74) scheint auf den ersten Blick ein wesentlicher Unterschied im Alter der beiden Gruppen vorzuliegen. Dies käme wahrscheinlich am ehesten durch den Wegfall der LTx-Option bei über 70-jährigen zustande. Die statistische Signifikanz konnte jedoch nicht bestätigt werden ($P=0,092$).

5.4 LTx und Überleben

Insgesamt überlebten in dieser Studie 72 % der Patienten das ALV. Dieser Wert entspricht dem Gesamtüberleben der Studie der „Acute Liver Failure Study Group Germany“ (72,5 %). Unterschiede liegen hier im spontanen Überleben der Patienten (diese Studie: 25,9 %, „Acute Liver Failure Study Group Germany“: 34,9 %) und im Überleben nach LTx (diese Studie: 46,3 %, „Acute Liver Failure Study Group Germany“: 37,6 %).

Diese Studie konnte einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen transplantierten und nicht transplantierten Patienten nicht nachweisen. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass Patienten, welche HU gelistet werden ein hohes Mortalitätsrisiko besitzen und Patienten, welche nicht gelistet werden entweder eine Kontraindikation für eine LTx oder ein niedriges Mortalitätsrisiko vorweisen. Diese Faktoren scheinen sich gegenseitig aufzuheben. Jedoch kann gezeigt werden, dass eine große Zahl an Patienten, welche trotz maximal intensivmedizinischer Therapie keine klinische Besserung zeigten, mithilfe einer LTx kurativ versorgt werden konnten und das Überleben in dieser Gruppe tendenziell höher als in der nicht transplantierten Gruppe zu sein scheint.

Durch den Vergleich der 30-Tage Sterblichkeit zwischen gelisteten und nicht gelisteten Patienten zeigt sich, dass eine HU-Listung mit darauffolgender LTx das Mortalitätsrisiko, zumindest innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme minimiert ($p=0,036$). Es ist jedoch zu beachten, dass in dieser Studie transplantierte Patienten aus der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie bis in das Jahr 1998 erfasst werden konnten und somit der Nachverfolgungszeitraum von gelisteten und danach transplantierten Patienten länger ist als von nicht gelisteten Patienten. Zusätzlich ist anzumerken, dass die Mehrheit, der nicht gelisteten Patienten entweder unmittelbar nach Einlieferung am ALV verstarben ($n=5$) oder das ALV überlebten und bei insgesamt sechs Patienten der Nachweis des letzten Lebenszeichens nur bis maximal drei Jahre nach interner Aufnahme nachverfolgt werden konnte. Somit endet die blaue Kurve in Abbildung 8 in einer geraden Linie.

So überlebten 78,13 % der transplantierten Patienten das ALV. In der Studie von Singhal et al. waren dies bei $n=71$, 96,8 %. Von diesen Patienten waren 22 (88%) nach fünf Jahren noch am Leben.

5.4 Der Nekrosegrad

Die Studie von Singhal et al. unterstreicht die prognostische Wertigkeit des Nekrosegrades bei einem ALV und zeigte unter anderem, dass bei einem Lebernekrosewert in der (transjugulären) Biopsie von über 75 %, unabhängig der Ätiologie, eine Erholung nur mit Hilfe einer LTx möglich zu sein scheint. Ein ähnliches Ergebnis beschreibt auch die Studie von Donaldson et al., hier ist eine Lebernekrose über 70 % mit „schlechtem Outcome“ (LTx oder Tod) assoziiert. Natürlich ist die Anzahl dieser Patienten in der Studie von Singhal et al. (n=19) oder von Donaldson et al. (n=35) größer als in der vorliegenden Studie, dennoch lässt sich eine Tendenz auch in der vorliegenden Studie erkennen: fünf Patienten, bei welchen eine Minilaparoskopie/LBP durchgeführt wurde, zeigten einen Nekrosegrad von über 75 % und überlebten das ALV mithilfe einer LTx. Bezüglich der anderen Nekrosegrade lässt sich leider kein repräsentatives Ergebnis ausarbeiten, da die Anzahl der durchgeführten Minilaparoskopien/LBP in dieser Studie zu gering ist.

Vor allem in der Subgruppe der Patienten, welche ohne Durchführung einer LTx verstarben, liegen lediglich zwei histologische Biopsate vor, sodass die prognostische Wertigkeit des Nekrosegrades nicht ausgewertet werden konnte.

Es liegt die Vermutung nahe, dass bei Patienten ohne Biopsie der Verlauf des Leberversagens zu progredient, die Gerinnung zu schlecht und somit das Risiko einer Blutung trotz minimalinvasiver Technik zu hoch ist oder keine Zeit für eine solche diagnostische Maßnahme bleibt. Zusätzlich waren fünf Patienten in einem so hohen Lebensalter, sodass sie nicht für eine HU-Listung mit anschließender LTx in Betracht gezogen werden konnten und eine zusätzliche Belastung eines, wenn auch minimalinvasiven Eingriffs, somit nicht gerechtfertigt wäre.

Des Weiteren war die Ätiologie des ALV in den meisten Fällen klinisch nachgewiesen und eine histologische Untersuchung hätte den Verlauf der Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr verändert. So zeigt sich, dass die histologische Untersuchung bei sieben Patienten mit einer klinisch unbekanntem Ursache ein idiosynkratisch ausgelöstes Schädigungsmuster diagnostizierte. Bei all diesen Patienten wurde die Behandlung nach erfolgter Minilaparoskopie nicht verändert, da bereits nach klinischer Manifestation des ALV alle Medikamente mit lebertoxischem Risiko abgesetzt wurden. Patienten, welche keine Minilaparoskopie oder LTx erhielten, verstarben meist in den ersten zwei Tagen nach Diagnose des ALV. Auch

der zum Teil stark erhöhte INR-Wert bei Patienten, welche nicht transplantiert und biopsiert wurden, unterstreicht die Vermutung, dass man das zusätzliche, wenn auch minimal erhöhte Risiko einer Blutung beziehungsweise zusätzlichen Belastung des Patienten durch eine Minilaparoskopie nicht eingehen wollte.

Man konnte aber feststellen, dass der Nekrosegrad in der minilaparoskopisch gewonnenen Probe im Vergleich zum Nekrosegrad im Explantat unterschätzt wird. So liegt der Median in der Biopsie bei 60 % und der Median des Explantats bei 87,5 % (signifikanter Gruppenunterschied mit $p=0,002$ im Wilcoxon –Test). Auf diese Unterschätzung weist bereits Singhal et al. in seiner Studie hin und begründet dies vor allem mit den unterschiedlichen Zeiträumen der Biopsie und der LTx. Hinzu kommt mit hoher Wahrscheinlichkeit die begrenzte Möglichkeit mithilfe einer transjugulär durchgeführten Biopsie den Ort mit der höchsten Lebernekrose zu lokalisieren. Die Vermutung, dass eine minilaparoskopisch durchgeführte Entnahme diesbezüglich ein genaueres Ergebnis liefert, lässt sich durch die vorliegende Studie nicht darstellen.

Anschaulich wird die Unterschätzung vor allem bei einem Fall, in dem der angegebene Nekrosegrad von Biopsie und Explantat um mehr als 65% voneinander abwichen (Biopsie: 15 %, Explantat: 80-90 %) und zwei Fällen, bei welchen sich im Explantat eine sehr heterogen verteilte Lebernekrose zeigte (Biopsie: 30 %, Explantat: 50-90 % oder Biopsie: 20-30 %, Explantat: Bereiche mit 10, 80, 90 %). Es ist möglich, dass ein Progress der Lebernekrose zu den unterschiedlichen Werten zwischen Biopsat und Explantat geführt hat. Auffällig ist der Unterschied zwischen Biopsat und Explantat (15 und 85 % oder 30 und 90 %) vor allem in der Gruppe der Patienten, welche ein oder zwei Tage nach Durchführen einer Minilaparoskopie/LBP transplantiert wurden. Bei diesen Patienten waren zusätzlich die Leberwerte tendenziell nicht rückläufig, was für einen Progress der Lebernekrose spricht. Ob dieser Progress der Nekrose innerhalb der kurzen Zeitspanne auftreten kann ist offen. Natürlich ist aufgrund des kleinen Kollektivs ein Stichprobenfehler nicht ausgeschlossen.

Trotz Unterschätzung in der Biopsie, ob transjugulär oder minilaparoskopisch durchgeführt, ist die Entnahme dieser vor allem bei unklarer Ätiologie angeraten, da sich zumindest die Ergebnisse hinsichtlich eines Wertes von über 75% in Biopsat

und Explantat gleichen und sich neben dem klinischen Bild des Patienten (HE, MELD, etc.) das Ausmaß des Leberschadens erahnen lässt.

6 Zusammenfassung

Die strenge Selektion, wobei alle Patienten mit einem Fibrosegrad nach Desmet über oder gleich zwei und der Abwesenheit einer HE aus der Studie ausgeschlossen wurden, ergab ein kleines Studienkollektiv. Mit diesem Kollektiv konnte eine weitgehende Deckung der Ergebnisse aus anderen Vergleichskollektiven herausgearbeitet werden. Wie auch in anderen Studien waren Frauen am häufigsten betroffen und mit 41% war ein idiosynkratisches Schädigungsmuster die häufigste Ursache für ein ALV. Patienten mit einem akuten Morbus Wilson wurden alle mit einer LTx erfolgreich therapiert. Zusätzlich konnten alle Patienten mit einem akuten Budd-Chiari mit einem TIPS therapiert werden ohne, dass eine LTx notwendig war.

Das Alter konnte in dieser Studie als wichtiger prognostischer Faktor herausgearbeitet werden. Je älter die Patienten waren, desto höher war die Wahrscheinlichkeit an einem ALV zu versterben.

Eine Biopsie (via Minilaparoskopie oder Blindpunktion) konnten ohne größere Komplikationen durchgeführt werden und half in sieben Fällen die Ätiologie des Leberversagens zu diagnostizieren, eine gezielte Therapie einzuschlagen und sollte daher, wenn medizinisch vertretbar (hinsichtlich möglicher Blutungskomplikationen etc.) niederschwellig angestrebt werden. Sie unterschätzt zwar den Nekrosegrad verglichen mit dem Explantat, jedoch gleichen sich Werte mit über 75 % in Biopsie und Explantat und es lässt sich neben dem klinischen Bild des Patienten das Ausmaß der Leberschädigung erahnen. Der Nekrosegrad des Explantats gibt keinen erkennbaren prognostischen Anhalt für das weitere Outcome des Patienten.

Generell sollte angestrebt werden, bei jeder histologischen Untersuchung (Biopsat und Explantat) den Nekrosegrad in Prozent in den histologischen Befund mit aufzunehmen um eine bessere Vergleichbarkeit und prognostische Einschätzung zu ermöglichen. Des Weiteren sind weitere Studien mit einheitlichen Einschlusskriterien (Desmet-Grad etc.) erforderlich, um dieses seltene Krankheitsbild weiter zu untersuchen.

7. Literaturverzeichnis

1. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9918):697-704.
2. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Dtsch Arztebl International*. 2019;116(4):175-.
3. Weiler N, Schlotmann A, Schnitzbauer AA, Zeuzem S, Welker M-W. The Epidemiology of Acute Liver Failure. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(4):43-50.
4. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current biology : CB*. 2017;27(21):R1147-r51.
5. Ott M, Cantz T, Schneider A, Manns MP. Diagnostik und Behandlung des akuten Leberversagens. *Der Internist*. 2014;55(11):1288-95.
6. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342(8866):273-5.
7. Koch A, Trautwein C, Tacke F. Akutes Leberversagen. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2017;112(4):371-81.
8. Grek A, Arasi L. Acute Liver Failure. *AACN Adv Crit Care*. 2016;27(4):420-9.
9. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *The New England journal of medicine*. 2013;369(26):2525-34.
10. Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47(4):1401-15.
11. Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):664-9.e2.
12. Bechmann LP, Manka P, Best J, Saner FH, Paul A, Canbay A, et al. Medikamentös-toxische Schädigung als wichtigste Ätiologie des akuten Leberversagens. *Dtsch med Wochenschr*. 2014;139(17):878-82.
13. Whitehouse T, Wendon J. Acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(5):757-69.
14. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137(12):947-54.
15. Singhal A, Vadlamudi S, Stokes K, Cassidy FP, Corn A, Shrago SS, et al. Liver histology as predictor of outcome in patients with acute liver failure. *Transpl Int*. 2012;25(6):658-62.
16. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol*. 2005;42(2):202-9.
17. Jacobs J, Von Behren J, Kreutzer R. Serious mushroom poisonings in California requiring hospital admission, 1990 through 1994. *West J Med*. 1996;165(5):283-8.
18. Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA, Lee WM, Schilsky ML, Hameed B, et al. Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America. *Liver Int*. 2016;36(7):1043-50.
19. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *The New England journal of medicine*. 2003;349(5):474-85.
20. Teschke R. Hepatotoxizität durch Kava-Kava: Risikofaktoren und Prävention. *Dtsch Arztebl International*. 2002;99(50):3411-.
21. Busch M, Stahl K, Manns MP. Akutes Leberversagen. *Gastroenterologie up2date*. 2018;14(04):323-41.
22. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion*. 2009;80(4):235-40.
23. Wang YM, Tang YZ. Antiviral therapy for hepatitis B virus associated hepatic failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;8(1):17-24.
24. Manka P, Verheyen J, Gerken G, Canbay A. Liver Failure due to Acute Viral Hepatitis (A-E). *Visc Med*. 2016;32(2):80-5.

25. Kwon SY, Park SH, Yeon JE, Jeong SH, Kwon OS, Lee JW, et al. Clinical characteristics and outcomes of acute hepatitis a in Korea: a nationwide multicenter study. *J Korean Med Sci.* 2014;29(2):248-53.
26. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010;28(41):6653-7.
27. Kim YJ, Lee HS. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirol.* 2010;53(1):10-4.
28. Shalimar, Kedia S, Gunjan D, Sonika U, Mahapatra SJ, Nayak B, et al. Acute Liver Failure Due to Hepatitis E Virus Infection Is Associated with Better Survival than Other Etiologies in Indian Patients. *Dig Dis Sci.* 2017;62(4):1058-66.
29. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany--an under-reported infectious disease. *Deutsches Arzteblatt international.* 2014;111(35-36):577-83.
30. Hermann W, Huster D. Diagnostik des Morbus Wilson. *Der Nervenarzt.* 2018;89(2):115-23.
31. Huster D. Morbus Wilson. *Der Gastroenterologe.* 2018;13(3):199-214.
32. Hermann PDW. Morbus Wilson. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012 30.09.2012.
33. Hadem J, Schneider AS, Manns MP. Pathophysiologie und Therapie des akuten Leberversagens. *Intensivmedupdate.* 2008;4(01):17-32.
34. Singhal A, Vadlamudi S, Stokes K, Cassidy FP, Corn A, Shrago SS, et al. Liver histology as predictor of outcome in patients with acute liver failure. *Transplant International.* 2012;25(6):658-62.
35. Harmanci O, Kav T, Peynircioglu B, Buyukasik Y, Sokmensuer C, Bayraktar Y. Long-term follow-up study in Budd-Chiari syndrome: single-center experience in 22 years. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(8):706-12.
36. Parekh J, Matei VM, Canas-Coto A, Friedman D, Lee WM. Budd-chiari syndrome causing acute liver failure: A multicenter case series. *Liver Transpl.* 2017;23(2):135-42.
37. Menon KVN, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(6):578-85.
38. Srinivasan P, Rela M, Prachalias A, Muiesan P, Portmann B, Jeelani Mufti G, et al. Liver transplantation for budd-chiari syndrome. *Transplantation.* 2002;73(6):973-7.
39. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009;49(5):1729-64.
40. Sons HU, Borchard F. Budd-Chiari Syndrome: Some Pathologic-Anatomic Aspects. *Angiology.* 1985;36(9):603-7.
41. Van Wettere M, Bruno O, Rautou PE, Vilgrain V, Ronot M. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(8):1896-907.
42. medizin-wissen-online. Budd-Chiari-Syndrom 2014 [updated 06. Juni 2019 18:02 10.11.2019]. Available from: <https://www.medizin-wissen-online.de/index.php/chirurgie/108-gefaesschirurgie/322-budd-chiari-syndrom>.
43. Copelan A, Remer EM, Sands M, Nghiem H, Kapoor B. Diagnosis and management of Budd Chiari syndrome: an update. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(1):1-12.
44. O'Grady JG. Budd-chiari syndrome and acute liver failure: A complex condition requiring a rapid response. *Liver Transpl.* 2017;23(2):133-4.
45. Khan F, Mehrzad H, Tripathi D. Timing of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-shunt in Budd-Chiari Syndrome: A UK Hepatologist's Perspective. *J Transl Int Med.* 2018;6(3):97-104.
46. Tripathi D, Macnicholas R, Kothari C, Sunderraj L, Al-Hilou H, Rangarajan B, et al. Good clinical outcomes following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunts in Budd-Chiari syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(8):864-72.
47. Hayek G, Ronot M, Plessier A, Sibert A, Abdel-Rehim M, Zappa M, et al. Long-term Outcome and Analysis of Dysfunction of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement in Chronic Primary Budd-Chiari Syndrome. *Radiology.* 2017;283(1):280-92.

48. Shalimar, Gamanagatti SR, Patel AH, Kedia S, Nayak B, Gunjan D, et al. Long-term outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Indian patients with Budd-Chiari syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(10):1174-82.
49. Gandini R, Konda D, Simonetti G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency and clinical outcome in patients with Budd-Chiari syndrome: covered versus uncovered stents. *Radiology.* 2006;241(1):298-305.
50. Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostics factors in 124 patients. *Gastroenterology.* 2008;135(3):808-15.
51. Tryc A, Goldbecker A, Weissenborn K. Hepatische Enzephalopathie. *Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2010;47(8):553-8.
52. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med.* 1993;21(3):328-38.
53. Rovegno M, Vera M, Ruiz A, Benitez C. Current concepts in acute liver failure. *Ann Hepatol.* 2019;18(4):543-52.
54. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, Larson AM, Seremba E, Sanders CM, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):352-9.
55. Kandiah PA, Olson JC, Subramanian RM. Emerging strategies for the treatment of patients with acute hepatic failure. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(2):142-51.
56. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69-78.
57. Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR, Phillips MJ, Cameron R, Roberts EA, et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminant liver failure: relation to other prognostic indicators. *Hepatology.* 1993;18(6):1370-6.
58. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(3):339-45.
59. Koch A, Zimmermann HW, Gassler N, Jochum C, Weiskirchen R, Bruensing J, et al. Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute liver failure. *Liver Int.* 2014;34(9):1330-9.
60. Beckmann MG, Bahr MJ, Hadem J, Brecht M, Wedemeyer H, Schneider AS, et al. Clinical relevance of transjugular liver biopsy in comparison with percutaneous and laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:947014.
61. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994;19(6):1513-20.
62. Longerich T, Flechtenmacher C, Schirmacher P. [Quality and quantity in hepatopathology. Diagnostic and clinically relevant grading for non-tumourous liver diseases]. *Pathologe.* 2008;29(1):15-26.
63. Riede UN, Bianchi L. *Allgemeine und spezielle Pathologie: Thieme; 2004.*
64. Nusinovi V, Crubille C, Opolon P, Touboul JP, Darnis F, Caroli J. [Fulminant hepatitis: an experience based on 137 cases. II. Course and prognosis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1977;1(11):875-86.
65. Gazzard BG, Portmann B, Murray-Lyon IM, Williams R. Causes of death in fulminant hepatic failure and relationship to quantitative histological assessment of parenchymal damage. *Q J Med.* 1975;44(176):615-26.

8. Danksagung

9. Tabellarischer Lebenslauf