

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

In der Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Leberzirrhose  
sind Standard-Gerinnungstests der Rotationsthrombelastometrie überlegen

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Ayşe Sedef Ceylan

aus Schwerte

2023

---

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/79027

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20231109-122847-0

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ. Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Univ. Prof. Dr. med. Ch. Lange  
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.August 2023

---

Publikation:

Teilergebnisse der vorliegenden Studie wurden veröffentlicht in

Rashidi-Alavijeh J, Ceylan AS, Wedemeyer H, Kleefisch M, Willuweit K, Lange CM (2020) Standard coagulation tests are superior to thromboelastometry in predicting outcome of patients with liver cirrhosis. PLoS ONE 15(7): e0236528. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236528>

---

*Meinem Opa,  
Telat Topal*

---

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG.....	8
1.1 Leberzirrhose .....	8
1.1.1 Die Funktion der Leber.....	8
1.1.2 Definition, Epidemiologie und Ätiologie .....	8
1.1.3 Pathogenese.....	10
1.1.4 Folgen .....	13
1.1.5 Diagnostik.....	18
1.1.6 Therapieoptionen - Bestehende Behandlungsansätze und Limitationen .....	20
1.2 Outcome-Modelle .....	22
1.2.1 Child-Pugh-Score.....	23
1.2.2 MELD-Score.....	23
1.2.3 CLIF Consortium ACLF Score (CLIF-C ACLF Score).....	24
1.2.4 CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C- ADs).....	25
1.3 Blutgerinnungssystem.....	27
1.3.1 Primäre Hämostase .....	27
1.3.2 Sekundäre Hämostase .....	28
1.3.3 Zell-basiertes Modell .....	30
1.3.4 Inaktivierung der Gerinnung und die Fibrinolyse.....	33
1.3.5 Die Koagulopathie im Rahmen der Leberzirrhose .....	35
1.3.6 Standard-Labortests zur Gerinnungsdiagnostik.....	37
1.3.7 Die Rotationsthrombelastometrie .....	39

---

2 FRAGESTELLUNGEN .....	41
3 MATERIAL UND METHODEN.....	42
3.1 Studiendesign.....	42
3.1.1 Einschlusskriterien.....	43
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	43
3.2 Datenerhebung.....	44
3.2.1 Stammdaten.....	44
3.2.2 Labor.....	44
3.2.3 Rotem.....	47
3.3 Statistische Auswertung.....	57
4 ERGEBNISSE .....	58
4.1 Analyse der Baseline-Parameter.....	58
4.1.1 Patientencharakteristika .....	58
4.1.2 Vergleich der Patientengruppen transplantatfreies Überleben und der Gruppe Tod oder Transplantation.....	60
4.2 Messwerte der Rotationsthrombelastometrie.....	64
4.2.1 Analyse der gesamten TEM-Werte.....	64
4.2.2 Analyse der Assoziation der Messwerte des ROTEM® mit dem transplantatfreien Überleben.....	65
4.3 Analyse der Standard-Laborwerte als Prädiktor für das transplantatfreie Überleben .....	67
4.3.1 Analyse der Werte Protein C und Bilirubin in Bezug auf das transplantatfreie Überleben mit der Cox-Regressionsanalyse.....	68

---

5 DISKUSSION.....	69
6 ZUSAMMENFASSUNG .....	75
7 SUMMARY .....	76
8 LITERATURVERZEICHNIS .....	77
9 ANHANG .....	83
9.1    Abbildungsverzeichnis.....	83
9.2    Tabellenverzeichnis .....	84
9.3    Abkürzungsverzeichnis.....	85
10 DANKSAGUNG .....	88
11 LEBENSLAUF .....	89

## EINLEITUNG

### 1.1 Leberzirrhose

#### 1.1.1 Die Funktion der Leber

Wie wichtig die Leber für uns Menschen ist, lässt sich bereits bei einem Blick auf ihre Funktionen erkennen.

Zunächst stellt die Leber neben der Niere das wichtigste Ausscheidungsorgan unseres Körpers dar. Auch werden aufgenommene Nährstoffe durch die Pfortader in die Leber transportiert, um die lebenswichtigen Lipide, Kohlenhydrate, Vitamine und Mineralien in der Leber zu verstoffwechseln und teils auch zu speichern, sodass sie bei Bedarf zur Verfügung gestellt werden können. Des Weiteren bildet sie unterschiedliche, essenzielle Substanzen unseres Stoffwechsels, wie beispielsweise Albumin, Glucose und Lipide, aber auch die Gerinnungsfaktoren und das Thrombopoetin für die Stimulation der Synthese der Thrombozyten. Zudem stellt sie einen entscheidenden Faktor in der Synthese von Vitamin-D dar. Außerdem ist die Leber ein wichtiger Bestandteil unseres Abwehrsystems, indem es u.a. Plasmaproteine herstellt und leistet entscheidende Aufgaben bei der Metabolisierung. (Behrends et al., 2017; Pape et al., 2018)

#### 1.1.2 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Erfährt die Leber kontinuierlichen Schaden mit andauernder Entzündungsreaktion, kann sich eine Leberzirrhose ausbilden und zu Einschränkungen der oben genannten Funktionen führen. Die Zirrhose ist die letzte Stufe der Leberfibrosierung, welche meist die Konsequenz einer chronischen Leberzellschädigung ist. Kennzeichnend dafür sind die Regenerationsknoten mit fibrösen Septen im Lebergewebe. Histologisch handelt es sich um eine Zirrhose, wenn die ursprüngliche Gewebearchitektur der Leber nicht mehr erkennbar und die Leber stattdessen mit Septen, vermehrten Gallengängen und Gefäßaussackungen durchbaut ist. (Engelmann et al., 2020)

Die Leberzirrhose stellt nicht nur national betrachtet ein großes Problem dar. Weltweit gesehen ist sie auf Platz 11 der häufigsten Todesursachen zu finden. (Wang and Flemming, 2020)

In Mitteleuropa wird sie sogar als vierthäufigste Ursache geschätzt. Jährlich sterben über eine Millionen Menschen auf der Welt an einer Lebererkrankung. (Tsochatzis et al., 2014)

In Deutschland lässt sie sich auf Platz 9-11 der häufigsten Todesursachen wiederfinden. Die Prävalenz der chronischen Lebererkrankung wiederum soll sich schätzungsweise auf ca. 5 Millionen Menschen belaufen. (Engelmann et al., 2020) Allerdings kann von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden, da die meisten Patienten zunächst keine Krankheitszeichen entwickeln und dadurch lange undiagnostiziert bleiben (Tsochatzis et al., 2014).

Betrachtet man die unterschiedlichen Ätiologien der Leberzirrhose, fällt ein uneinheitliches Bild auf. Zu den häufigsten Ursachen in Europa gehören der schädliche Alkoholkonsum, die Hepatitis B und C und das metabolische Syndrom. Dabei sind im westlichen Teil Europas der Alkoholkonsum und im östlichen Teil die Virushepatitiden die häufigsten Ätiologien. (Blachier et al., 2013)

In Afrika und Asien dagegen ist größtenteils die Hepatitis B (HBV) als führende Ursache anzusehen (Tsochatzis et al., 2014).

Es wird angenommen, dass sich zwar der Anteil an Virushepatitiden in Zukunft reduzieren wird, dahingegen aber mit einem Anstieg der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) zu rechnen ist. Grund zu dieser Annahme geben die verbesserten Präventions- und Therapiemöglichkeiten der Hepatitisviren und die zunehmende Prävalenz des metabolischen Syndroms. (Sepanlou et al., 2020)

Weitere Ursachen sind die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär biliäre Cholangitis (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und toxische Lebererkrankungen. Außerdem spielen Stoffwechselerkrankungen, wie die Hämatochromatose, der M. Wilson, der  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel und die Mukoviszidose ebenfalls eine Rolle bei der Genese der Leberzirrhose. Darüber hinaus kann die Stauungsleber, das Budd-Chiari-Syndrom und Tropenerkrankungen, wie z. B. die Bilharziose oder eine Infektion mit dem Leberegel, zu einer Schädigung der Leber führen. (Herold, 2020)

Eine Übersicht der häufigsten Ätiologien zeigt Abbildung 1.

**Metabolisch-toxisch      Infektiös      Stoffwechselerkrankungen      Autoimmun      Vaskulär**

Äthyltoxisch	Hepatitis B	Hämatochromatose	AIH	Stauungsleber
NAFLD	Hepatitis C	M. Wilson	PBC	Budd-Chiari-Syndrom
Medikamente	Bilharziose Leberegel	$\alpha$ 1-Antitrypsinmangel Mukoviszidose	PSC	

*Abbildung 1 Übersicht der Ätiologien der Leberzirrhose*

### 1.1.3 Pathogenese

Durch die im vorangegangenen Abschnitt genannten Ursachen kann es zu einer Schädigung der Hepatozyten kommen. Dabei entstehen Sauerstoffradikale, welche u. a. weitere Prozesse einleiten, die in der Destruktion der Hepatozyten münden. Sowohl die dadurch freiwerdenden Zytokine als auch die abgestorbenen Zellbestandteile selbst stimulieren die Kupffer-Sternzellen. Kupffer-Sternzellen sind leberansässige Makrophagen, welche sich in den Sinusoiden befinden. Ausgehend von diesen und weiteren eingewanderten Immunzellen erfolgt der wichtige Schritt der hepatischen Sternzellaktivierung. (Silbernagl and Lang, 2020)

Die hepatischen Sternzellen befinden sich an den Endothelzellen der Sinusoide. Im inaktiven Zustand sind sie primär für die Vitamin A-Speicherung verantwortlich. Im aktivierten Zustand hingegen entwickeln sie sich zu Myofibroblasten und können kontrahieren. Die Myofibroblasten lassen sich auch zusätzlich von den Portal- und Zentralvenenfibroblasten ableiten. Zusammen induzieren sie mit der kontinuierlichen Leberzellschädigung unter anderem die Produktion von überschüssiger extrazellulärer Matrix (EZM). Dieser Vorgang wird unterstützt durch die Produktion von Proteasen, den sogenannten TIMP-1 und -2, die die Metallproteasen hemmen. Zusätzlich wird die Synthese der Metallproteasen heruntergefahren (Siehe Abbildung 2). (Manns and Schneidewind, 2016; Schuppan and Afdhal, 2008)

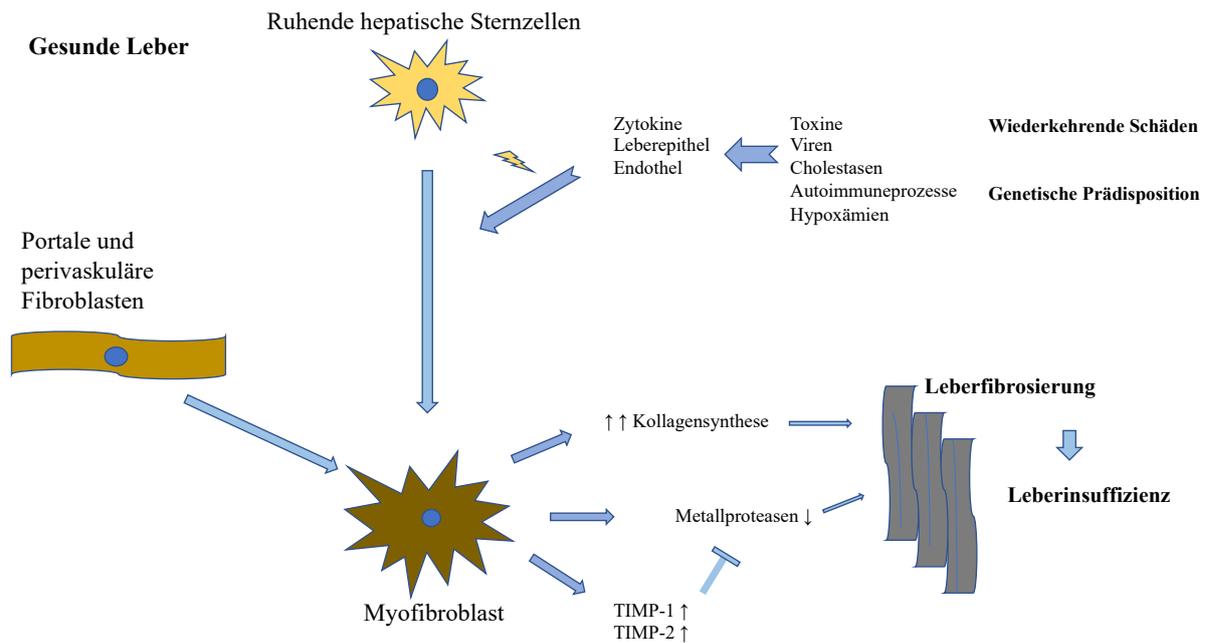


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Pathogenese der Leberfibrosierung  
 modifiziert nach (Schuppan and Afdhal, 2008)

Wichtig für das Verständnis ist, dass in der gesunden Leber das Blut aus der Leberarterie mit dem Blut der Pfortader durch die hepatischen Sinusoide fließt. Das fenestrierte Endothel der Sinusoide liegt auf dem sogenannten Disse-Raum, welcher aus durchlässigem Bindegewebe besteht, um so den Stoffwchelaustausch zwischen dem Blut und den Hepatozyten zu gewährleisten. Die entstandene EZM lagert sich im Disse-Raum ab und sorgt für den Verlust der Permeabilität sowohl des Endothels als auch des Disse-Raums in den Sinusoiden. (Manns and Schneidewind, 2016; Schuppan and Afdhal, 2008)

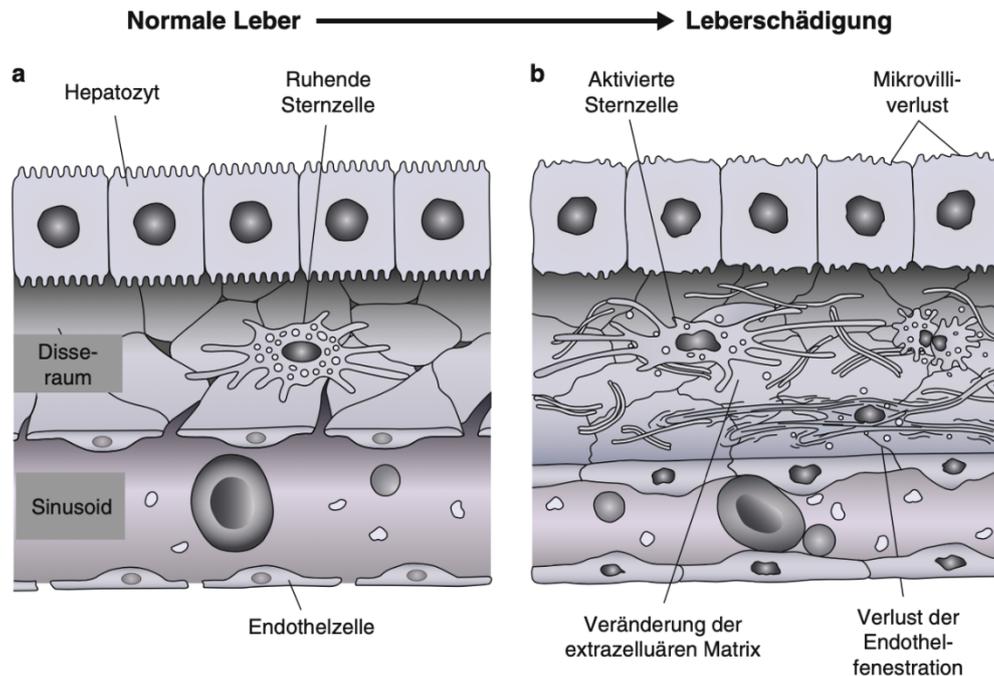


Abbildung 3  
(Manns and Schneidewind, 2016)

Somit wird der sinusoidale Blutfluss von den Hepatozyten getrennt. Dies wird sinusoidale Kapillarisation genannt. Das nährstoffreiche Blut wird dadurch direkt in die zentralen Venen kurzgeschlossen. Diese Vorgänge führen zu einem erhöhten Strömungswiderstand und Funktionsverlust der Leber. (Manns and Schneidewind, 2016; Schuppan and Afdhal, 2008)

Dieser wird durch das geschädigte Endothel mit verringerter NO-Bildung und der parallel stattfindenden erhöhten Produktion von Vasokonstriktoren verstärkt (Tsochatzis et al., 2014).

Der Körper versucht durch diesen Fibrosierungsvorgang die Schädigung der Leber einzudämmen. Wird die Ursache behoben, kann die Fibrosierung primär durch die Metallproteasen abgebaut werden. Schreitet die Fibrosierung aber weiter fort, kommt es vermehrt zur Hemmung der Metallproteasen und somit zu einem vollständigen Umbau der Leber. Zunehmend wird das elastische Lebergewebe durch ein verhärtetes Lebergewebe ersetzt und die Leber wird mit Bindegewebssepten durchzogen. Somit entsteht der meist irreversible Zustand der Zirrhose, einhergehend mit der Ausbildung von Regenerationsknoten und dem Verlust ihrer Läppchenstruktur. (Manns and Schneidewind, 2016; Schuppan and Afdhal, 2008)

Bis es zu einer Fibrosierung und schließlich einer Leberzirrhose kommt, benötigt es meistens mehrere Monate bis Jahre an Leberschädigung. Ausnahmen stellen die venöse okklusive Erkrankung und die mechanische Cholestase dar. Hierbei erfolgt der Fibrosierungsprozess schneller. (Friedman, 2020)

#### 1.1.4 Folgen

##### 1.1.4.1 Allgemeine Symptome und Komplikationen der Dekompensation

Schaut man sich die Folgen der Fibrosierung bzw. der Leberzirrhose an, lassen sich diese auf den Funktionsverlust der Hepatozyten und/oder die portale Hypertension zurückführen.

Zu den häufigsten Komplikationen gehören die Bauchwasseransammlung (Aszites), die Ausbildung von Varizen, die hepatische Enzephalopathie (HE), das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das hepatorenale Syndrom und die die Grundlage unserer Studie bildende Gerinnungsstörung. (Nusrat et al., 2014)

Man unterscheidet die kompensierte und die dekompensierte Leberzirrhose. Als kompensiert gilt die asymptomatische Phase der Patienten.

Klinisch bleibt die Zirrhose aber zunächst meist asymptomatisch. Häufig werden unspezifische Symptome angegeben und stellenweise werden die sogenannten Leberzeichen bei der körperlichen Untersuchung auffällig: Spider naevi, Teleangiektasien, Palmar- und Plantarerythem, Weißnägel, Dupuytren-Kontraktur, Ikterus oder Lacklippen bzw. -Zunge. Auch zählen die sogenannte Bauchglatze (Verlust der sekundären Behaarung bei Männern) oder die Gynäkomastie dazu. (Huber et al., 2001)

Steigt der portalvenöse Druck und/oder sind die Leberzellen in ihrer Funktion soweit beeinträchtigt, dass es zur Entwicklung von Komplikationen kommt, spricht man von der dekompensierten Zirrhose.

Um genauer auf die einzelnen Punkte und die Definition des Zustandes der akuten Dekompensation (AD), wie sie in Moreau *et al.* beschrieben sind, einzugehen, dient der folgende Abschnitt. Sobald einer der folgenden Komplikationen auftritt, spricht man von einer AD. Die Entwicklung von Aszites zählt zu jener hinzu, wenn sie eine dieser Eigenschaften besitzt:

- Erstmalige Ausbildung oder das Vorliegen eines Rezidivs, welches mindestens einem Grad 2 nach der „International Ascites Club Classifikation“ entspricht und innerhalb von 2 Wochen auftritt
- Davon ausgenommen sind Patienten mit therapierefraktärem Aszites.

Bei der akuten HE gilt:

- Erstmalige Ausbildung oder das Vorliegen eines Rezidivs
- Ausgenommen werden Patienten mit chronischer HE

Außerdem gehört zu den definierenden Faktoren eine akute Blutung des oberen oder unteren Gastrointestinaltraktes jedweder Ätiologie. Hinzu kommen außerdem akute bakterielle Infektionen jeglicher Art, wie z. B. die Entwicklung einer Pneumonie, einer spontanbakteriellen Peritonitis oder einer akuten Harnwegsinfektion. (Moreau et al., 2013)

5-7% der Patienten mit Leberzirrhose gehen pro Jahr in die Dekompensationsphase über. Die Einteilung und das Erkennen dieser beiden Zustände ist wichtig, da sie sich in ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit stark unterscheiden. Während die kompensierte Leberzirrhose eine Überlebenswahrscheinlichkeit von über 12 Jahren hat, sind es bei der dekompensierten ungefähr 2 Jahre. (D'Amico et al., 2006)

Auch sollte in diesem Zustand die Möglichkeit zur Lebertransplantation geprüft werden. Ist die zugrundeliegende Ursache der Dekompensation therapierbar, so lässt sich die dekompensierte Zirrhose wieder in eine kompensierte Zirrhose überführen. (Hernaez et al., 2017)

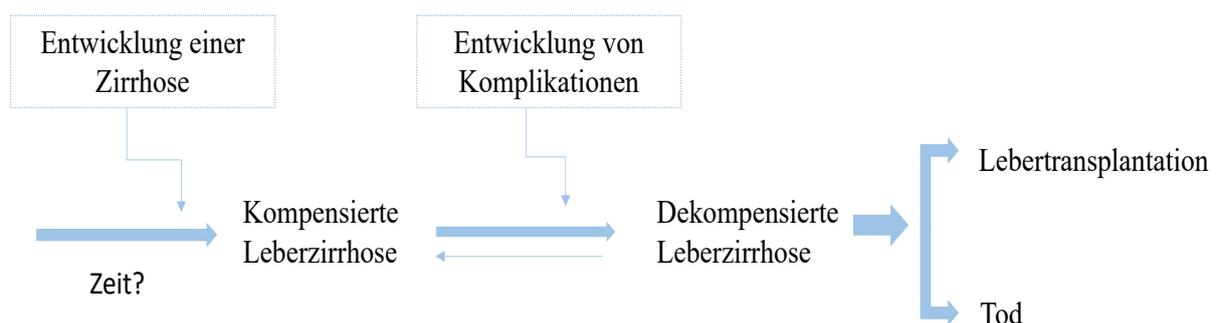


Abbildung 4 Der „natürliche“ Verlauf der Leberzirrhoseerkrankung  
modifiziert nach (D'Amico et al., 2006)

#### 1.1.4.2 Akut auf chronisches Leberversagen (ACLF)

Ca. 15% der Leberzirrhosepatienten entwickeln pro Jahr eine AD (Bettinger and Thimme, 2019). Während es sich bei einem Teil der Patienten um eine reine AD ihrer Leberzirrhose handelt, bestehen bei einigen zusätzlich noch ein oder mehrere Organversagen. Diese Patienten haben ein 15-mal höheres Kurzzeitmortalitätsrisiko als eine reine AD. Aus diesem Grund wurde der Begriff des ACLF entwickelt und definiert, um diese Patienten genau identifizieren zu können. (Moreau et al., 2013)

In der vorliegenden Arbeit wird die Definition des CLIF-Konsortiums der europäischen Fachgesellschaft (EASL) verwendet. Dabei müssen folgende drei Kriterien erfüllt sein, auf welche in den nachfolgenden Abschnitten einzeln eingegangen wird:

1. Akute Dekompensation der Leberzirrhose
2. Ein oder mehrere Organversagen
3. 28-Tage-Mortalität von  $\geq 15$  (Moreau et al., 2013)

Es wird deshalb empfohlen, bei allen akut dekompenzierten Patienten zunächst einen CLIF-OF-Score zu bestimmen, um sie von einer reinen AD zu unterscheiden (Jalan et al., 2015). Bei 30% der AD besteht ein ACLF (Moreau et al., 2013).

Zunächst gilt es zu klären, ob eine akute Dekompensation, wie im vorangegangenen Abschnitt näher erläutert worden ist, vorliegt.

Das Organversagen ist durch den CLIF-SOFA Score definiert, der in Abbildung 4 detaillierter aufgeführt wird. Der CLIF-SOFA leitet sich – wie schon am Namen erkennbar - vom SOFA-Score ab. Das Akronym SOFA steht für „Sequential Organ Failure assessment“ und dient vorwiegend in der Intensivmedizin der Erkennung von Organdysfunktionen und der Einschätzung der Lebenserwartung (Ferreira et al., 2001).

Das Leberversagen wird beim CLIF-SOFA Score mit Hilfe des Bilirubinwertes ersichtlich. Dabei gilt ein Bilirubinwert im Serumblut ab 12 mg/dL als Leberversagen. Die Nierenfunktion wird durch den Retentionswert Kreatinin abgebildet. Hierbei gilt ein Kreatininspiegel von  $\geq 2$ mg/dL oder die Notwendigkeit eines „Nierenersatzverfahrens“ als Organversagen der Niere. Als Hirnversagen gilt im CLIF-SOFA Score eine HE ab Grad III nach der West-Haven Klassifikation. Die vierte Komponente ist die Gerinnung. Diese gilt als insuffizient ab einem INR-Wert von 2,5 und/oder einer Thrombozytenzahl  $\leq 20 \times 10^9$ /L. Das Kreislaufversagen gilt ab dem Gebrauch von Dopamin, Dobutamin oder Terlipressin. Zuletzt wird das Lungenversagen anhand des Horowitz-Quotienten oder dem Quotienten aus Sauerstoffsättigung zu  $FiO_2 \leq 200$  bemessen. (Moreau et al., 2013)

Eine vereinfachte Alternative für den CLIF-SOFA bietet der CLIF-OF Score, der ebenfalls für die Diagnose des ACLFs verwendet werden kann. Dieser ist in seiner Vorhersagekraft vergleichbar. Ein Score, welcher eine noch bessere prognostische Genauigkeit bietet, ist der CLIF-ACLF Score, auf welchen im Abschnitt Outcome-Modelle genauer eingegangen wird. (Jalan et al., 2014)

*Tabelle 1 CLIF-SOFA Score*

---

<i>Organ/ System</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
----------------------	----------	----------	----------	----------	----------

---

<i>Leber</i> (Bilirubin, mg/dL)	<1,2	≥1,2 - <2,0	≥2,0 - <6,0	≥6,0 - <12,0	≥12,0
<i>Niere</i> (Kreatinin, dL)	<1,2	≥1,2 - <2,0	≥2,0 - <3,5	≥3,5 - <5,0	≥ 5,0
	<b>oder Nutzung eines Nierenersatzverfahrens</b>				
<i>Hirnfunktion</i> (HE Grad)	Keine HE	I	II	III	IV
<i>Gerinnung</i> (INR)	<1,1	≥1,1 - <1,25	≥1,25 - <1,5	≥1,5 - <2,5	≥2,5 o. TZ≤20x10 <sup>9</sup> /L
<i>Kreislaufsystem</i> (MAP, mmHg)	≥70	<70	DA ≤5 o. Dobutamin o. Terlipressin	DA >5 o. Adrenalin ≤0,1 o. NA≤0,1	DA >15 o. Adrenalin >0,1 o. NA >0,1
<i>Lunge</i> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> o. SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	>300 - ≤ 400	>200 - ≤300	>100 - ≤200	≤100
	<512	>357 - ≤ 512	>214 - ≤357	>89 - ≤214	≤89

Tabelle in Anlehnung an Moreau et al., 2013; HE: Hepatische Enzephalopathie, Thrombozyten, MAP: Mittlerer arterieller Druck, DA: Dopamin, NA: Noradrenalin

Der letzte Definitionspunkt, die 28-Tage-Sterblichkeit über 15%, ist erfüllt, wenn zwei oder mehrere Organversagen vorliegen. Bei einem singulären Organversagen gilt dies, wenn dieses ein Nierenversagen ist oder wenn ein Organversagen kombiniert mit einem Kreatininspiegel zwischen 1,5 und 1,9 mg/dL und/oder eine HE Grad I bis II vorliegt. Die Organversagen werden außerdem zur Einteilung des Schweregrades verwendet. Die Einteilung basiert auf der Anzahl an Organversagen. Anhand dieser kann sowohl auf die 28-Tage-Mortalität als auch auf die 90-Tage-Mortalität geschlossen werden. Eine genaue Übersicht der Schweregradeinteilung und der Mortalitäten bietet Tabelle 2. (Moreau et al., 2013)

Tabelle 2 Schweregradeinteilung des ACLF und ihre zugehörigen Mortalitäten

	Zusätzlich zur AD	28-Tage-Mortalität	90-Tage-Mortalität
AD	Kein Organversagen oder ein Organversagen, aber Kreatininwert <1,5 und kein HE	4,7%	14%

ACLF Grad 1	Nierenversagen oder ein Organversagen + Kreatininwert 1,5 bis 1,9 u./o. HE Grad I-II	22,1%	40,7%
ACLF Grad 2	2 Organe	32,0%	52,3%
ACLF Grad 3	≥ 3 Organversagen	76,7%	79,1%

*In Anlehnung an (Moreau et al., 2013); AD: Akute Dekompensation, ACLF: Akut auf chronisches Leberversagen, HE: Hepatische Enzephalopathie*

#### 1.1.4.2.1 Pathophysiologie des ACLFs

Die genaue pathophysiologische Entstehung ist immer noch weitestgehend unbekannt.

Man vermutet, dass zu Beginn ein auslösendes Ereignis stattfindet. Die häufigsten detektierbaren Auslöser eines ACLF sind neben der bakteriellen Infektion ein Alkoholabusus in den vergangenen 90 Tagen und die gastrointestinale Blutung (Gustot and Moreau, 2018). Seltener, aber auch möglicher Auslöser, sind beispielsweise die akute toxische Hepatitis, eine Operation oder die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) (Blasco-Algora et al., 2015). Bei ca. 44% lässt sich keine Ursache finden (Gustot and Moreau, 2018).

Bei einer bakteriellen Infektion als Auslöser eines ACLF sollen Lipopolysaccharide, welche zu den PAMP-(pathogen-associated molecule patterns) Molekülen gehören, durch ihre Bindung an die körpereigenen „pathogen recognition receptor“ (PRR) wie TLR4, das Freiwerden von entzündungsfördernden Zytokinen auslösen. Diese Reaktion ist im Vergleich zu gesunden Patienten (siehe Abbildung 5) viel ausgeprägter. Hinzu kommt, dass bei diesen Patienten Defekte des TLR4-Rezeptors entdeckt wurden, welche keine negative Rückkopplung erlauben und die Entzündungsreaktion weiter verstärken. TNF $\alpha$  sorgt dabei für den Zelltod der Leberzellen, wodurch unter anderem reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und endogene DAMPS (Danger-associated molecular patterns) frei werden und die Reaktion weiter verstärken. Es wird angenommen, dass ähnliche Prozesse auch bei nicht-bakteriellen Auslösern in Gang gesetzt werden. Durch die überschießende Immunreaktion entsteht unabhängig vom Auslöser ein systemisches inflammatorisches Response Syndrom (SIRS). Dieser Phase - so vermutet man - schließt sich ein Stadium der Immunparalyse, das sogenannte kompensatorische antiinflammatorische Response Syndrom (CARS), an. In dieser Phase kann es zu sekundären

Infektionen kommen, auf die der Körper nicht adäquat reagieren kann und welcher bei vielen Patienten letztendlich zum Tode führt. (Zimmermann and Trautwein, 2016)

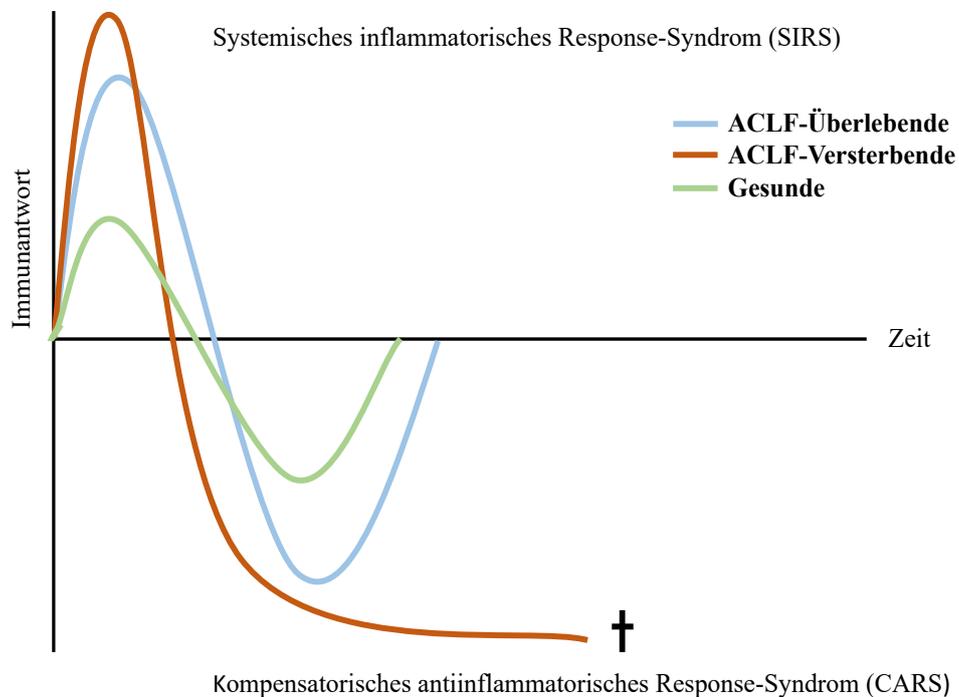


Abbildung 5 Immunreaktion bei ACLF Patienten  
in Anlehnung an (Jalan et al., 2012)

### 1.1.5 Diagnostik

Beginnen sollte man mit einer zielgerichteten Anamneseerhebung. Risikofaktoren wie z. B. ein metabolisches Syndrom, Hepatitisinfektionen oder ein chronischer Alkoholabusus liefern erste Hinweise und sollten den Untersucher zur Abklärung einer Hepatopathie veranlassen. Außerdem ist bei der körperlichen Untersuchung auf Leberhautzeichen zu achten und die Leber auf Verhärtung abzutasten. Trotz allem erfolgt die Diagnosestellung bei einigen erst mit der Entwicklung von fortgeschrittenen Symptomen. Darüber hinaus können laborchemische Veränderung wie z. B. Thrombozytopenien, selten aber auch Panzytopenien, erste Hinweise auf eine Lebererkrankung geben oder den Verdacht erhärten. Mit Vorsicht zu interpretieren sind die Transaminasen AST und ALT, da diese zwar bei akuter Schädigung erhöht sind, bei zunehmender Fibrose jedoch nur minimal erhöht sind oder sogar normwertig sein können. (Bettinger and Thimme, 2019)

Da mit zunehmender Fibrosierung der Leber die Funktionsfähigkeit abnimmt, schaut man sich die Leberfunktionsparameter, die sogenannten Lebersynthese- und Entgiftungsparameter, an

(Bettinger and Thimme, 2019). Die wichtigsten Lebersyntheseparameter sind das Albumin und die Gerinnungswerte (Bettinger and Thimme, 2019). Der wichtigste Entgiftungsparameter ist das Bilirubin (Bettinger and Thimme, 2019). Bilirubin entsteht als Abbauprodukt des Albumins und wird bevor es in der Galle weiter transportiert werden kann in der Leber konjugiert (Wang et al., 2006). Wichtig ist hierbei, dass diese Parameter auch bei anderen Ursachen erniedrigt (Lebersyntheseparameter) oder erhöht (Entgiftungsparameter) sein können und die Leberfunktion nicht in ihrer Gesamtheit beurteilen lassen. Deshalb sollte anhand von klinischen Scores die Leberfunktion z. B. mit dem Child-Pugh Score oder dem MELD-Score evaluiert werden, auf welche im nächsten Kapitel genauer eingegangen wird. Letzteres hilft bei der Entscheidung zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation und sollte regelmäßig erneut überprüft werden. (Bettinger and Thimme, 2019)

Als nächster Schritt folgt meist die Bildgebung. Die Sonographie ist die etablierteste Methode. Zeichen einer Leberzirrhose in der Sonographie sind, wie in Bettinger and Thimme *et al.* beschrieben, folgende (Bettinger and Thimme, 2019):

- Leberveränderungen
  - Verkleinerte Leber
  - Vergrößerter Lobus caudatus
  - Höckerige Oberfläche
  - Inhomogenes Parenchym
  - verminderter Pfortaderfluss
  - ratifizierte Lebervenen
- Zeichen der portalen Hypertonie
  - Splenomegalie
  - Aszites

Meist sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Diagnose stellen zu können. Die transiente Elastographie (TE) ist eine oftmals verwendete, nicht-invasive Möglichkeit. Hierbei wird die Zeit der Ausbreitung von Schallwellen gemessen und der Grad der Fibrose bzw. der Zirrhose daraus ermittelt (Rabe et al., 2001).

Wichtig für die weitere Therapie ist vor allem die auslösende Ursache zu erörtern. Ist diese nicht bekannt, kann anschließend eine Biopsie durchgeführt werden. Die Biopsie ist der Goldstandard für die Diagnosestellung, stellt aber ein invasives Verfahren dar und ist zur Diagnosestellung nicht zwingend benötigt. Zudem gilt es die Komplikationen zu diagnostizieren oder präventiv hinsichtlich der Ausbildung vorzugehen, um so die Progression der Erkrankung einzudämmen. Für die Varizendiagnostik können die Baveno-Kriterien genutzt

werden. Hat man eine TE  $>20$  kPa und werden Thrombozyten  $> 150.000 \mu\text{l}$  vernommen, besteht ein geringes Risiko für die Entwicklung von Varizen. Andernfalls sollte eine ÖGD durchgeführt und im Verlauf regelmäßig wiederholt werden. Der Aszites lässt sich mithilfe einer sonographischen Abdomenuntersuchung ausschließen. Besteht eine Bauchwasseransammlung, so sollte bei jeder erneuten Diagnose eine Punktion zum Ausschluss einer spontan-bakteriellen Peritonitis durchgeführt werden. Auch sollte die HE regelmäßig ausgeschlossen werden. In einem Intervall von 6 Monaten sollten die Patienten i. R. einer routinemäßigen Abdomensonographie auf das Vorliegen eines HCCs untersucht werden. Ebenfalls erwähnenswert ist die Osteoporose und die Sarkopenie, welche die Patienten entwickeln können und die es zu screenen und therapieren gilt. (Bettinger and Thimme, 2019)

#### 1.1.6 Therapieoptionen - Bestehende Behandlungsansätze und Limitationen

Bedauernd ist, dass trotz der hohen Prävalenz der Leberzirrhose bisher wenige Präventionsmaßnahmen wie spezielle Vorsorgeuntersuchungen oder Screeningmaßnahmen existieren, sodass die Erkrankung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. (Tsochatzis et al., 2014)

Wird eine Leberzirrhose festgestellt, muss zunächst die zugrundeliegende Ursache ermittelt und behandelt werden. Zum einen möchte man, wie bereits erwähnt, die Progression und die Ausbildung von Komplikationen verhindern und zum anderen eine ggf. mögliche Regredienz der Zirrhose initiieren. (Schuppan and Afdhal, 2008)

Angefangen mit der äthyltoxischen Leberzirrhose muss auf den Konsum von Alkohol verzichtet werden. Patienten mit einer HCV-bedingten Leberzirrhose sollten eine antivirale Behandlung mit Interferon beginnen. Die Hepatitis B Therapie mit oralen Nukleosid- und Nukleotid-Inhibitoren ist besonders erfolgsversprechend, selbst bei fortgeschrittener Leberzirrhose. Auch bei anderen Ätiologien gibt es teilweise Therapieoptionen, welche in unterschiedlichem Ausmaß erfolgsversprechend sind. So wird zum Beispiel ein positiver Effekt bei der Behandlung mit Stereoiden und Immunsuppressiva auf die AIH beschrieben. Außerdem sollen Patienten mit hereditärer Hämatochromatose von einer Phlebektomie profitieren. (Schuppan and Afdhal, 2008)

Genauso wichtig, aber oftmals vernachlässigt, sind Lebensstiländerungen, obwohl sie eine effektive und zugleich kostenfreie Methode darstellen. Unabhängig von der Ursache beeinflussen beispielsweise ein parallel zur Lebererkrankung vorliegendes starkes Übergewicht und die Insulinresistenz den Verlauf der Erkrankung auf negative Weise und steigern sogar die

Wahrscheinlichkeit der HCC-Entwicklung. Demnach ist es nachvollziehbar, dass die Leberzirrhosepatienten ihr Gewicht reduzieren müssen. Im Gegensatz dazu sollten dekompensierte Patienten keine Gewichtsreduktion anstreben. Für beide Stadien gilt jedoch darauf zu achten nicht an Muskelmasse zu verlieren. Die Alkoholabstinenz ist nicht nur bei äthyltoxischer Leberzirrhose anzuraten, sondern sollte auch bei jeglichen anderen Ätiologien empfohlen werden, zumal nach Richtlinie (Bundesärztekammer, 2016) eine Alkoholkarenz bei äthyltoxischer Leberzirrhose Voraussetzung für eine Transplantation darstellt. Verzichtet werden sollte außerdem auf das Rauchen. Auch sollte stets auf einen vollständigen Impfstatus geachtet werden. Helfen sollen wiederum auch eine antioxidantienreiche Ernährung und der Konsum von Kaffee. (Tsochatzis et al., 2014)

Entwickelt der Patient ein HCC, kann bei nicht-Zirrhose-assoziiertem HCC eine Entfernung des Tumors angestrebt werden. Da sich jedoch in den meisten Fällen ein HCC auf dem Boden einer fortgeschritteneren Leberzirrhose entwickelt, stellt die operative Entfernung - oftmals schon ab einem Stadium von Child B - keine geeignete Therapie dar und die einzig kurative Behandlungsmöglichkeit besteht in einer Transplantation. Voraussetzung für eine Transplantation ist jedoch eine Raumforderung, deren Größe nicht 5cm überschreitet. Im Falle von multiplen Tumoren besteht die Möglichkeit zur LTx nur dann, wenn es maximal drei Tumorherde sind, welche die Größe von 3 cm nicht überschreiten dürfen. Dies besagen die Mailand-Kriterien, da anderenfalls eine zu hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Patienten versterben oder ein Rezidiv erleiden. Widrigenfalls kommen andere weniger erfolgsversprechende Möglichkeiten, wie die Radiofrequenzablation oder Chemoembolisation, in Frage (Schuppan and Afdhal, 2008).

Für viele Patienten ist aber nach wie vor die einzige Überlebenschance meist die LTx. Jährlich finden deshalb ca. 6.000 Lebertransplantationen in den USA und in Europa statt. Die Zirrhose stellt dabei die häufigste Indikation für die LTx dar. Auch wenn diese mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 70% sehr erfolgsversprechend ist, ist sie aufgrund der Knappheit der Organe nicht für jeden zugänglich. Eine große Zahl an Patienten verstirbt aus diesem Grund auf der Warteliste. (Dutkowski et al., 2015)

Auch wenn vermutet wird, dass durch die antivirale Therapie in Zukunft die HCV-bedingte Zirrhose-Inzidenz abnimmt, erwartet man einen starken Anstieg der NAFLD. Demnach ist auch in Zukunft nicht mit einer Abnahme der Nachfrage nach Spenderorganen zu rechnen. (Dutkowski et al., 2015)

Auch gibt es für das ACLF meist keine kurative Alternative als die LTx. Kann die auslösende Ursache detektiert werden, so sollte man diese umgehend behandeln. Die Patienten sollten

intensivmedizinisch am besten in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um die Organfunktionen zu überwachen und bei Bedarf Organersatzverfahren hinzuziehen zu können. Schaut man sich den Anteil der überlebenden ACLF-Patienten mit >80% von den Transplantierten an, unterscheidet dieser sich nicht wesentlich von denen, die keine ACLF entwickelt haben. Hingegen liegt die Überlebensrate ohne eine Transplantation bei Entwicklung eines ACLF bei unter 20 %. Jedoch ist für viele ACLF-Patienten eine LTx durch zugrundeliegende Kontraindikationen (z.B. hohes Lebensalter, Alkoholabusus oder Vorliegen einer akuten Infektion) keine Option. Wichtig ist zudem, den optimalen Moment für die Transplantation zu finden, da die Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, ein Multiorganversagen zu entwickeln oder auf der Warteliste zu versterben. (Hernaes et al., 2017) Schaut man sich die Zahlen in Deutschland an, wird auch hier schnell klar, dass der Bedarf an Organen größer ist als das Angebot selbst (s. Abbildung 6) (Eurotransplant, 2019).

Dies veranschaulicht auch, wie wichtig es ist, die richtige Patientenwahl zu treffen bzw. ihre Wahrscheinlichkeit zu ermitteln, ohne eine LTx zu überleben, um letztlich das Spenderorgan demjenigen Patienten zu vermitteln, der es am dringendsten benötigt und am meisten von ihm profitieren wird.

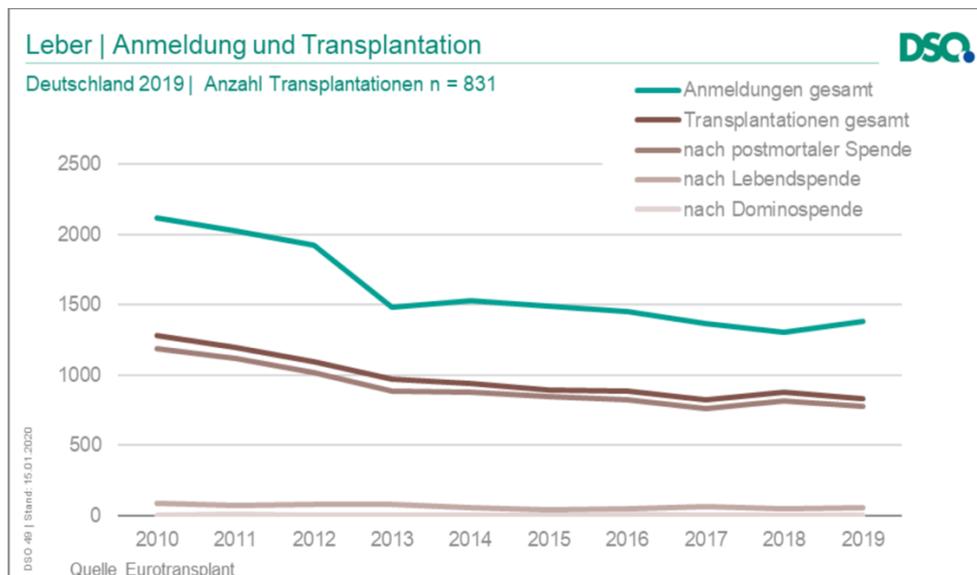


Abbildung 6 Anmeldungen und Durchführungen von Lebertransplantationen in Deutschland 2019 (Eurotransplant, 2019)

## 1.2 Outcome-Modelle

Um die Mortalität der Leberzirrhose-Patienten zu ermitteln, gibt es verschiedene Scoring-Systeme, die je nach Ausgangslage verwendet werden können. In diesem Abschnitt sind die

wichtigsten Modelle aufgeführt. Interessanterweise beziehen alle Scoring-Systeme den Gerinnungsstatus der Leberzirrhose-Patienten mit ein, welches die Bedeutung der Koagulopathie für die Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit chronischer Lebererkrankung unterstreicht.

### 1.2.1 Child-Pugh-Score

Der Child Score (CP) wurde bereits 1964 entwickelt und zur Rekrutierung geeigneter Patienten für eine Operation zur portalen Dekompression verwendet (Child and Turcotte, 1964). Pugh ersetzte den Ernährungszustand durch den Gerinnungsparameter und es entstand der Child–Pugh-Score (Pugh et al., 1973).

Der Child-Pugh-Score beinhaltet zwei Syntheseparameter (Albumin und Prothrombin), einen Entgiftungsparameter (Bilirubin) der Leber und zwei klinische Parameter (HE, Aszites).

Mit Hilfe des errechneten Scores lässt sich die Leberzirrhose in Stadien (A, B, C) einteilen und ermöglicht eine Aussage über die 1-Jahres-Überlebensrate (95%, 80%, 45%) (Engelmann et al., 2020).

*Tabelle 3 Child Pugh Score*

<b>Punkte</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>HE, Grad</b>	Keine	1 – 2	3 – 4
<b>Aszites</b>	Keine	Leicht	Moderate
<b>Bilirubin, mg/dL</b>	1 – 2	2 – 3	>3
<b>Albumin, g/l</b>	35	28 – 35	<28
<b>Prothrombin, s</b>	1 – 4	4 – 6	>6

*Stadium A: 5-6 Punkte, B: 7 – 9 Punkte, C: 10 – 15 Punkte; HE: Hepatische Enzephalopathie*

*(Durand and Valla, 2005)*

Ursprünglich wurde die Child-Pugh-Klassifikation für die Priorisierung der Patienten auf der Transplantationsliste verwendet bis sie vom MELD-Score abgelöst wurde (Tsois and Marlar, 2020).

### 1.2.2 MELD-Score

Das Akronym MELD steht für „Model of endstage liver disease“. Der eigentliche Zweck des MELD-Scores war es, die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer elektiven TIPS-Anlage bei chronischer Leberkrankheit vorherzusehen. Seit nun mehr als 18 Jahren in den USA (Kamath and Kim, 2007) und ca. 14 Jahren in Europa (Jung et al., 2008) hat es sich als wichtiger Parameter zur Abschätzung der Lebertransplantationsdringlichkeit etabliert. Mit Hilfe dieses

Scores lässt sich die 3-Monatsmortalität und somit die Schwere der Leberzirrhose abschätzen. Es beinhaltet dabei die drei Variablen Bilirubin, Kreatinin und den INR-Wert, welche in die folgende Formel einzusetzen sind:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \log_e(\text{Kreatinin mg/dL}) + 3,78 \times \log_e(\text{Bilirubin gesamt mg/dL}) + 11,2 \times \log_e(\text{INR}) + 6,43$$

Dabei hat ein errechneter MELD-Score beispielsweise von unter 9 eine 3-Monats-Mortalität von 1,9%, wogegen ein MELD-Score von 40 eine 3-Monats-Mortalität von 71,3 % vorhersagt (Wiesner et al., 2003).

Neben der Organallokation kann der Score auch zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Auftreten von Komplikationen genutzt werden. Auch findet er Anwendung in der Therapieentscheidung bei HCC-Patienten, welche nicht die Voraussetzungen einer Lebertransplantation erfüllen. (Kamath and Kim, 2007)

Jedoch kann bei ca. 15-20 % der Patienten das Outcome durch den MELD-Score nicht richtig prognostiziert werden (Kamath and Kim, 2007). Dies zeigt die Notwendigkeit weiterer Studien zur Verbesserung dieses Scores.

MELD Score	<9	10 – 19	20 – 29	30 – 39	>40
Mortalität, %	1,9	6,0	19,6	52,6	71,3

Abbildung 7 MELD Score mit zugehöriger Drei-Monats-Mortalität (Wiesner et al., 2003)

### 1.2.3 CLIF Consortium ACLF Score (CLIF-C ACLF Score)

Der CLIF-C ACLF Score wurde entwickelt, um ein genaueres Mortalitätsrisiko bei ACLF-Patienten vorherzusagen und bietet dafür von allen Scores den genauesten Vorhersagewert. Er ist genauer als der MELD-Score, MELD-Na-Score und der Child-Pugh-Score und senkt seine Prognosefehler um 19 bis 28 % bei ACLF Patienten. Darüber hinaus ist er auch präziser als der CLIF-SOFA Score. Die Basis für diesen Score bietet der CLIF-C OF Score, welcher zur Vereinfachung des CLIF SOFA Scores entwickelt wurde. Zu dem CLIF-C OF Score kommen die Leukozytenzahl und das Alter des Patienten und bilden folgende Formel: (Jalan et al., 2014)

$$\text{CLIF – C ACLF} = 10 \times [0,33 \times \text{CLIF – OFs} + 0,04 \times \text{Alter} + 0,63 \times \ln(\text{Leukozyten}) - 2]$$

Die Daten können auf <http://www.clifconsortium.com/> eingegeben werden. Dabei kann der Score einen minimalen Wert von 0 und einen maximalen von 100 einnehmen. Außerdem kann er immer wieder aktualisiert werden und so genauere Vorhersagewerte erzielen. (Jalan et al., 2014)

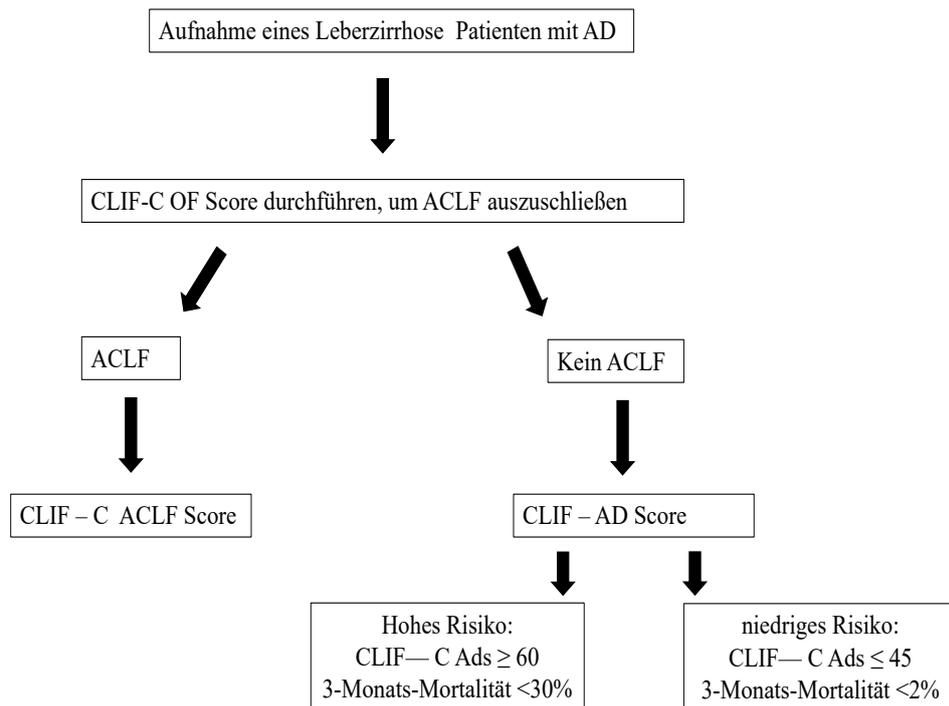
#### 1.2.4 CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C- ADs)

Patienten mit einer AD ihrer Lebererkrankung ohne simultan vorliegendes Organversagen teilen sich bei Diagnosestellung in zwei Gruppen: die einen mit einem hohen Risiko, ein ACLF zu entwickeln und somit ein hohes Risiko zu versterben, und die anderen mit einem niedrigen Risiko, ein ACLF zu entwickeln, und weisen demnach ein geringes Mortalitätsrisiko auf. Diese zwei Gruppen gilt es zu unterscheiden, um die gefährdeten Patienten frühzeitig zu detektieren und behandeln zu können. Außerdem werden die Patienten so vor unnötigen Krankenhausaufenthalten bewahrt. Hierfür wurde der CLIF-C ADs, speziell für die AD, entwickelt. Die hierfür benötigten Variablen sind das Alter, Kreatinin, INR, Leukozytenzahl, und Natriumwert und die Berechnung erfolgt nach der folgenden Formel: (Jalan et al., 2015)

$$CLIF - C AD = 10 \times 0,03 \times \text{Alter in Jahren} + 0,66 \times \ln(\text{Kreatinin in mg/dL}) + 1,71 \times \ln(\text{INR}) + 0,88 \times \ln(\text{Leukozyten in } 10^9 \text{ Zellen/L}) - 0,05 \times \text{Natrium in mmol/L} + 8$$

Die Daten können auf <https://www.efclif.com> eingegeben werden. Der Score kann minimal einen Wert von 0 erreichen und maximal einen Wert von 100 annehmen. Mit Hilfe dieses Scores kann in eine Hoch- und eine Niedrigrisikogruppe unterschieden werden. Bei einem CLIF-C AD  $\leq 45$  kann von einer geringen Sterblichkeitswahrscheinlichkeit von  $< 2\%$  und bei  $\geq 60$  von einer 90-Tage-Überlebensrate von 68,7% ausgegangen werden. (Jalan et al., 2015)

Auch der CLIF-C-AD kann immer wieder aktualisiert werden und so genauere Vorhersagewerte erzielen. Zwar ist der CLIF-C AD-Score für die AD präziser als bestehende Scoringssysteme, beinhaltet aber trotzdem eine 26 %-ige Fehleinschätzung bei der Vorhersage der 3-Monats-Mortalität. (Jalan et al., 2015)



*Abbildung 8 Algorithmus der Scoreanwendungen bei Aufnahme eines Patienten mit Akuter Dekompensation*

*in Anlehnung an (Jalan et al., 2015)*

*AD: Akute Dekompensation, ACLF: Akut auf chronisches Leberversagen*

### 1.3 Blutgerinnungssystem

Das Blutgerinnungssystem hat folgenden Nutzen:

1. Den Blutverlust bei Gefäßverletzungen mit Hilfe eines Thrombus zu verhindern.
2. Die Zirkulation des Blutes zu ermöglichen, indem es das Blut flüssig hält.
3. Wiederauflösung des gebildeten Thrombus. (Versteeg et al., 2013)

Grob kann man die Hämostase, welche nach einer Verletzung folgt, in drei Phasen unterteilen: Primäre Hämostase, Sekundäre Hämostase und die Fibrinolyse.

#### 1.3.1 Primäre Hämostase

In der ersten Phase der Gerinnung, der sogenannten Primären Hämostase, findet die Bildung des „weißen Thrombus“ statt. Durch die Gefäßläsion tritt das sonst durch das Endothel abgetrennte subendotheliale Bindegewebe (BG) mit dem Blut in Kontakt. Die Thrombozytenzahl sollte für diese Phase zwischen 170.000 - 400.000/ $\mu$ l betragen. Senkt sie sich auf unter 50.000/ $\mu$ l Thrombozyten im Blut kann es zu Einschränkungen kommen. (Pape et al., 2018)

Als Verbindungselement zwischen Thrombozyten und dem freigewordenen Kollagenfasern dient der von-Willebrand-Faktor (vWF). An diesen binden sich die Thrombozyten, welche sich zum Teil aber auch direkt an den Bindegewebsstrukturen mit ihrem Rezeptor, dem Glykoprotein Ib/IX/V (GP Ib/IX), binden können. Die Anlagerung und eine kleine Menge von gebildetem Thrombin sorgt für die Aktivierung der Thrombozyten. Die Thrombozyten schütten ihre Inhaltsstoffe aus, dabei werden u. a. Fibrinogen, Adenosindiphosphat (ADP) und Serotonin frei und Thromboxan  $A_2$  ( $TxA_2$ ) wird an der Plasmamembran hergestellt. Letztere beiden sorgen für die Vasokonstriktion und  $TxA_2$  unterstützt zusätzlich die Ansammlung der Thrombozyten. Während des Aktivierungsprozesses bilden die Thrombozyten Fortsätze aus, die sogenannten Pseudopodien. Durch die Umgestaltung ihrer Grundform werden die negativ geladenen Phospholipide an der Thrombozytenoberfläche freigesetzt. Außerdem wird der GP IIb/IIIa Rezeptor aktiviert. Dieser sorgt für die Anhaftung des Fibrinogens an die Blutplättchen. Somit ist in der primären Hämostase der sogenannte „weiße Thrombus“ entstanden, welcher zunächst die Wunde instabil verschließt. (Behrends et al., 2017)

### 1.3.2 Sekundäre Hämostase

Das Ziel der anschließenden sekundären Hämostase ist es, das Fibrinogen, welches bereits an den Thrombozyten bindet, in Fibrin umzuwandeln. Dies sorgt für die bislang fehlende Stabilität des gebildeten weißen Thrombus. Die sekundäre Hämostase, in welcher es zur Aktivierung der Gerinnungskaskade kommt, setzt sich zusammen aus der Aktivierungs-, Koagulations- und der Retraktionsphase. (Behrends et al., 2017)

Die Aktivierungsphase gliedert sich nach dem Kaskadenmodell in zwei unabhängige Aktivierungswege: den extrinsischen und den intrinsischen Weg. (Behrends et al., 2017)

Zunächst startet der exogene Weg durch den Kontakt des frei gewordenen Gewebethromboplastins, dem Faktor III (FIII), auch Tissue-Faktor (TF) genannt, und dem im Blut zirkulierenden Faktor VII (FVII). Zusammen bilden sie den Gewebethromboplastin-FaktorVIIa-Komplex. Dieser Komplex ist erst dann aktiv, wenn es an das während der primären Hämostase an der Oberfläche der Thrombozyten gebildete Phospholipid bindet. Dafür benötigt es Calcium. Anschließend kann dann der Faktor X (FX) aktiviert werden. FXa, welcher sich an der Plättchenmembran befindet, geht anschließend eine  $\text{Ca}^{2+}$ -vermittelte Bindung mit dem Faktor V (FV) ein. Diese Bindung dient als Prothrombinase und aktiviert das Prothrombin (FII) in Thrombin (FIIa). (Behrends et al., 2017)

Das nun entstandene Thrombin sorgt für den Beginn der Koagulationsphase, indem es aus dem Fibrinogen Fibrin abtrennt. Diese Fibrinmoleküle akkumulieren. Um dieses zu stabilisieren, aktiviert das FIIa den Faktor XIII (FXIII). Zudem aktiviert es den FV, um eine Verstärkung auf sich selbst auszuwirken und sorgt mit der Aktivierung von Faktor XI (FXI) und Faktor VIII (FVIII) auch zusätzlich für aktives FX. Diese wird gewährleistet durch die dadurch mögliche Bildung des IXa-VIIIa- $\text{Ca}^{2+}$ -P-Lip-Komplexes. Dieser Komplex kann auch über den endogenen Weg entstehen. (Behrends et al., 2017)

Der endogene Weg wird durch das Präkallikrein und das Kininogen aktiv und spielt eher eine zweitrangige Bedeutung bei der Gerinnung. Das Kaskadenmodell wird detailliert in Abbildung 9 dargestellt. (Behrends et al., 2017)

Am Ende der sekundären Hämostase, der Retraktionsphase, kontrahiert der ausgebildete Thrombus. Dadurch adaptieren die Wundränder zunehmend und die Blutzellen, die sich im Blutfluss in den Thrombus festgesetzt haben, werden Teil des Wundverschlusses und es bildet sich der rote Thrombus, der stabil genug ist, um die Verletzung zu überbrücken. (Behrends et al., 2017)

Alle Gerinnungsfaktoren mit ihren Bezeichnung sowie Syntheseorten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 Prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren

<b>Gerinnungsfaktor</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Syntheseort</b>
Faktor I	Fibrinogen	Hepatozyten
Faktor II	Prothrombin	Hepatozyten
Faktor III	Gewebethromboplastin, Gewebe-faktor, Tissue Factor	Gewebezellen
Faktor IV	Calciumionen	
Faktor V	Proaccelerin	Hepatozyten/ Megakaryozyten
Faktor VI	Aktivierter Faktor V, Accelerin	
Faktor VII	Proconvertin	Hepatozyten
Faktor VIII	Antihämophiler Faktor	Sinusoidale Endothelzellen
Faktor IX	Christmas Faktor	Hepatozyten
Faktor X	Stuart-Power-Faktor	Hepatozyten
Faktor XI	Rosenthal-Faktor	Hepatozyten
Faktor XII	Hagerman-Faktor	Hepatozyten
Faktor XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	Hepatozyten
Von-Willebrand-Faktor	FVIII-assoziiertes Antigen	Endothelzellen/ Megakaryozyten
Präkallikrein	Fletcher-Faktor	Hepatozyten
Hochmolekulares Kininogen	Fitzgerald-Faktor	

In Anlehnung an (Dingermann and Zündorf; Madlener and Pötzsch, 2010)

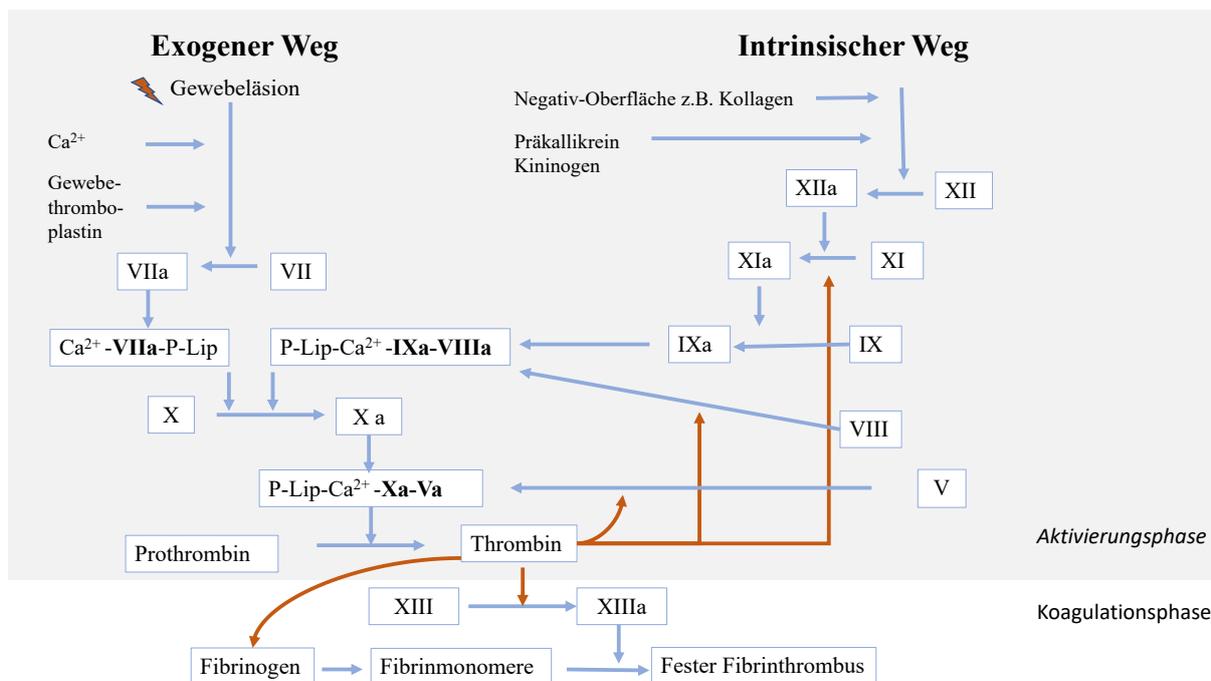


Abbildung 9 Kaskadenmodell der Gerinnung  
Abbildung nach (Behrends et al., 2017; Huppelsberg and Walter, 2013)

### 1.3.3 Zell-basiertes Modell

Das im vorherigen Abschnitt beschriebene Modell der Gerinnungskaskade ist ein *in vitro*-Modell der Gerinnung, welches gewisse Unstimmigkeiten enthält. Man geht dabei zwar von zwei unabhängigen Aktivierungswegen aus, begründet aber beispielsweise nicht, wieso es bei der Erkrankung der Hämophilie (Defizit des FVIII oder IX) trotzdem zu Blutungen kommt, wengleich diese Patienten über einen funktionierenden extrinsischen Weg verfügen. (Hoffman, 2003)

Das *in vitro*-Modell dient zwar dem Verständnis der Standardgerinnungstests im Labor, ist jedoch ungenügend, die sich *in vivo* ereignenden Gerinnungsprozesse zu erklären. Das Zell-basierte Modell hingegen stellt diese besser dar. (Hoffman and Monroe, 2001)

Dabei geht es von 3 Phasen aus, welche überlappend ablaufen:

1. Initiation
2. Amplifikation
3. Propagation

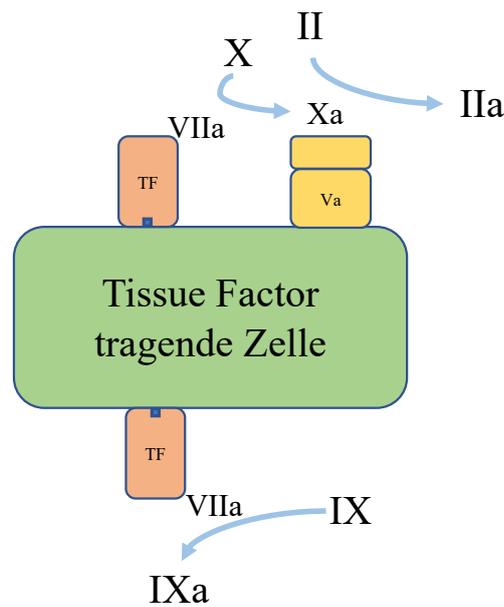
Außerdem beinhaltet das Modell die zwei Zelltypen Thrombozyten und die TF-tragende Zelle. (Hoffman, 2003)

#### 1.3.3.1 Initiierung

Ort der Initiation ist eine gewebefaktortragende Zelle z.B. ein Fibroblast. Nach diesem Modell beginnt die Gerinnung *in vivo* mit dem Gewebefaktor. Dieser befindet sich nicht im Blutgefäß, sondern an seiner Bildungsstelle. So kann die Gerinnung unter physiologischen Bedingungen ohne Verletzung des Gefäßes nicht stattfinden. (Hoffman and Monroe, 2001; Smith, 2009)

Ist das Gefäß verletzt und der Gewebefaktor freigelegt, bindet der Faktor VIIa (FVIIa) daran. Dieser befindet sich zum Teil (1% der Gesamtmenge) in aktiver Form im Blut, wohingegen die restlichen Gerinnungsfaktoren in einem inaktiven Zustand vorliegen. Die Gewebefaktor-FVIIa-Verbindung aktiviert den Faktor IX (FIX) und den FX. Der FIX setzt sich an die Thrombozyten und der FXa aktiviert den FV. Anschließend exprimiert der nun aktive Faktor V Moleküle, an welche der FXa bindet, wodurch die Prothrombinase-Verbindung entsteht. Dieses wird für die Herstellung von Thrombin aus dem Prothrombin (FII) benötigt. Es entstehen nur geringe Mengen Thrombin, da sobald FXa sich von dem Gewebefaktor der verletzten Fläche trennt, es von den TFPI und Antithrombin (AT) gehemmt wird. (Smith, 2009)

Abbildung 10 illustriert die Initiationsphase.



*Abbildung 10 Initiationsphase  
modifiziert nach (Hoffman, 2003)*

### 1.3.3.2 Amplifikation

Die wichtigste Aufgabe der Amplifikation ist die Aktivierung der Thrombozyten und der Kofaktoren. Dieser Schritt ist erforderlich, um in der Propagationsphase eine große Menge an Thrombin zu produzieren.

Die in der Initiationsphase entstandene kleine Menge an Thrombin dissoziiert von der Gewebefaktor-tragenden Zelle und initiiert die vollständige Aktivierung der Blutplättchen. Die Thrombozyten verändern dadurch ihre Form, geben ihre Granula frei und exprimieren Bindungsstellen für Gerinnungsfaktoren. Dadurch werden weitere Thrombozyten aktiv und es kommt zur Thrombozytenansammlung. Die Thrombozyten schütten den FV aus und binden ihn an ihre Oberfläche, welcher durch den FX oder Thrombin aktiviert wird. Außerdem wird der vWF von dem FVIII, welcher auch an den Thrombozyten anhaftet, entfernt, wodurch der FVIII aktiviert und dabei nicht vom Thrombozyten gelöst wird. Darüber hinaus wird auch der FXI in dieser Phase aktiviert und an der Thrombozytenoberfläche gebunden. (Hoffman and Monroe, 2001)

Die Amplifikationsphase ist in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

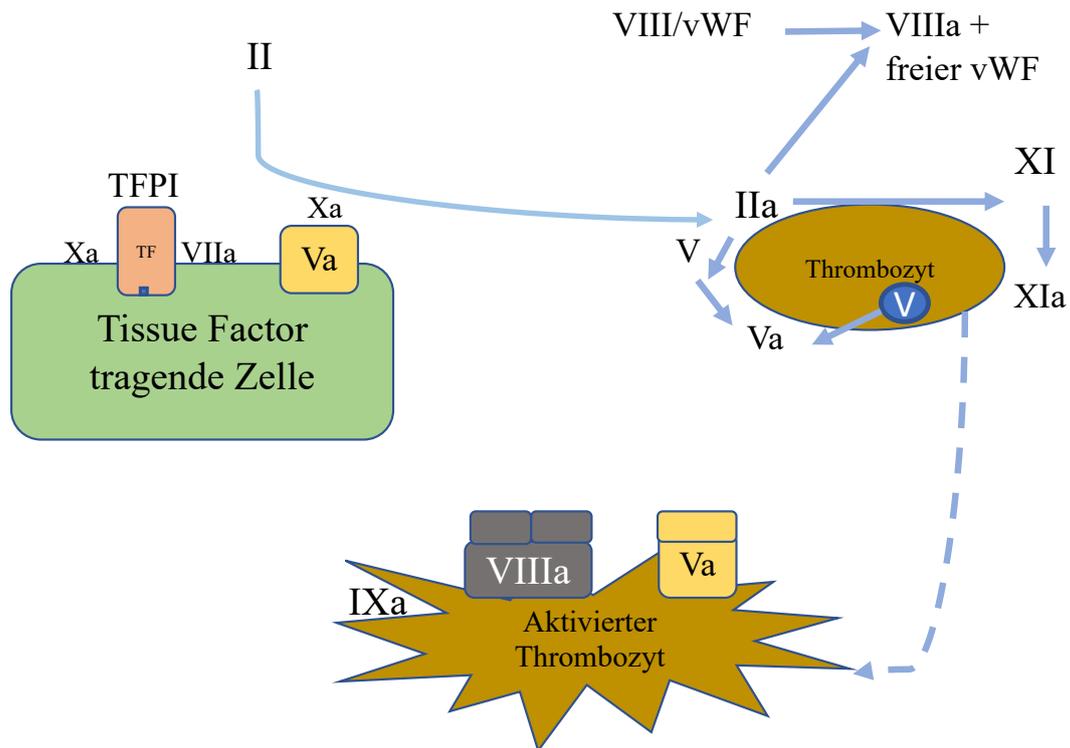


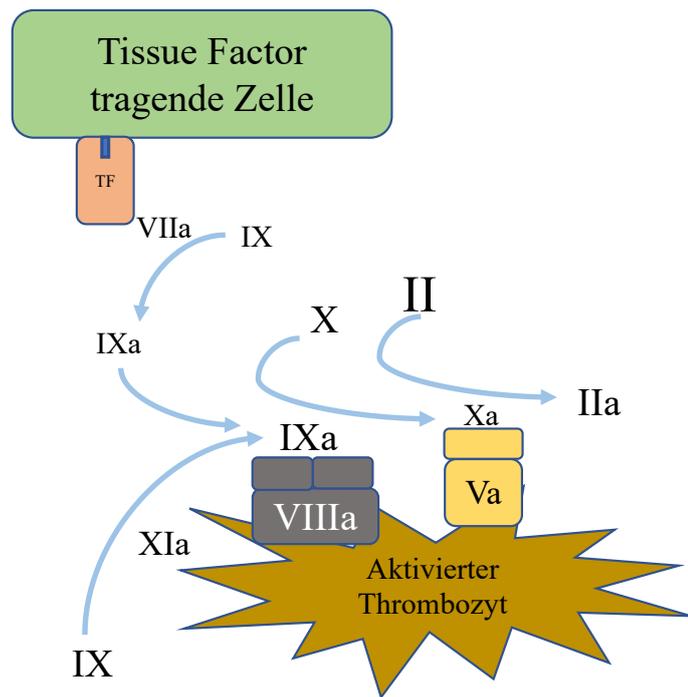
Abbildung 11 Amplifikationsphase  
 modifiziert nach (Hoffman, 2003)

### 1.3.3.3 Propagation

Die Propagation findet auf den Thrombozyten statt. Der in der Initiationsphase aktivierte Faktor IX legt sich an der Thrombozytenoberfläche mit dem FVIIIa zusammen. Es bildet sich der Tenase-Komplex (FVIIIa/FIXa). FXIa sorgt für die Entstehung von weiterem IXa. Der Tenasekomplex bringt einen großen Anteil an FXa auf den Thrombozyten hervor. Dieser geht eine Verknüpfung mit FVa ein, wobei eine große Menge an Thrombin aus Prothrombin entsteht, welches wiederum zu Abspaltung von Fibrin aus Fibrinogen führt. Diese polymerisieren zu Fibrinsträngen. Das zuvor lösliche Fibrin wird durch das Zusammenlagern zu einem unlöslichen Fibrinnetz. (Smith, 2009)

Zusätzlich verleiht die Aktivierung des FXIII dem Gerinnsel Stabilität und Dehnbarkeit. Das Thrombin setzt sich außerdem an das Thrombomodulin (TM), welches sich am Endothel befindet. Dadurch wird der Fibrinolyse-Inhibitor aktiv. (Smith, 2009)

Zum besseren Verständnis der Propagationsphase siehe Abbildung 12.



*Abbildung 12 Propagationsphase  
modifiziert nach (Hoffman, 2003)*

#### 1.3.4 Inaktivierung der Gerinnung und die Fibrinolyse

Damit das Blut nicht durchgehend gerinnt, existieren verschiedene Gerinnungshemmer. Der im letzten Abschnitt genannte TM-Thrombin Komplex aktiviert das Protein C. Das nun aktive Protein C bindet an seinen Kofaktor, dem Protein S. Diese können dann FVa und FVIIIa inhibieren und somit das Fortschreiten der Thrombinbildung beenden. (Smith, 2009)

Das Endothel produziert neben dem TM auch den Humanen Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), welches den FVIIa-TF-Komplex und Xa inhibieren kann (Bajaj et al., 2001). Außerdem bilden sie Prostazykline, welche der Hemmung des Thromboxan dienen (Madlener and Pötzsch, 2010).

Das Antithrombin III (ATIII) inhibiert durch seine Bindung Thrombin, FIXa, Xa, XIa und XIIa. Zusätzlich dient auch das  $\alpha$ 2-Makroglobulin der Inhibierung des Thrombins und wirkt somit einer Thrombose entgegen. (Behrends et al., 2017)

### 1.3.4.1 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse dient der Auflösung des gebildeten Thrombus. Das bedeutsamste Protein zur Spaltung des Thrombus ist das Plasmin. Dieses entsteht aus dem Plasminogen, welches entweder über die Serinprotease tissue-type-Plasminogenaktivator (tPa) oder eine Urokinase aktiviert wird. (Cesarman-Maus and Hajjar, 2005)

Für seinen eigenen Abbau sorgt auch das Fibrin selbst, indem es das Plasminogen und die tPa an sich bindet. Dadurch gibt es zum einen den Ort der Fibrinolyse an und zum anderen verstärkt es seinen eigenen Abbau. Bei der Abspaltung des Fibrins werden Carboxylterminal Lysin-Reste offengelegt. Dadurch werden Lysin-Bindungsstellen frei, welche sowohl bei Plasminogen als auch bei tPa vorhanden sind und können so an das Fibrinogen binden. Auch dieser Mechanismus verstärkt den Abbau. Dies ist die Verknüpfungsstelle der Gerinnung und der Fibrinolyse. (Cesarman-Maus and Hajjar, 2005)

Inhibitoren der Fibrinolyse sind der Plasminogenaktivatoreninhibitor 1 (PAI1), Trombin-aktivierbarer-Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI) und das  $\alpha$ 2-Anti-Plasmin ( $\alpha$ 2-PI) (siehe Abbildung 13) (RIJKEN and LIJNEN, 2009).

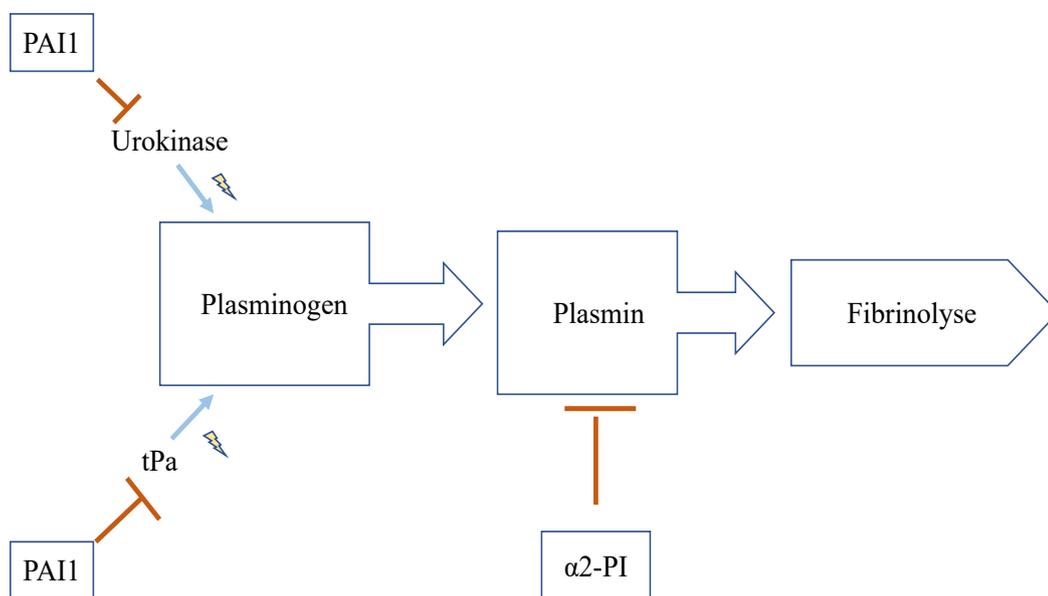


Abbildung 13 Die Aktivierung bzw. Hemmung der Fibrinolyse (vereinfachte Darstellung)

PAI1: Plasminogenaktivatoreninhibitor,  $\alpha$ 2-PI:  $\alpha$ 2-Anti-Plasmin, tPa: tissue-type-Plasminogenaktivator

### 1.3.5 Die Koagulopathie im Rahmen der Leberzirrhose

Die Leber spielt eine wichtige Rolle im Gerinnungssystem. Sie ist der Syntheseort fast aller prokoagulatorischer Gerinnungsfaktoren, ausgenommen der Faktoren III, IV, XI und XII. Außerdem bildet sie neben der Niere und dem Knochenmark einen Großteil des Thrombopoetins für die Thrombozytensynthese. (Behrends et al., 2017)

Hinzukommt ihr Beitrag zur Synthese der gerinnungshemmenden Faktoren Protein C und Protein S. Zum Teil synthetisiert die Leber auch den TFPI und das ATIII (Amitrano et al., 2002). Ausgehend davon ist leicht nachzuvollziehen, warum viele Patienten mit Lebererkrankungen eine Störung des Blutgerinnungssystems erleiden.

Angefangen mit der am häufigsten beobachteten Gerinnungsstörung i. R. der chronischen Lebererkrankung, der Thrombozytopenie, wird eine multifaktorielle Ursache vermutet: Zum einen ist dabei die Synthese des Thrombopoetins beeinträchtigt, wodurch die Thrombozytenbildung gestört ist. Hinzu kommt, dass durch die Splenomegalie, welche im Rahmen der portalen Hypertension entsteht, eine gesteigerte Menge an Thrombozyten aus dem Blutkreislauf eliminiert werden. Außerdem wird vermutet, dass es zur Zerstörung der Thrombozyten, beispielsweise durch erhöhte Scherkräfte und die bakterielle Translokation im Rahmen der Lebererkrankung, kommt. Weitere Gründe für die Thrombozytopenie können aus Abbildung 14 entnommen werden. (Sigal et al., 2016)

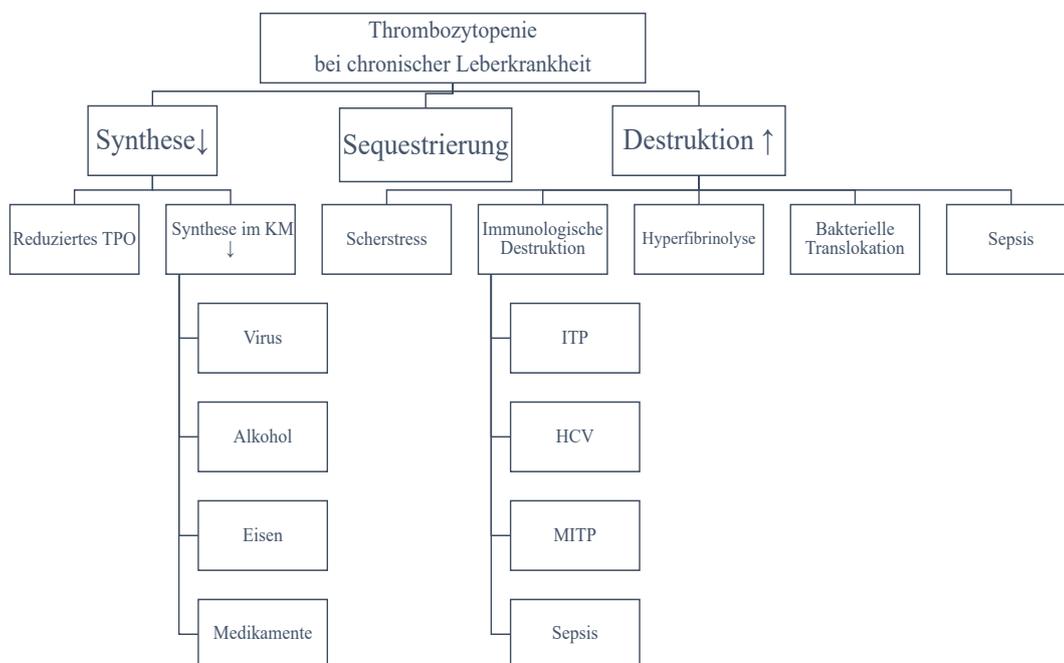


Abbildung 14 Ursachen der Thrombozytopenie i. R. der chronischen Lebererkrankung modifiziert nach (Sigal et al., 2016); TPO: Thrombopoetin, KM: Knochenmark, ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura, HCV: Hepatitis C, MITP: Medikamenten induzierte Thrombozytopenie

Außerdem werden eine erhöhte Konzentration an Stickstoffmonoxid und Prostazyklin im Plasma beschrieben, welche die Thrombozyten hemmen (Caldwell et al., 2006).

Die eingeschränkte primäre Hämostase, ausgelöst durch die Thrombozytopenie, wird aber durch die erhöhte Konzentration an vWF ausgeglichen. Zwar sind diese in ihrer Funktion eingeschränkt, sie schaffen es aber dennoch, für eine stärkere Bindung der Thrombozyten an das subendotheliale BG in der primären Hämostase zu sorgen. Somit schafft es die quantitative Erhöhung des vWF bei chronischer Leberkrankheit den Thrombozytenmangel aufzuwiegen. (Lisman et al., 2006)

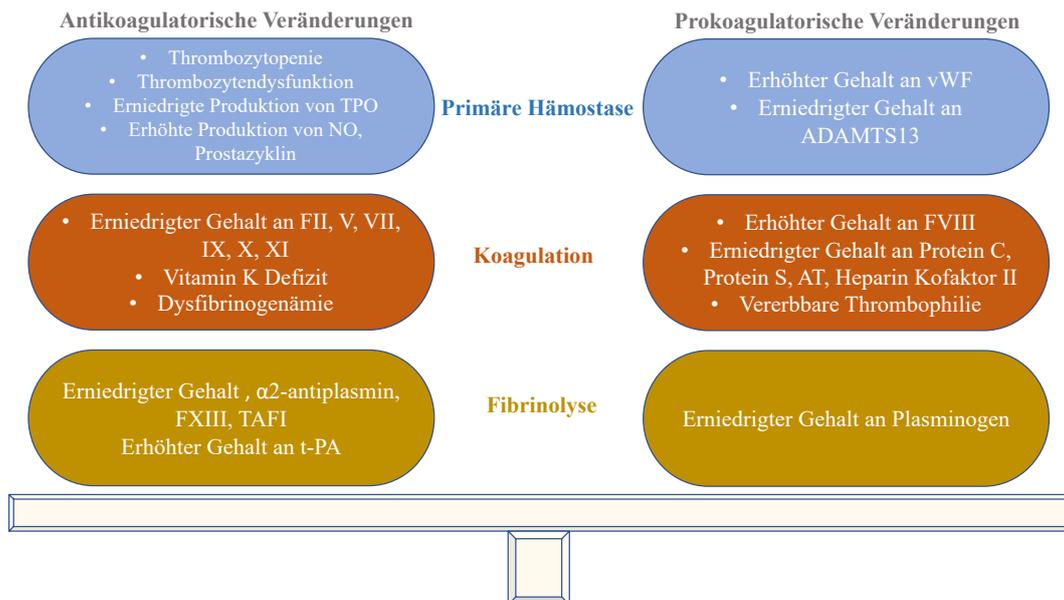
Ferner unterstützt die reduzierte Menge an ADAMTS 13 im Plasma diese Kompensation. Denn ADAMTS 13 ist eine Metallprotease, welche im Normalfall den vWF in seiner Wirkung schwächt. Bei geringerer Menge von ADAMTS 13 bleibt der vWF somit länger aktiv. (Feys et al., 2007)

Auch der Spiegel der meisten prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren ist erniedrigt, ausgenommen des FVIII und - wie schon vorher genannt - des vWF, die in erhöhten Mengen zu finden sind (Tripodi and Mannucci, 2011). Kommt die Leber ihrer Synthesefunktion nicht mehr nach, so kann auch die Bildung und Modifikation der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt sein (Caldwell et al., 2006).

Im fortgeschrittenem Stadium können Fibrinogenwerte ebenfalls erniedrigt sein (Caldwell et al., 2006) und eine Dysfibrinogenämie kann vorliegen (Saner et al., 2013).

Der Effekt auf die Fibrinolyse wird unterschiedlich beschrieben. Demensprechend geht man davon aus, dass die Fibrinolyse durch parallel ablaufende Veränderungen sowohl in Richtung der Hypofibrinolyse mit beispielsweise reduziertem Plasminogenspiegel und der Erhöhung des PAI, als auch in Richtung einer Hyperfibrinolyse mit einer erhöhten Menge an t-PA und einer verminderten Konzentration von PAI und TAFI verändert sein kann und die Fibrinolyse dadurch im Gleichgewicht zu sein scheint (Tripodi and Mannucci, 2011).

Des Weiteren nehmen die Spiegel von ATIII, Protein C und Protein S mit zunehmender Leberinsuffizienz ab (Amitrano et al., 2002).



Hämostase bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung

Abbildung 15 Veränderungen im Blutgerinnungssystem der chronischen Lebererkrankung  
 Modifiziert nach (Tripodi and Mannucci, 2011)

Es wird davon ausgegangen, dass die genannten pro- und antikoagulierenden Komponenten in etwa gleichermaßen beeinträchtigt sind und somit trotz allem ein Gleichgewicht im Gerinnungssystem bei der chronischen Lebererkrankung herrscht. Dieses System ist im Vergleich zum gesunden Menschen jedoch labil und kann schnell entweder in eine Hyper- oder aber auch in eine Hypokoagulabilität wechseln. (Tripodi and Mannucci, 2011)

Eine Übersicht der genannten Veränderungen im Blutgerinnungssystems jener Patienten bietet Abbildung 15.

### 1.3.6 Standard-Labortests zur Gerinnungsdiagnostik

#### 1.3.6.1 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Mit der aPTT werden Störungen des intrinsischen Wegs der Blutgerinnung erfasst. Demnach fließen alle Gerinnungsfaktoren bis auf den FVII in diesen Wert ein. Wichtig ist zu wissen, dass man anhand des aPTT Werts nicht auf einen bestimmten Gerinnungsfaktor schließen kann. Außerdem können sich die gestörten Konzentrationen untereinander ausgleichen und so zu einem unauffälligen aPTT-Wert führen.

Indikationen für diesen Test sind, wie durch Thomas L. *et al.* beispielhaft aufgeführt, folgende:

- Hämophilie A und B (FVIII, FIX), vWF-Mangel
- Verdacht auf FVIII, FIX, FX- Mangel

- Therapieeinstellung bei Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin, Hirudin oder Aprotinin
- Standardlaboruntersuchung bei dem Verdacht auf eine Gerinnungsstörung

Die aPTT wird in Sekunden angegeben. Ist die aPTT verlängert, kann dies auf einen Gerinnungsfaktor-Mangel oder eine Hämophilie hinweisen. Meist müssen diese erst um 30-40% abnehmen, um über die aPTT auffällig zu werden. Weniger sensitiv ist die aPTT bei Fibrinogenmangel und fällt erst bei starken Konzentrationsschwankungen pathologisch aus. Die Verkürzung der aPTT kann auf eine fehlerhafte Abnahme des Blutes hinweisen. Kann diese ausgeschlossen werden, so kann sie für einen erhöhten Spiegel von Gerinnungsfaktoren stehen. Auch kann dies beispielsweise bedingt sein durch eine vorliegende Gravidität, eine Myokardischämie, erhöhte Schilddrüsenwerte oder maligne Erkrankungen. In diesem Test können keine Rückschlüsse auf die Thrombozytenmenge oder deren Funktion gezogen werden. (Thomas L. et al., 2020)

#### 1.3.6.2 Thromboplastinzeit (TPZ), Quick-Test, INR (International Normalized Ratio)

Die Thromboplastinzeit erfasst Störungen des extrinschen Systems und demnach auch der Faktoren II, V, VII, X und Fibrinogen. Daher kann eine erhöhte TPZ bzw. ein erniedrigter Quick-Wert auf einen Vitamin K-Mangel hinweisen, da die Faktoren II, VII und X Vitamin K-abhängige Faktoren sind. Außerdem können pathologische Werte einen Hinweis auf eine Leberfunktionsstörung geben und sind deshalb auch Teil vieler Scoring Modelle. Ferner dient es der Überwachung oraler Antikoagulationstherapien und zur Indikationsstellung und Überwachung bei Plasmapräparaten. Beeinflusst wird sie auch von den neuen Antikoagulantien, welche die TPZ verlängern. Ein Fibrinogenmangel kann hiermit nur eingeschränkt bis gar nicht detektiert werden. (Thomas L. et al., 2020)

Sowohl der aPTT-Test als auch TPZ-Messungen können bei Leberzirrhose-Patienten, trotz des zugrundeliegenden Gleichgewichtes, sehr häufig pathologische Werte annehmen. Tripodi *et al.* behaupten, wie viele andere, dass sie für Patienten mit chronischer Lebererkrankung nicht geeignet sind, um eine Einschränkung des Gerinnungssystems suffizient beurteilen zu können. (Tripodi and Mannucci, 2011)

### 1.3.7 Die Rotationsthrombelastometrie

Die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) gehört zu den viskoelastischen Point-of-care (POC) Testmethoden und ermöglicht eine Echtzeitbewertung der Gerinnung. Im Vergleich zu den Standardlabormethoden können Informationen über die Bildung, ihrer Stabilität bis hin zur letztendlichen Auflösung des Gerinnsels gewonnen werden. Sie analysiert dabei das Zusammenspiel sowohl der pro- als auch der antikoagulatorischen Faktoren, der Thrombozyten und der Erythrozyten durch parallel stattfindende Messungen. (Whiting and DiNardo, 2014)

Einer der wesentlichen Vorteile gegenüber Standardlabormethoden ist ihre zeitliche Überlegenheit. So können die mit der aPTT und TPZ vergleichbaren Werte neben vielen wichtigen zusätzlichen Informationen aus der Rotemanalyse, über den Clotting Time (CT) (=Gerinnungszeit) Wert aus dem In-tem- bzw. Ex-tem-Test innerhalb von 5 Minuten entnommen und auf bestehende Faktorenmängel adäquat reagiert werden. Außerdem kann die ROTEM®-Analyse Thrombozytopenien, Hypofibrinogenämien und Hyperfibrinolyse erkennen und differenzieren. Für das Letztere benötigt es zwar eine längere Analysedauer von mindestens einer halben Stunde, jedoch gibt es keinen vergleichbaren Labortest, der diesen Zustand diagnostizieren kann. (Hartmann et al., 2019)

Blutverluste und der hohe Verbrauch von Blutprodukten sind mit einem schlechteren Outcome und massiven gesundheitsökonomischen Kosten verbunden. Durch die Rotem-Analyse konnten nicht nur in der Transplantationschirurgie, sondern auch in vielen weiteren Disziplinen, wie beispielsweise der Herzchirurgie, große Mengen an Blutprodukten eingespart werden. Durch ihre perioperative Durchführung der ROTEM®-Analyse konnte zielgerichteter transfundiert werden. Eine Senkung von ca. 90 % der Fresh Frozen Plasma (FFP)-Transfusionen und bis zu 62 % bzw. 72 % der Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate konnte mit der Nutzung der ROTEM®-Analyse erreicht werden. (Görlinger et al., 2012)

Auch bei Vorliegen von komplexen Veränderungen im Gleichgewicht des Gerinnungssystems, wie es im Zustand der Leberzirrhose der Fall ist, konnte die Überlegenheit gegenüber Standardlabormethoden in der Reduktion der perioperativen Nutzung von FFP, beispielsweise bei Lebertransplantationen, bewiesen werden, auch wenn dadurch keine Steigerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte. (Wang et al., 2010)

Tatsächlich scheint es auch einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Werten der ROTEM®-Analyse und den Scoringssystemen Child Pugh- und MELD-Score bei stabiler Leberzirrhose zu geben. Der MCF-Wert verhält sich sogar ähnlich zur TPZ und scheint somit ein genauso geeigneter Parameter für die Einschätzung des Leberzirrhosegrades zu sein. (Tripodi et al., 2009)

Bedreli *et al.* zeigten, dass bei Leberzirrhose-Patienten das ROTEM<sup>®</sup>-gesteuerte Gerinnungsmanagement dem sonst verwendeten Algorithmus vor Interventionen ebenfalls überlegen ist. Damit diese Patienten operativen Eingriffen unterzogen werden konnten, verwendete man ursprünglich Standardgerinnungsparameter wie Thrombozytenzahl und die TPZ. Diese korrigierte man auf festgesetzte Werte und führt dann die jeweilige Intervention durch. Bedreli *et al.* zeigten, dass die Nutzung der ROTEM<sup>®</sup>-Ergebnisse für die Substitution von Gerinnungsprodukten diesen überlegen ist. Es konnten dabei keine erhöhte Zahl an Komplikationen beobachtet und gleichzeitig auch finanzielle Einsparungen erzielt werden. In ihrer Studie wies die Rotem-Analyse eine größere Menge an Fibrinogen-Defiziten nach, welche entsprechend gezielt supplementiert wurden, wofür letztlich weniger Gerinnungsfaktoren und Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB) benötigt und somit eingespart wurden. FFP wurde jedoch fast genauso oft verabreicht, wie bei der Substitution anhand der Standardlaborparameter. (Bedreli et al., 2016)

Des Weiteren zeigte eine kürzlich erfasste Studie mit Hilfe der POC-Methode, dass eine Hypokoagulabilität bei ACLF-Patienten vorliegt und dieses mit einer höheren Kurzzeitmortalität verbunden ist. Außerdem wurde die Vermutung aufgestellt, dass die Hypofibrinolyse eine Rolle beim Organversagen bei ACLF-Patienten spielen könnte. (Blasi et al., 2018)

Bei dem Vergleich von TEM-Werten von Patienten mit und ohne Leberzirrhose zeigte sich bei Letzteren in den meisten Fällen eine Hypokoagulabilität in der Rotem-Analyse, während bei 9,5% der Patienten eine Hyperkoagulabilität vorlag. Diese war auch bei einem MELD-Wert von <20 Punkten, HCV- und cholestatisch bedingter Zirrhose zu beobachten. Alle hatten aber gemeinsam, dass sich ihre Werte von gesunden Patienten stark unterschieden haben und nicht im Normbereich der TEM lagen. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass der Patient zu spontanen Blutungen oder Thrombose neigen muss. De Petrie *et al.* fordert hingegen neue Referenzbereiche für Patienten mit Leberzirrhose, um weder eine Über- noch eine Unterkorrektur bei diesen Patienten zu bewirken. (De Pietri et al., 2016b)

Aus den genannten Beispielen wird deutlich, dass die ROTEM<sup>®</sup>-gesteuerte Gerinnungsdiagnostik im Blutungsmanagement und der Planung von Interventionen sowohl bei Leberzirrhosepatienten als auch bei ACLF-Patienten einen hohen Stellenwert eingenommen hat. Im Gegensatz dazu ist ihr prognostischer Vorhersagewert jedoch bislang weniger erforscht.

## 2 FRAGESTELLUNGEN

Standardgerinnungsparameter stellen einen wichtigen Parameter zur Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Leberzirrhosepatienten dar. Dies zeigen viele Outcome-Modelle, in welche die Gerinnungswerte miteinfließen. Standardlaborwerte decken jedoch nur einen Teil der Gerinnung ab. Die Rotationsthrombelastometrie bietet im Gegensatz dazu einen besseren Überblick über das komplexe Gerinnungssystem.

Ihre Überlegenheit gegenüber der Standardgerinnungsparameter konnte bereits im Blutungsmanagement und bei der Vorbereitung von invasiven Verfahren bei Leberzirrhosepatienten in vielen Arbeiten bewiesen werden.

Basierend auf dieser Erkenntnis war es unser Ziel die noch unklare Rolle der Thrombelastometrie in der Vorhersage des Überlebens von ambulanten Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen.

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche an der Universitätsklinik Essen in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie durchgeführt wurde. Während des Untersuchungszeitraums vom August 2018 bis November 2018 wurden 145 Leberzirrhosepatienten unserer Ambulanz in die Studie eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum der Patienten erstreckte sich über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr ab Einschluss in die Studie, somit also von August 2018 bis November 2019.

Bei den eingeschlossenen Patienten erfolgte zu Beginn der Studie eine Standard-Laboruntersuchung, welche zur Routineuntersuchung von Leberzirrhosepatienten gehört. Zusätzlich wurde für unsere Studie ein weiteres Gerinnungsröhrchen von den medizinischen Fachangestellten der Ambulanz abgenommen. Dieses wurde mit Hilfe der Rotationsthrombelastometrie analysiert. Wir beobachteten anschließend die Patienten für mindestens ein Jahr und wählten die folgenden Endpunkte aus:

- Transplantation
- Transplantatfreies Überleben
- Tod

Die transplantierten und verstorbenen Patienten wurden in einer Gruppe zusammengefasst, sodass man diese mit den überlebenden Patienten ohne Transplantation vergleichen konnte.

Während des Beobachtungszeitraums wurden das Eintreffen folgender Ereignisse in die Studie mit aufgenommen:

- Entwicklung einer AD oder eines ACLF
- Ausbildung einer Pfortaderthrombose

In unsere Studie wählten wir die vom CLIF-EASL-Konsortium vorgeschlagene Definition, um die AD und das ACLF zu diagnostizieren.

Für die Detektion der Pfortaderthrombose untersuchten wir die ambulanten Patienten in sechs Monatsabständen mit Hilfe der Duplexsonographie. Lagen zeitnahe CT- oder MRT-Untersuchungen der Leber vor, so wurde auf die sonographische Untersuchung verzichtet.

Die Patientendaten wurden anonymisiert und retrospektiv ausgewertet, daher konnte auf die Einwilligungen der Patienten verzichtet werden.

Die Studie wurde unter der Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki und den nationalen Vorschriften für die Durchführung von klinischen Studien durchgeführt. Ferner wurde diese Arbeit von der Ethik-Kommission der Universität Duisburg-Essen bewilligt (Aktenzeichen 15 6648 BO).

## Auswahl des Patientenkollektivs

### 3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten ab dem 18. Lebensjahr, die sich zwischen dem 06.08.2018 und dem 19.11.2018 in unserer Ambulanz im Universitätsklinikum Essen für nicht-transplantierte Leberzirrhosepatienten routinemäßig vorstellten. Hierbei war die Listung zur Lebertransplantation keine Voraussetzung. Die Diagnose der Leberzirrhose wurde entweder anhand ihrer Histopathologie oder durch die Kombination von klinischen, laborchemischen oder bildgebenden Befunden wie dem Ultraschall oder der TE gestellt. Das somit entstandene Patientenkollektiv umfasste insgesamt 145 Patienten.

### 3.1.2 Ausschlusskriterien

Gründe für den Ausschluss waren das Alter unter dem 18. Lebensjahr, das Vorliegen einer Schwangerschaft oder das Befinden innerhalb der Stillzeit. Außerdem wurden Patienten nicht eingeschlossen, wenn sie mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert waren, antikoaguliert wurden oder ein HCC jenseits der Mailand- Kriterien vorlag.

## 3.2 Datenerhebung

### 3.2.1 Stammdaten

Bei jedem Patienten wurden zu Beginn der Studie folgende Daten aus dem Archiv des Krankenhausinformationssystems *Medico* ermittelt:

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- Ätiologie der Leberzirrhose
- Vorliegen eines Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Vorhandensein oder Fehlen von
  - einer Pfortaderthrombose
  - Aszites
  - Episoden mit HE

### 3.2.2 Labor

Die Arbeit analysierte folgende Laborwerte:

- Leukozyten (pro nL)
- Hämoglobin (g/dl)
- Thrombozyten (pro nL)
- Natrium (mmol/L)
- Kalium (mmol/L)
- Calcium (mmol/L)
- Kreatinin (mg/dL)
- 25-OH-Vitamin D (ng/mL)
- Bilirubin (mg/dL)
- AST (U/L)
- ALT (U/L)
- $\gamma$ GT (U/L)
- AP (U/L)
- Albumin (g/dL)
- CRP (mg/dL)
- INR

- aPTT (s)
- Fibrinogen (mg/dL)
- Antithrombin III (%)
- Protein C (%)
- Protein S (%)

Die Labortests wurden zum Zeitpunkt der Studienaufnahme des Patienten erfasst und im Zentrallabor des Universitätsklinikums Essen (*Universitätsklinikum Essen Zentrallabor, ® Hufelandstr. 55, D-45147, Essen, Deutschland*) durchgeführt.

#### 3.2.2.1 Messung der Werte Thromboplastinzeit, INR, aPTT

Auf die genaue technische Ermittlung der Thromboplastinzeit bzw. des INR-Wertes und der aPTT wird in diesem Kapitel noch einmal genauer eingegangen, da sie wichtig für das genauere Verständnis der vorliegenden Arbeit sind.

##### 3.2.2.1.1 Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick

Technisch wird dabei die Zeit ab der Zugabe von Thromboplastin und Calcium ins Citratplasma bis zum Einsetzen der Fibrinbildung gemessen. Das Thromboplastin wird aus Kaninchenhirn oder menschlicher Plazenta gewonnen und beinhaltet den Tissue factor und Phospholipide. Diese Messung wird bei 37 °C durchgeführt und die Gerinnungszeit bzw. die Thromboplastinzeit in Sekunden angegeben. (Luppa and Steimer, 2019)

Die ermittelte Dauer wird meistens nach Quick in Prozent der Norm angegeben. Dabei wird die TPZ mit den Gerinnungszeiten von unterschiedlich verdünntem Normplasma verglichen. Diesen sind je nach ihrer Verdünnung Prozentwerte zugeordnet. (Thomas L. et al., 2020) Beispielsweise bedeutet ein Wert von 25 %, dass das exogene System nur über  $\frac{1}{4}$  der Aktivität vom Normplasma verfügt (Siems et al., 2009). Dies ist dann der Quick-Wert bzw. die Thromboplastinzeit nach Quick. Es gilt ein Normbereich zwischen 80 % und 130 %. (Thomas L. et al., 2020)

##### 3.2.2.1.2 International Normalized Ratio (INR)

Der Quick-Wert hängt von dem verwendeten Quick-Reagenz des Labors ab. Da es viele unterschiedliche Reagenzien auf dem Markt gibt und diese nicht miteinander verglichen

werden können, wurde eine Standardisierung des Tests, der INR (International Normalized Ratio), eingeführt. Dieser Wert dient eigentlich dem standardisierten Monitoring der Antikoagulationstherapie mit Vitamin K-Antagonisten. Hierbei wird folgende Formel verwendet: (Dietz, 1999)

$$INR = \left[ \frac{\text{Gerinnungszeit des Patienten in Sekunden}}{\text{Gerinnungszeit einer gesunden Kontrolle in Sekunden}} \right] ISI$$

Der ISI (International Sensitivity Index)-Wert ist ein Korrekturfaktor, die jedem Quick-Reagenz zugeordnet wird, um sie mit anderen Quick-Werten zu vergleichen. Für den INR gilt ein Normbereich von 1,0. (Dietz, 1999)

#### 3.2.2.1.3 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Um die aPTT zu bestimmen, wird ein aPTT-Reagenz benötigt. Dieses enthält partielles Thromboplastin, welches die Thrombozyten bei der Messung ersetzt. Außerdem beinhaltet es Kontaktaktivatoren (mikronisierte Kieselsäure, Kaolin, Elagsäure). Zusammen bilden sie aktiviertes partielles Thromboplastin. Dieses wird der Blutprobe hinzugegeben und Calcium hinzugefügt. Die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels wird gemessen und in Sekunden angegeben. (Thomas L. et al., 2020)

Der Referenzbereich unseres Labors liegt bei 24,4 – 32,4 Sekunden (Zentrallabor Universitätsklinikum Essen, 2020).

### 3.2.3 Rotem

#### 3.2.3.1 Geräte & Software

Das System der Rotationsthrombelastographie (ROTEM®) basiert auf der von Professor Hartert 1948 in Heidelberg entwickelten Thrombelastographie (TEG). In der vorliegenden Studie wurde das ROTEM® delta-Thromboelastometrie-System der Firma Tem Innovations verwendet. Das Gerät verfügt über ein integriertes Computersystem mit vier Messstationen, welche parallel die Gerinnung einer oder verschiedener Blutproben analysieren können. Außerdem lässt sich das Gerät bzw. die angeschlossene Pipette einfach über ein automatisiertes Pipettierprogramm durch die verschiedenen Schritte der Tests führen und setzt somit keine Laborkenntnisse voraus. (Calatzis et al., 2011)

Das in dieser Studie genutzte Gerät wird in Abbildung 16 gezeigt.

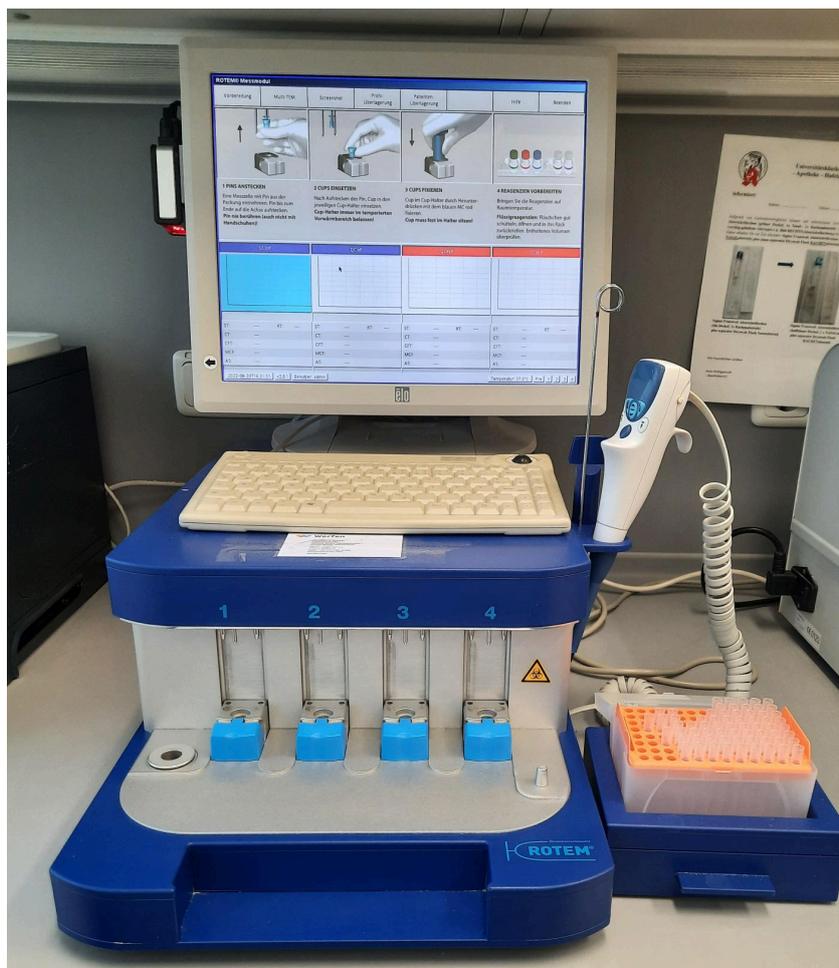


Abbildung 16 ROTEM® delta

Das Gerät mit seinen vier Messstationen und seinem automatisierten Pipettierprogramm dient der Gerinnungsanalyse und basiert auf der Entwicklung der Thrombelastometrie.

## 3.2.3.2 Funktionsweise

Die Gerinnselfestigkeit wird mit Hilfe eines Stempels, welcher in die Küvette eingetaucht wird, gemessen. Dies ist durch die Drehbewegung des Stempels innerhalb der Küvette möglich. Die Drehbewegung um  $4,75^\circ$  wird durch die Befestigung des Stempels an einer Feder ermöglicht (siehe Abbildung 17). Zu Beginn ist das zu untersuchende Blut flüssig und der Stempel kann sich deshalb ungehindert drehen. Mit zunehmender Gerinnung erkennt das Gerät die zunehmende Hemmung der Drehbewegung und somit die ansteigende Gerinnselfestigkeit. Desto fester also das Gerinnsel wird, desto weniger bis gar nicht kann sich der Stempel am Ende bewegen. Das integrierte Softwaresystem visualisiert das Detektierte während der Messung anhand eines sogenannten TEMogramms und berechnet die zugehörigen Messwerte. (Calatzis et al., 2011)

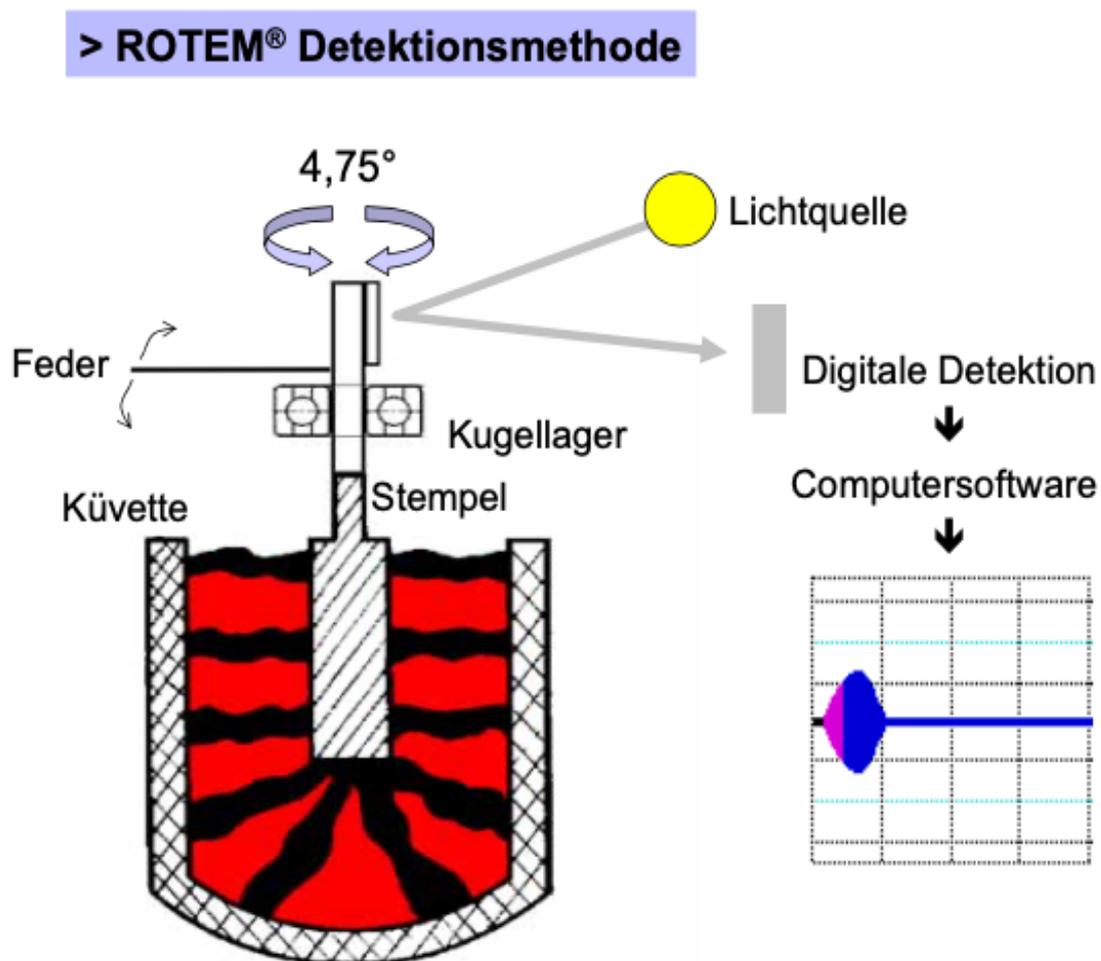


Abbildung 17 Schematische Darstellung des Messprinzips der ROTEM  
(Calatzis et al., 2011)

### 3.2.3.3 Material, Vorbereitung und Durchführung der Analyse

#### 3.2.3.3.1 Material

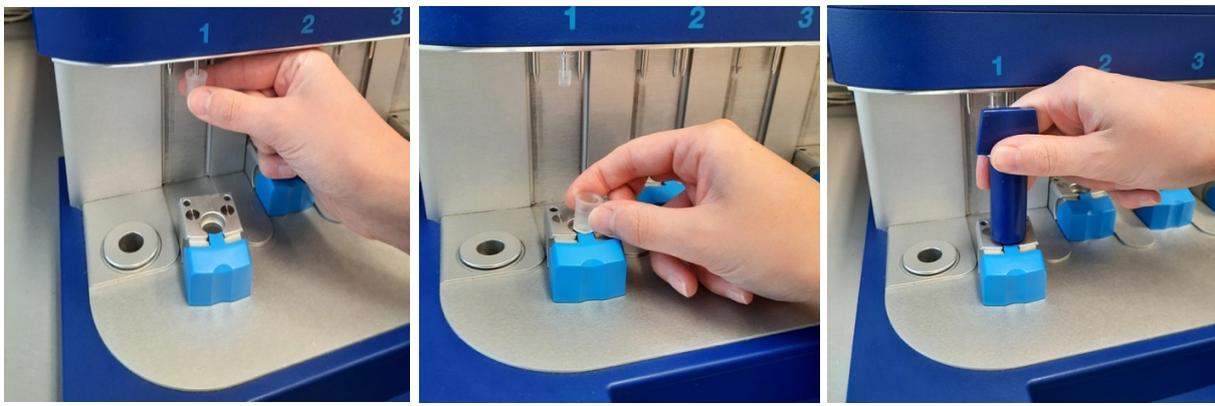
Für die Analyse haben wir Blutproben aus 5,4 ml Coagulation SARSTEDT® Monovetten verwendet. Die Blutentnahme führten wir unter sterilen Bedingungen mit 21G oder 23G Safety-Multifly-Kanülen von der Firma Vasofix® Safety durch. Dabei wurden immer 2 ml Blut vor der Probenentnahme verworfen. Um einer Hämolyse und einer vorzeitigen Aktivierung der Gerinnung entgegenzuwirken, wurde eine starke Aspiration und ein langes Stauen der Vene vermieden. Wie vom Hersteller empfohlen, wurde darauf geachtet, die Messung innerhalb von vier Stunden durchzuführen, die Probe nicht zu schütteln oder sie zu rollen. Auch wurde sie keinen kalten Temperaturen ausgesetzt. Vor der Durchführung der Analyse wurden die Blutproben in der Vorwärmstation des ROTEM® Geräts erwärmt (außer die Messung erfolgte direkt nach der Abnahme).

Zusätzlich zur Blutprobe wurden folgende Materialien für jeweils eine Messung benötigt:

- Einmalpipetten (TripTray eLine)
- 4 Stempel und Küvetten (cup&pin pro)
- Rotem-Reagenzien
  - Star-tem®
    - Inhalt: 0,2 mol/l CaCl<sub>2</sub> in HEPES Puffersubstanz pH 7,4 0,1 % Natriumazid
  - Ex-tem®
    - Inhalt: Rekombinantes Gewebethromboplastin und Phospholipide, Heparin-Inhibitor, Konservierungsmittel und Puffersubstanz
  - In-tem®
    - Inhalt: Partielles Thromboplastin-Phospholipid aus Kaninchenhirn (Chloroform-Extrakt) Ellagsäure, Puffersubstanz, Konservierungsmittel
  - Fib-tem®
    - Inhalt: Cytochalasin D / DMSO Lösung 0,2 mol/l CaCl<sub>2</sub> in HEPES Puffersubstanz pH 7,4, Konservierungsmittel

### 3.2.3.3.2 Vorbereitung und Durchführung

Für unsere Studie wählten wir zu Beginn die Ex-tem<sup>®</sup>-, In-tem<sup>®</sup>- und die Fib-tem<sup>®</sup>-Analyse am Bildschirm an. Die Küvette (cup) mit dem Stempel (pin) wurde auf jeweils eine Achse der Messkanäle bis zum Anschlag geschoben. Dadurch rastet der Stempel in der Achse und die Küvette wurde vom Stempel entfernt und in dem Küvettenhalter platziert. Anschließend wurde die Küvette mit Hilfe des MC-Rod in dem Küvettenhalter fixiert. Diese Schritte wurden für jeweils drei der vier Kanäle des Gerätes vor jeder Analyse durchgeführt. Bei den verwendeten Materialien handelte es sich um Einmalprodukte des Herstellers.



*Abbildung 18 Vorbereitung der Messkanäle*

*Erklärung von links nach rechts: Bild 1: Anbringen des Pins an die Achse (dabei am Cup festhalten), Bild 2: Cup in den Cup-Halter ablegen Bild 3: Den Cup mit blauem MC rod in den Cup-Halter drücken. (Nachgestellt aus der Anweisung am Bildschirm des ROTEM<sup>®</sup>-Geräts)*

Die für die Analyse benötigten Reagenzien wurden im Kühlschrank bei 2° bis 8°C gelagert. Vor der Nutzung wurden sie für mindestens 15 Minuten auf Raumtemperatur gebracht und dann benutzt. Nach ausreichendem Schwenken der Reagenzien konnten sie für die Analyse genutzt werden. Auch die Blutprobe wurde erst nach vorsichtigem Mischen verwendet.

Während der Messung wurde die Temperatur der Messstationen und der Probe konstant auf 37° C gehalten.

Nach Eingabe der anonymisierten Patientendaten starteten wir die Messungen. Die einzelnen Pipettierschritte wurden am Bildschirm angezeigt. Das Pipettierprogramm ermöglichte so ein standardisiertes Mischverfahren von Blutprobe und Reagenzien.

Die Rotem-Analysen wurden stets von derselben Person unter gleichbleibenden Bedingungen durchgeführt.

### 3.2.3.4 Die ROTEM®-Tests

#### 3.2.3.4.1 Ex-tem

Bei der Ex-tem Analyse erfolgt die Gerinnungsaktivierung über das Gewebethromboplastin und gibt somit Informationen über das extrinsische System an. Dafür werden 20 µl star-tem®- und 20 µl des ex-tem®-Reagenzes in die Messküvette gegeben. Anschließend werden 300 µl Citratblut hinzu pipettiert. Mit Hilfe des Tests kann eine Aussage über die Faktoren des extrinsischen Systems, der gemeinsamen Endstrecke, das Fibrin, die Thrombozyten, die Fibrinolyse und indirekt über den FXIII getroffen werden. Allerdings kann die Ex-tem-Messung einen geringen Faktorenmangel und Defekte der Primären Hämostase nicht erkennen. Außerdem können ihre Werte bei erhöhtem INR im Referenzbereich liegen und bei starker Heparinisierung des Patienten pathologische Werte annehmen. (Tem Innovations, 2016)

#### 3.2.3.4.2 In-tem

Hierbei wird die Gerinnung über die Kontaktphase aktiviert und es können somit Informationen über das Intrinsische System gewonnen werden. Zunächst werden 20 µl star-tem®- und 20 µl des in-tem®-Reagenzes in die Messküvette gegeben. Anschließend werden 300 µl Citratblut hinzu pipettiert. Mit Hilfe des Tests kann eine Aussage über die Faktoren des intrinsischen Wegs, der gemeinsamen Endstrecke, über die Thrombozyten, das Fibrin, die Fibrinolyse, über Gerinnungsinhibitoren wie z. B. Heparin und indirekt über den FXIII getroffen werden. Auch lassen sich bei dieser Messung milde Faktorenmängel und Defekte der Primären Hämostase nicht adäquat nachweisen. (Tem Innovations, 2016)

#### 3.2.3.4.3 Fib-tem

Bei der Fib-tem Analyse werden zuerst 20 µl r ex-tem® zur Aktivierung der Gerinnung in die Küvette gegeben. Durch die Zugabe von 20 µl des fib-tem®-Reagenzes werden die Thrombozyten inhibiert. Anschließend werden 300 µl Citratblut hinzu pipettiert. Das somit entstandene Gerinnsel ermöglicht die isolierte Betrachtung der Fibrinmenge, -bildung und -polymerisation. Vergleicht man die Werte mit der Ex-tem Messung kann eine indirekte Information über die Thrombozyten gewonnen werden. Hohe Heparinspiegel beeinflussen die Messung in der Regel nicht. (Tem Innovations, 2016)

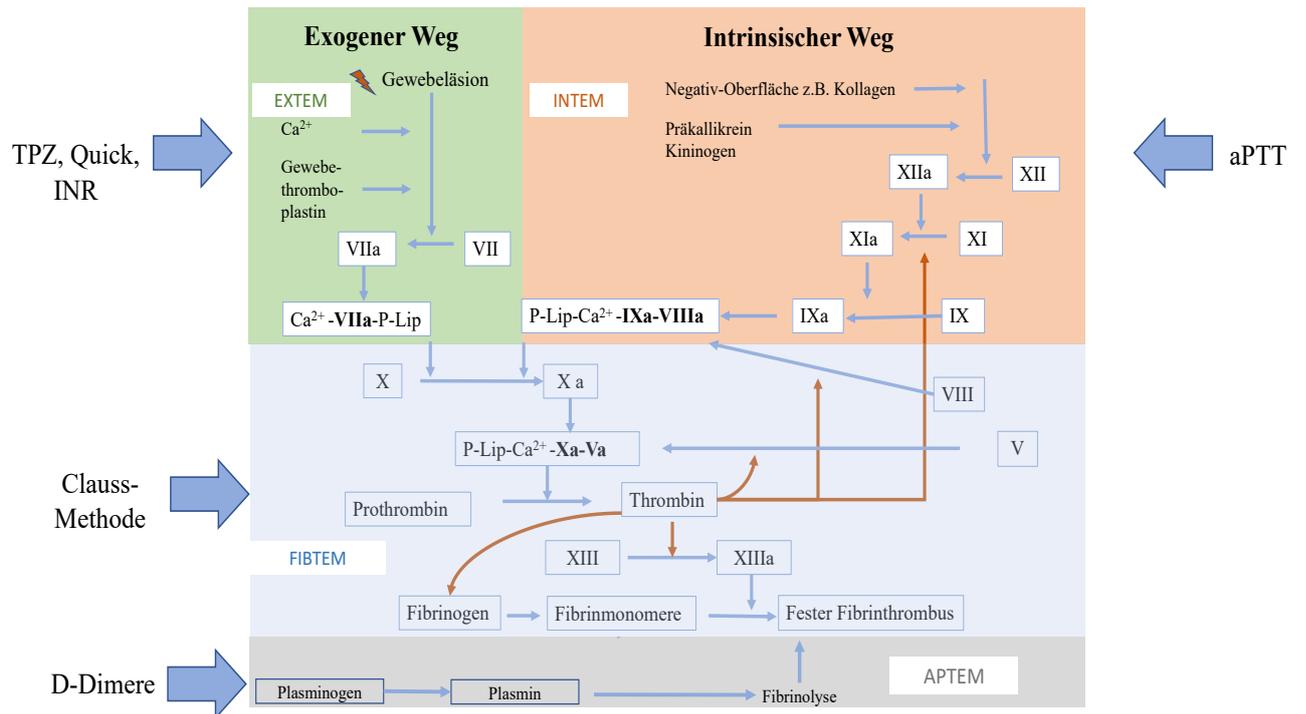


Abbildung 19 ROTEM Analyse (Mitte) im Vergleich zu vielen verschiedene Labortests (von ROTEM Material nachgestellt)

### 3.2.3.5 TEMogramm

Das TEMogramm ist der in Abbildung 21 dargestellte Graph, der bei der Messung für jeden Test separat entsteht. Dieser wird in Echtzeit links oben auf dem Bildschirm erstellt. Aus dieser Reaktionskurve werden verschiedene Parameter errechnet und numerisch rechts daneben angezeigt. Sind die Werte mit einem Asterisk (\*) gekennzeichnet, handelt es sich noch nicht um die endgültigen Ergebnisse. Solange das Blut flüssig ist und der Stempel in seiner Rotation ungehindert bleibt, beträgt die graphische Amplitude 0 mm. Dies zeigt somit an, dass in dieser Zeit keine Gerinnung stattfindet. Sobald der Stempel eine Bewegungseinschränkung detektiert und somit eine Gerinnelbildung stattfindet, wird dies anhand der Zunahme der Amplitude dargestellt. Ist der Stempel vollständig in seiner Bewegung gehemmt, ist die absolute Festigkeit erreicht. In diesem Fall kann die Diagramm-Amplitude einen maximalen Wert von 100 mm annehmen. (Tem Innovations, 2016)

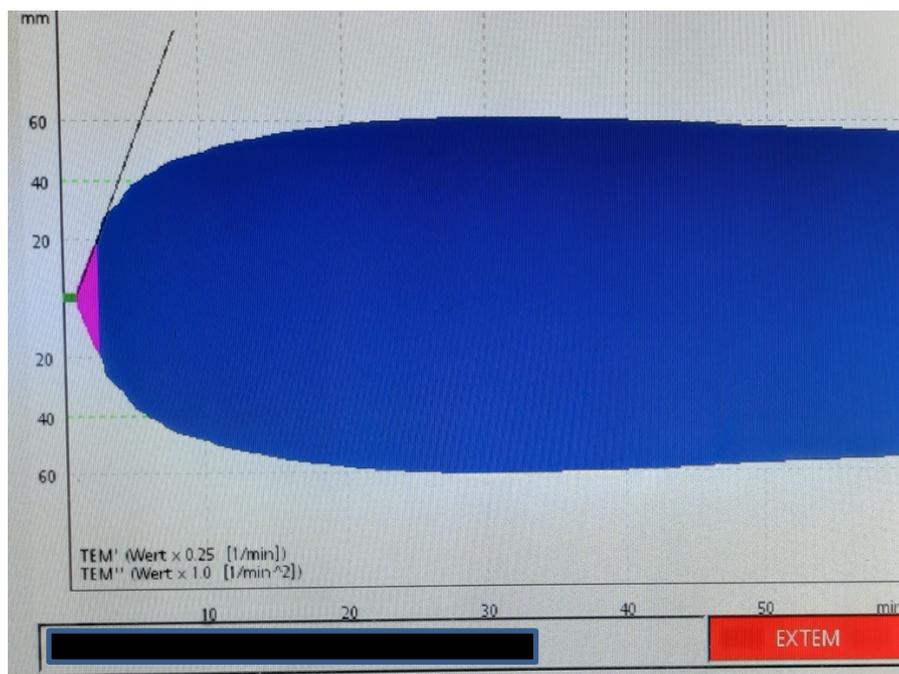


Abbildung 20 TEMogramm

Beispiel einer Reaktionskurve des ROTEM delta Geräts aus eigener Sammlung

### 3.2.3.6 Die Parameter

Bei der Ex-tem- und der In-tem-Analyse analysierten wir die Parameter CT, CFT, den Alpha-Winkel und die MCF. In der Fib-tem Analyse wurde die MCF beurteilt.

Für die Analyse der Gerinnselyse bewerteten wir neben der maximalen Lyse, die Lyse nach 30 (Ly 30) und 60 (Ly 60) Minuten.

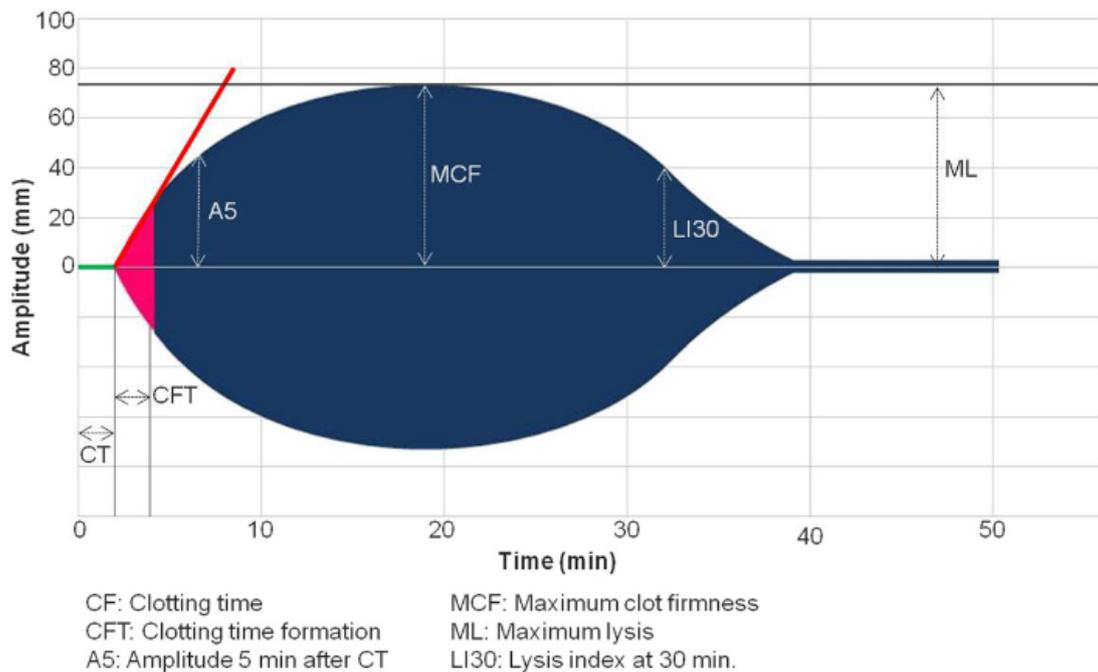


Abbildung 21 Nachstellung eines TEMogramms markiert mit den wichtigsten Parametern (Cruz et al., 2017)

#### 3.2.3.6.1 CT

Die CT (Clotting Time=Gerinnungszeit) gibt die Zeit vom Beginn der Messung bis zum Einsetzen der Gerinnung, welche als 2 mm messende Amplitude definiert ist und somit die Geschwindigkeit der Fibrinbildung, an und wird in Sekunden angegeben. (Tem Innovations, 2016) Haupteinflussfaktoren für die Gerinnungszeit sind die Gerinnungsaktivierung, die Thrombinbildung und der Beginn der Gerinnselpolymerisation (Calatzis et al., 2011). Vergleichbar ist der Wert mit der Gerinnungszeit traditioneller Laborparameter (Tem Innovations, 2016).

#### 3.2.3.6.2 CFT

Die CFT (Clot Formation Time= Gerinnselbildungszeit) gibt die Dauer vom Beginn der Gerinnung (ab 2 mm Amplitude) bis zum Erreichen einer 20 mm Amplitude an. Hierbei wird die Kinetik der Gerinnselbildung beschrieben. Dazu gehört die Fibrinpolymerisation und die Verfestigung des Gerinnsels durch Thrombozyten und Faktor XIII. Auch sie wird in Sekunden angegeben. (Calatzis et al., 2011) (Tem Innovations, 2016)

#### 3.2.3.6.3 Alpha-Winkel( $\alpha$ )

Unter dem Alpha-Winkel versteht man den Winkel zwischen der Mittellinie und der Tangente, welche am Gerinnungsdiagramm durch den 2 mm-Punkt zieht. Auch sie ist ein Maß für die Kinetik der Entstehung des Gerinnsels. Der Alpha-Winkel wird in Grad angegeben. (Tem Innovations, 2016)

#### 3.2.3.6.4 MCF

Die Messung der MCF (Maximum Clot Firmness=Maximale Gerinnselhaftigkeit) erfolgt in mm und beschreibt die Gerinnselhaftigkeit. Sie wird am höchsten Punkt der Amplitude abgelesen. Die MCF kann höchstens einen Wert von 100 mm annehmen, was einer vollständigen Hemmung der Stempelrotation entspricht. Sie hängt von der zunehmenden Stabilität des polymerisierten Fibrins, von den Thrombozyten, dem Status der Fibrinolyse und vom FXIII ab. (Tem Innovations, 2016)

#### 3.2.3.6.5 Lyse Index bei 30 Minuten (L130) und 60 Minuten (L160)

Nach Erreichen der Maximalamplitude beginnt die Fibrinolyse und das Gerinnsel wird zunehmend aufgelöst. L130 gibt den Zustand dieser nach 30 Minuten und L160 nach 60 Minuten an. Dabei wird der verbliebene prozentuale Anteil des MCFs 30 Minuten bzw. 60 Minuten nach Erreichen von der CT angegeben. (Tem Innovations, 2016)

#### 3.2.3.6.6 Maximale Lyse (ML)

Die ML gibt an wie viel Prozent der maximal Gerinnselhaftigkeit (MCF) durch die Fibrinolyse aufgelöst wurde (Tem Innovations, 2016).

*Tabelle 5 Referenzwerte für die ROTEM®-Tests*

<b>Parameter</b>	<b>Erwartungswerte</b>
<b>Ex-tem</b>	
CT (s)	38 – 79
CFT (s)	34 – 159
MCF (s)	50 – 72
Alpha Angle (°)	63 – 83
<b>In-tem</b>	
CT (s)	100 – 240
CFT (s)	30 – 110
MCF (s)	50 – 72
Alpha Angle (°)	70 – 83
<b>Fib-tem</b>	
MCF (s)	9 – 25
<b>Clot lysis</b>	
Ly30	
Ly60	
ML (%)	<15

---

*(Lang et al., 2005)*

### 3.3 Statistische Auswertung

Alle erhobenen numerischen Daten werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Die nominalen Daten wurden als absolute Zahlen und als Prozentsätze aufgeführt. Der Zusammenhang zwischen transplantatfreiem Überleben und der gemessenen Labor- und Rotationsthrombelastometriewerte wurde mittels logistischer Regressionsmodelle analysiert. Bei Werten, die in der univariaten Analysen einen signifikanten Einfluss zeigten, wurden multivariate Analysen durchgeführt. Die multivariaten Analysen wurden dabei unter Verwendung der Rückwärtsselektion durchgeführt. Lag ein p-Wert  $< 0,15$  vor, so wurde dieser aus dem Modell entfernt. Ein P-Wert  $< 0,05$  galt als statistisch signifikant.

Die Überlebenskurve wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Die Signifikanz beurteilten wir mit dem Cox-Regressionsmodell.

## 4 ERGEBNISSE

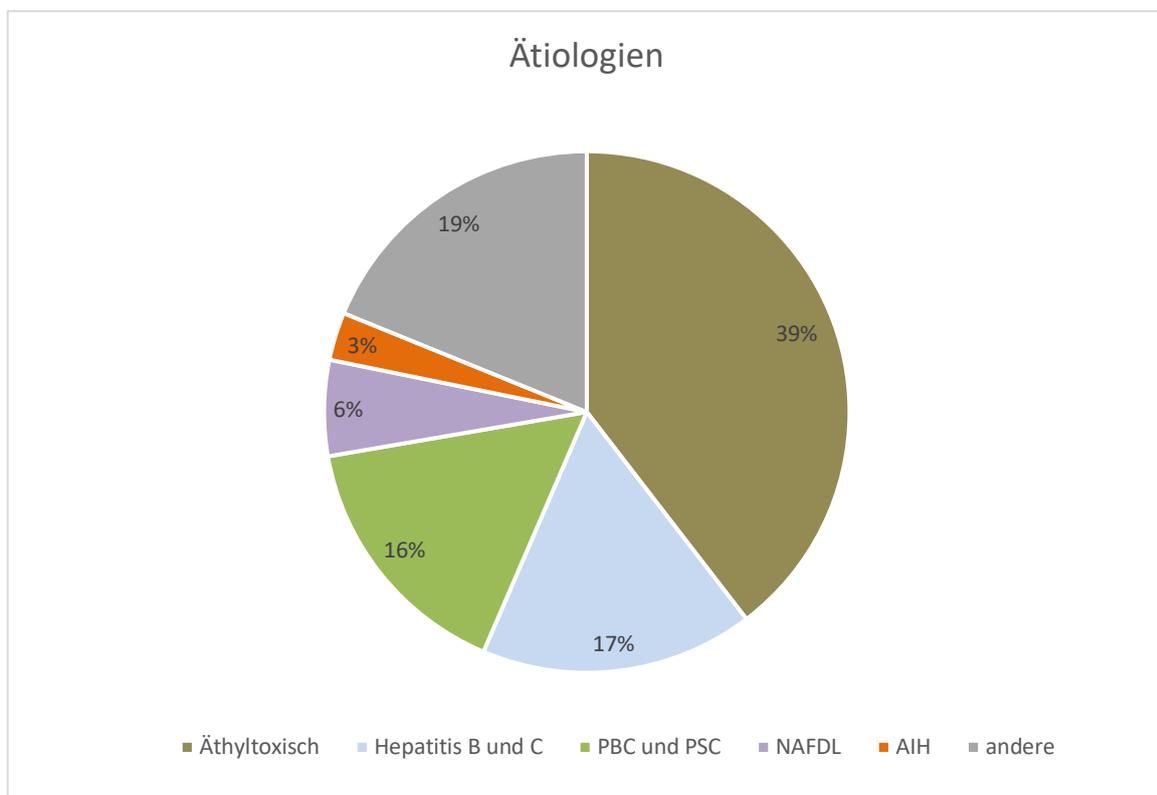
### 4.1 Analyse der Baseline-Parameter

#### 4.1.1 Patientencharakteristika

Unsere Studie umfasste 145 Patienten mit Leberzirrhose, welche sich in der Ambulanz der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Essen zwischen August 2018 und November 2018 vorgestellt haben.

Die Patienten waren zwischen 20 und 69 Jahre alt. Somit betrug das mittlere Patientenalter 53 Jahre. Von den 145 Patienten waren 38 % Frauen. Der mittlere Bodymassindex (BMI) betrug 26 kg/m<sup>2</sup> (range: 16-39 kg/m<sup>2</sup>).

Die häufigste Ätiologie für die Entwicklung der Leberzirrhose war mit einem Anteil von 40 % die äthyltoxische Leberzirrhose. Gefolgt in absteigender Reihenfolge von den Ätiologien chronische Hepatitis B und C Virus Infektion (17 %), primär biliäre Cholangitis/primär sklerosierende Cholangitis (16 %), nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (6 %) und Autoimmunhepatitis (3 %).



*Abbildung 22 Verteilung der Ätiologien der Leberzirrhosepatienten*

*PBC: Primär biliäre Cholangitis, PSC: Primär sklerosierende Cholangitis, NAFDL: Nicht alkoholische Fettlebererkrankung, AIH: Autoimmunhepatitis*

Außerdem erörterten wir das Vorhandensein von Aszites und der HE. Insgesamt hatten 59 % unserer Patienten Aszites und 29 % eine HE.

Im Verlauf bildeten 10 % der Patienten eine Pfortaderthrombose aus. Detailliertere Angaben über die demographischen und klinischen Merkmale sind in Tabelle 6 zu finden.

Tabelle 6 Demographische und klinische Daten der Patienten

<b>Klinische und laborchemische Daten des untersuchten Kollektivs</b>	<b>erhobene/gemessene Werte</b>	<b>Referenzwerte</b>	
Alter in Jahren (Alterspanne)	53 (20-69)	-	
Geschlecht weiblich, n=55 (%)	38	-	
Geschlecht männlich, n=90 (%)	62	-	
BMI kg/m <sup>2</sup> (BMI Spanne)	26 (16-39)	18,5 - 24,9	
Diabetes, n=109 (%)	76	-	
Nikotinabusus, n=92 (%)	65	-	
Leukozyten (pro nL)	5,9 ± 3,1	3,6 – 9,2	
Hämoglobin (g/dl)	11,9 ± 2,0	10,9 – 15,5	
Thrombozyten (pro nL)	138 ± 97,3	180 - 380	
Kalium (mmol/L)	4,2 ± 0,5	3,5 – 5,1	
Calcium (mmol/L)	2,2 ± 0,2	2,08 – 2,65	
Kreatinin (mg/dL)	1,1 ± 0,6	W: 0,6 – 1,1	M: 0,9 – 1,3
25-OH-Vitamin D (ng/mL)	17 ± 11	9,7 – 39,6	
Bilirubin (mg/dL)	2,1 ± 1,9	0,3 – 1,2	
AST (U/L)	61 ± 92	W: <35	M: <50
ALT (U/L)	53 ± 113	W: <35	M: <50
GGT (U/L)	161 ± 219	W: <35	M: < 55
AP (U/L)	182 ± 146	W: 25 -100	M: 25 - 124
Albumin (g/dL)	3,7 ± 0,7	3,4 – 4,8	
CRP (mg/dL)	1,3 ± 2,0	<0,5	
INR	1,2 ± 0,2	0,85-1,15	
aPTT (Sekunden)	30,0 ± 4,2	24,4 – 32,4	
Fibrinogen (mg/dL)	262,7 ± 93,6	188 - 384	
Antithrombin III (%)	74 ± 26,8	81 - 120	
Protein C (%)	64,9 ± 29,1	70 - 140	
Protein S (%)	82,0 ± 23,9	W: 60,1 – 113,6	M: 67,5 – 139,0

*BMI: Body Mass Index, AST: Aspartat-Aminotransferase, ALT: Alanin-Aminotransferase, CRP: C-reaktives Protein, INR: International Normalized Ratio, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit*  
*Referenzwerte entnommen aus (Zentrallabor Universitätsklinikum Essen, 2020)*

#### 4.1.2 Vergleich der Patientengruppen transplantatfreies Überleben und der Gruppe Tod oder Transplantation

Unsere Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe umfasste die verstorbenen und transplantierten Patienten, während die restlichen Patienten, welche ohne Transplantation überlebten, die zweite Gruppe bildeten. Wir wählten diese Einteilung, um den Einfluss verschiedener Parameter auf das transplantatfreie Überleben zu vergleichen.

Insgesamt überlebten 118 Patienten, während 27 entweder transplantiert wurden oder im Laufe des Beobachtungszeitraums der Studie verstarben. Das mittlere Alter beider Gruppen unterschied sich nicht wesentlich. In der Gruppe des transplantatfreien Überlebens betrug das mittlere Alter 52 und in der Gruppe der Verstorbenen oder transplantierten 55 Jahre. Auch war die Geschlechtsverteilung und die BMI Bereiche in beiden Gruppen sehr ähnlich vertreten (genauere Angaben sind in Tabelle 7 aufgeführt).

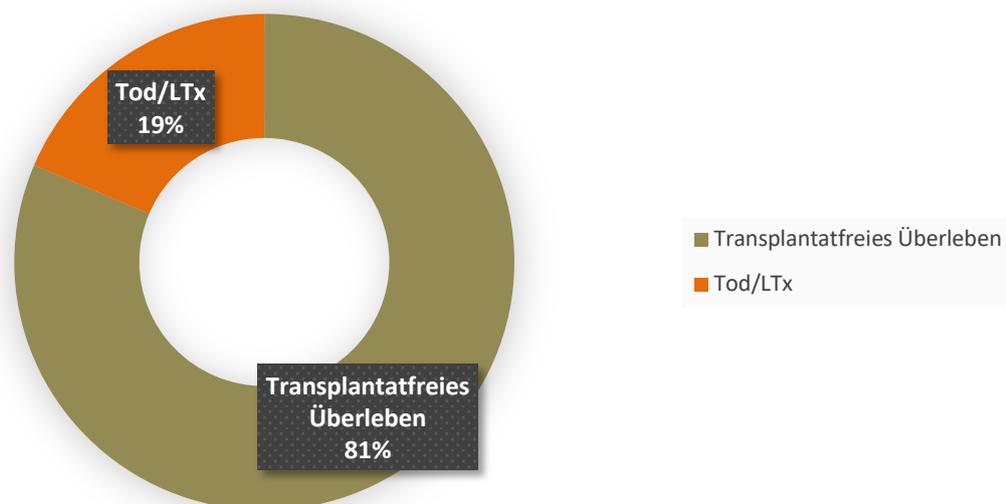


Abbildung 23 Verhältnis zwischen der Patientengruppe transplantatfreies Überleben und der Patientengruppe Tod/LTx

LTx: Lebertransplantation

Bei der Untersuchung der Verteilung der Ätiologien in beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im Patientenkollektiv der Überlebenden war die häufigste Ätiologie die äthyltoxische Leberzirrhose (40 %), gefolgt von Ätiologien in absteigender Reihenfolge: PBC/PSC (17 %), HCV/HBV (14 %), AIH (4 %) und NAFDL (3 %). Auch bei der Gruppe der Verstorbenen oder Lebertransplantierten war die häufigste Ursache die äthyltoxische Lebererkrankung (41 %). Die restliche Ätiologieverteilung unterschied sich folgendermaßen: Zweithäufigste Ätiologie war in dieser Gruppe die HCV/HBV-assoziierte

Leberzirrhose (26 %), gefolgt von NAFDL (15 %) und PBC/PSC (11 %). In dieser Gruppe war die AIH als Ätiologie nicht vertreten.

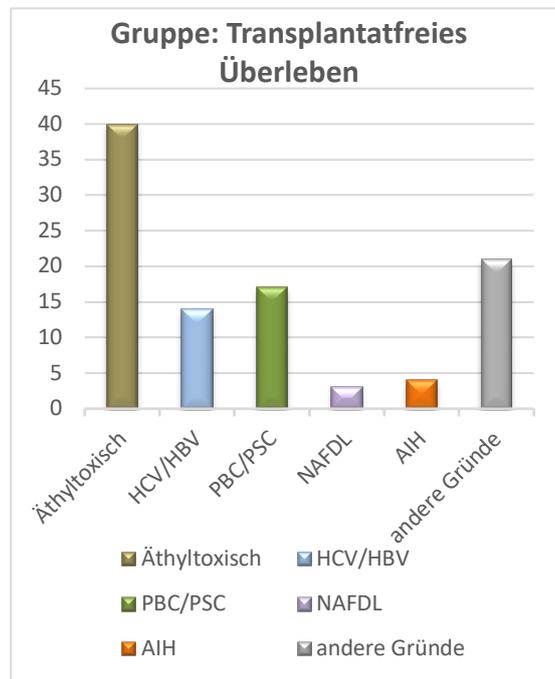


Abbildung 24 Verteilung der Ätiologien in der Patientengruppe transplantatfreies Überleben  
 PBC: Primär biliäre Cholangitis, PSC: Primär sklerosierende Cholangitis, AIH: Autoimmunhepatitis, HCV: Hepatitis C, HBV: Hepatitis B, NAFDL: Nicht alkoholische Fettlebererkrankung

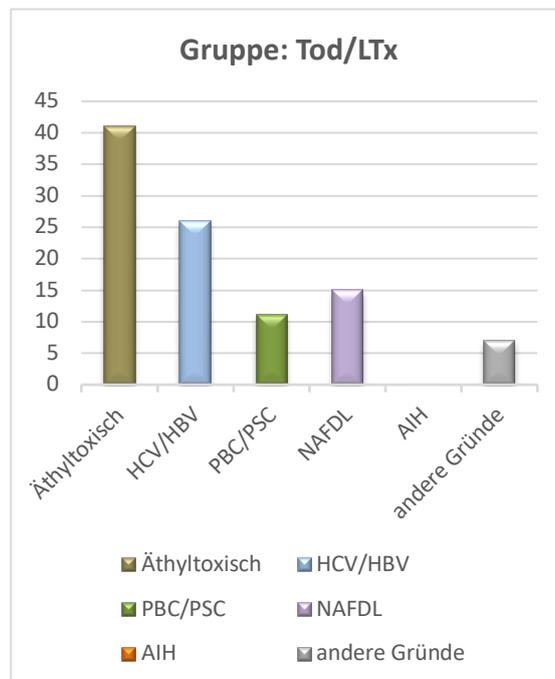


Abbildung 25 Verteilung der Ätiologien in der Patientengruppe transplantatfreies Überleben  
 PBC: Primär biliäre Cholangitis, PSC: Primär sklerosierende Cholangitis, AIH: Autoimmunhepatitis, HCV: Hepatitis C, HBV: Hepatitis B, NAFDL: Nicht alkoholische Fettlebererkrankung

Im Gegensatz dazu waren bei den Komplikationen Aszites und HE, welche zu Beginn der Studie erfasst wurden, signifikante Unterschiede festzustellen. Die Patientengruppe mit den verstorbenen oder transplantierten Patienten hatte eine höhere Rate an Aszites (78 %) und HE-Episoden (52 %) zu Beginn der Studie im Vergleich zu der Gruppe der Überlebenden. In dieser Gruppe wiesen nur 55 % Aszites und 23 % eine HE vor.

In der Gruppe Transplantatfreies Überleben zeigten 8 % der Patienten eine Pfortaderthrombose, wohingegen es in der Gruppe Tod/LTx 15 % waren. Das im Verlauf der Studie beobachtete Ereignis der Pfortaderthrombose war jedoch nicht signifikant mit dem transplantatfreien Überleben assoziiert.

Dagegen waren einige der zu Beginn der Studie erhobenen Laborparameter signifikant mit dem transplantatfreien Überleben assoziiert. Signifikant waren der Bilirubinwert ( $P=0,0001$ ), der AST-Wert ( $P=0,0003$ ), der Albuminwert ( $P=0,0001$ ), der INR ( $P=<0,0001$ ), die aPTT ( $P=0,0009$ ), das ATIII ( $P=<0,0001$ ) und das Protein C ( $P=<0,0001$ ).

Detailliertere Angaben über die demographischen und klinischen Merkmale der beiden Gruppen sind in Tabelle 7 mit den jeweiligen P-Werten zu finden.

*Tabelle 7 Demographische und klinische Merkmale im Vergleich*

	<b>Gesamt (n=145)</b>	<b>Transplantat- freies Überleben (n=118)</b>	<b>Tod/LTx (n=27)</b>	<b>P-Wert</b>
Männliches Geschlecht, n (%)	90 (62)	71 (60)	19 (70)	0.3
Alter (in Jahren), Mittelwert (Spanne)	53 (20-69)	52 (20-69)	55 (34-67)	0.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mittelwert (Spanne)	26 (16-39)	26 (17-39)	27 (16-39)	0.9
<b>Ätiologie der Zirrhose</b>				
Alkohol, n (%)	58 (40)	47 (40)	11 (41)	0.9
HCV/HBV, n (%)	24 (17)	17 (14)	7 (26)	0.1
PBC/PSC, n (%)	23 (16)	20 (17)	3 (11)	0.5
NAFLD, n (%)	8 (6)	4 (3)	4 (15)	0.02
AIH, n (%)	5 (3)	5 (4)	0 (0)	0.3
andere, n (%)	27 (19)	25 (21)	2 (7)	0.1
Pfortaderthrombose, n (%)	13 (10)	9 (8)	4 (15)	0.2

Aszites, n (%)	85 (59)	64 (55)	21 (78)	0.02
Hepatische Enzephalopathie, n (%)	41 (29)	27 (23)	14 (52)	0.003
Diabetes, n (%)	109 (76)	87 (74)	22 (81)	0.4
Nikotinabusus, n (%)	92 (65)	78 (68)	14 (52)	0.2
<b>Laborparameter (Mittelwert, SD)</b>				
Leukozyten (per nL)	5.9 (3.1)	5.6 (2.3)	7.2 (5.2)	0.06
Hämoglobin (g/dl)	11.9 (2.0)	12.1 (1.9)	11.2 (2.0)	0.07
Thrombozyten (per nL)	138 (97.3)	141 (101)	123 (75)	0.3
Natrium (mmol/L)	138 (3.7)	139 (3.5)	137 (3.7)	0.006
Kalium (mmol/L)	4.2 (0.5)	4.2 (0.4)	4.2 (0.5)	0.7
Calcium (mmol/L)	2.2 (0.2)	2.2 (0.2)	2.2 (0.2)	0.3
Kreatinin (mg/dL)	1.1 (0.6)	1.1 (0.6)	1.2 (0.5)	0.2
25-OH-Vitamin D (ng/mL)	17 (11)	18 (10)	13 (6)	0.06
Bilirubin (mg/dL)	2.1 (1.9)	1.8 (1.5)	3.5 (2.5)	0.0001
AST (U/L)	61 (92)	56 (96)	81 (65)	0.0003
ALT (U/L)	53 (113)	54 (124)	50 (36)	0.1
γGT (U/L)	161 (219)	160 (213)	166 (247)	0.9
AP (U/L)	182 (146)	176 (140)	208 (167)	0.1
Albumin (g/dL)	3.7 (0.7)	3.8 (0.6)	3.2 (0.6)	0.0001
CRP (mg/dL)	1.3 (2.0)	1.2 (2.1)	1.7 (1.5)	0.006
INR	1.2 (0.2)	1.16 (0.2)	1.34 (0.2)	<0.0001
aPTT (seconds)	30.0 (4.2)	29.4 (3.4)	32.8 (6.0)	0.0009
Fibrinogen (mg/dL)	262.7 (93.6)	267.5 (84.4)	241.6 (124.1)	0.05
Antithrombin III (%)	74.2 (26.8)	78.5 (25.2)	55.0 (24.9)	<0.0001
Protein C (%)	64.9 (29.1)	69.5 (28.4)	44.2 (22.4)	<0.0001
Protein S (%)	82.0 (23.9)	83.5 (24.2)	75.6 (21.2)	0.1

*PBC: Primär biliäre Cholangitis, PSC: Primär sklerosierende Cholangitis, AIH: Autoimmunhepatitis, HCV: Hepatitis C, HBV: Hepatitis B, NAFDL: Nicht alkoholische Fettlebererkrankung, BMI: Body Maß Index, AST: Aspartat-Aminotransferase, ALT: Alanin-Aminotransferase, CRP: C-reaktives Protein, INR: International Normalized Ratio, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; Referenzwerte entnommen aus (Zentrallabor Universitätsklinikum Essen, 2020)*

## 4.2 Messwerte der Rotationsthorbelastometrie

### 4.2.1 Analyse der gesamten TEM-Werte

Die für unsere Studie genutzten Tests und die erhobenen Parameter sind in Tabelle 8 zu finden. Die Mittelwerte dieser Untersuchungen lagen alle im Referenzbereich, welche auch in der Tabelle abzulesen sind. Demnach unterscheiden sich die Mittelwerte unserer beiden Gruppen nicht von gesunden Personen.

*Tabelle 8 Mittelwerte der gemessene ROTEM®-Werte im Vergleich zu ihren Referenzwerten*

	Gemessene Werte	Referenzwerte
<b>ROTEM® Werte (Mittelwert, SD)</b>		
<b>EXTEM</b>		
CT (Sekunden)	60 (13)	38 – 79
CFT (Sekunden)	105 (61)	34 – 159
MCF (mm)	58 (10)	50 – 72
Alpha Winkel (°)	73 (8)	63 – 83
<b>INTEM</b>		
CT (Sekunden)	185 (21)	100 – 240
CFT (Sekunden)	99 (59)	30 – 110
MCF (mm)	55 (10)	50 – 72
Alpha Angle (°)	73 (7)	70 – 83
<b>FIBTEM</b>		
MCF (mm)	17 (8)	9 – 25
<b>Clot Lysis</b>		
Ly30 (%)	100 (1)	
Ly60 (%)	91 (4)	
ML (%)	12 (5)	<15

*ROTEM: Rotationsthorbelastometrie, SD: Standardabweichung CFT: clot formation time, CT: clotting time, MCF: maximum clot firmness, Ly30: Lyse nach 30 Minuten, Ly60: Lyse nach 60 Minuten, ML: maximum lysis*

#### 4.2.2 Analyse der Assoziation der Messwerte des ROTEM® mit dem transplantatfreien Überleben

Vergleicht man nun die ROTEM®-Werte der Gruppe mit transplantatfreiem Überleben mit der Gruppe der Verstorbenen/Transplantierten, so lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die Werte sind in Tabelle 9 dargestellt.

*Tabelle 9 Unterschied der ROTEM®-Werte zwischen den Patienten mit transplantatfreiem Überleben und Tod/LTx*

	<b>Transplantat- freies Überleben (n=118)</b>	<b>Tod/LTx (n=27)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>ROTEM® Werte (Mittelwert, SD)</b>			
<b>EXTEM</b>			
CT (seconds)	61 (14)	54 (7)	0.4
CFT (seconds)	105 (64)	104 (47)	0.6
MCF (mm)	58 (10)	56 (8)	0.6
Alpha Angle (°)	73 (9)	73 (7)	0.5
<b>INTEM</b>			
CT (seconds)	186 (23)	180 (15)	0.07
CFT (seconds)	99 (62)	100 (49)	0.9
MCF (mm)	55 (10)	53 (8)	0.4
Alpha Angle (°)	73 (7)	73 (6)	0.9
<b>FIBTEM</b>			
MCF (mm)	18 (9)	15 (5)	0.1
<b>Clot Lysis</b>			
Ly30 (%)	100 (1)	99 (1)	0.7
Ly60 (%)	91 (4)	89 (4)	0.9
ML (%)	12 (5)	13 (4)	0.7

*ROTEM: Rotationsthrombelastometrie, SD: Standardabweichung CFT: clot formation time, CT: clotting time, MCF: maximum clot firmness, Ly30: Lyse nach 30 Minuten, Ly60: Lyse nach 60 Minuten, ML: maximum lysis*

Auch führten wir eine logistische Regressionsanalyse durch, um eine Assoziation zwischen der TEM-Werte und dem transplantatfreien Überleben zu untersuchen. Hierbei zeigte keiner der Werte eine Signifikanz. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 10 aufgeführt.

*Tabelle 10 Logistische Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen TEM-Parametern und Mortalität/Transplantation bei Patienten mit Leberzirrhose*

	<b>Univariate Analyse</b>	
	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>EXTEM</b>		
CT	0.99 (0.96-1.02)	0.68
CFT	1.00 (0.99-1.00)	0.73
MCF	0.99 (0.95-1.03)	0.65
Alpha Angle	0.98 (0.94-1.04)	0.54
<b>INTEM</b>		
CT	1.00 (0.97-1.03)	0.77
CFT	1.01 (1.00-1.03)	0.11
MCF	1.00 (1.00-1.01)	0.47
Alpha Angle	1.00 (0.93-1.05)	0.63
<b>FIBTEM</b>		
MCF	1.09 (0.99-1.19)	0.08
<b>Clot lysis</b>		
Ly30	1.11 (0.63-1.97)	0.71
Ly60	1.00 (0.89-1.12)	1.00
ML	1.04 (0.94-1.14)	0.48

*OD: Odds ratio, CI: Konfidenzintervall, CFT: clot formation time, CT: clotting time, MCF: maximum clot firmness, Ly30: Lyse nach 30 Minuten, Ly60: Lyse nach 60 Minuten, ML: maximum lysis*

#### 4.3 Analyse der Standard-Laborwerte als Prädiktor für das transplantatfreie Überleben

Im Anschluss analysierten wir, inwiefern das Alter, der BMI, das Geschlecht und die unten aufgeführten Laborwerte mit dem transplantatfreien Überleben assoziiert sind. Dabei zeigten in der univariaten logistischen Regressionsanalyse die Werte INR (P= 0,01, OR = 8,69, 95% KI = 1,63 - 46,48), aPTT (P= <0,01, OR = 1.27, 95% KI = 1,04-1,27), Anti-Thrombin III (P=<0,01, OR= 0,96, 95% KI= 0,94-0,99), Protein C (P=<0,01, OR=0,96, 95% KI=0,92-0,99), und Bilirubin (P=<0,01, OR=1,48, 95% KI=1,19-1,84) eine signifikante Assoziation zum transplantatfreien Überleben. Anschließend erfolgte eine ergänzende multivariate Analyse, bei welcher die Parameter Protein C (P=0,01) und das Bilirubin (P=0,05) sich weiterhin signifikant zeigten.

*Tabelle 11 Uni- und multivariate Analysen des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Variablen und Mortalität/Transplantation bei Patienten mit Leberzirrhose.*

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Alter (Jahre)	1.02 (0.99-1.08)	0.19		
Männliches Geschlecht	0.70 (0.28-1.76)	0.44		
Leukozyten (per nL)	1.12 (0.94-1.34)	0.21		
Hämoglobin (g/dl)	0.85 (0.68-1.07)	0.17		
Thrombozyten (per nL)	1.00 (0.99-1.00)	0.51		
INR	8.69 (1.63-46.48)	<b>0.01</b>		
aPTT (seconds)	1.15 (1.04-1.27)	<b>&lt;0.01</b>		
Fibrinogen (mg/dL)	1.00 (0.99-1.00)	0.33		
Antithrombin III (%)	0.96 (0.94-0.99)	<b>&lt;0.01</b>		
Protein C (%)	0.96 (0.92-0.99)	<b>&lt;0.01</b>	0.99 (0.94-0.99)	<b>0.01</b>
Protein S (%)	0.99 (0.97-1.01)	0.20		
Kreatinin (mg/dL)	1.23 (0.69-2.22)	0.48		
Bilirubin (mg/dL)	1.48 (1.19-1.84)	<b>&lt;0.01</b>	1.27 (1.00-1.62)	<b>0.05</b>
ALT (U/L)	1.01 (1.00-1.02)	0.27		
γGT (U/L)	1.00 (1.00-1.00)	0.83		
CRP (mg/dL)	1.09 (0.91-1.31)	0.34		

*AST: Aspartat-Aminotransferase, ALT: Alanin-Aminotransferase, CRP: C-reaktives Protein, INR: International Normalized Ratio, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit*

#### 4.3.1 Analyse der Werte Protein C und Bilirubin in Bezug auf das transplantatfreie Überleben mit der Cox-Regressionsanalyse

Wie in Abbildung 26 zu sehen, erstellten wir eine Kaplan-Meier-Kurve. In dieser wird graphisch die transplantatfreie Überlebenszeit in dem in unserer Studie gewählten Beobachtungszeitraum von einem Jahr dargestellt.

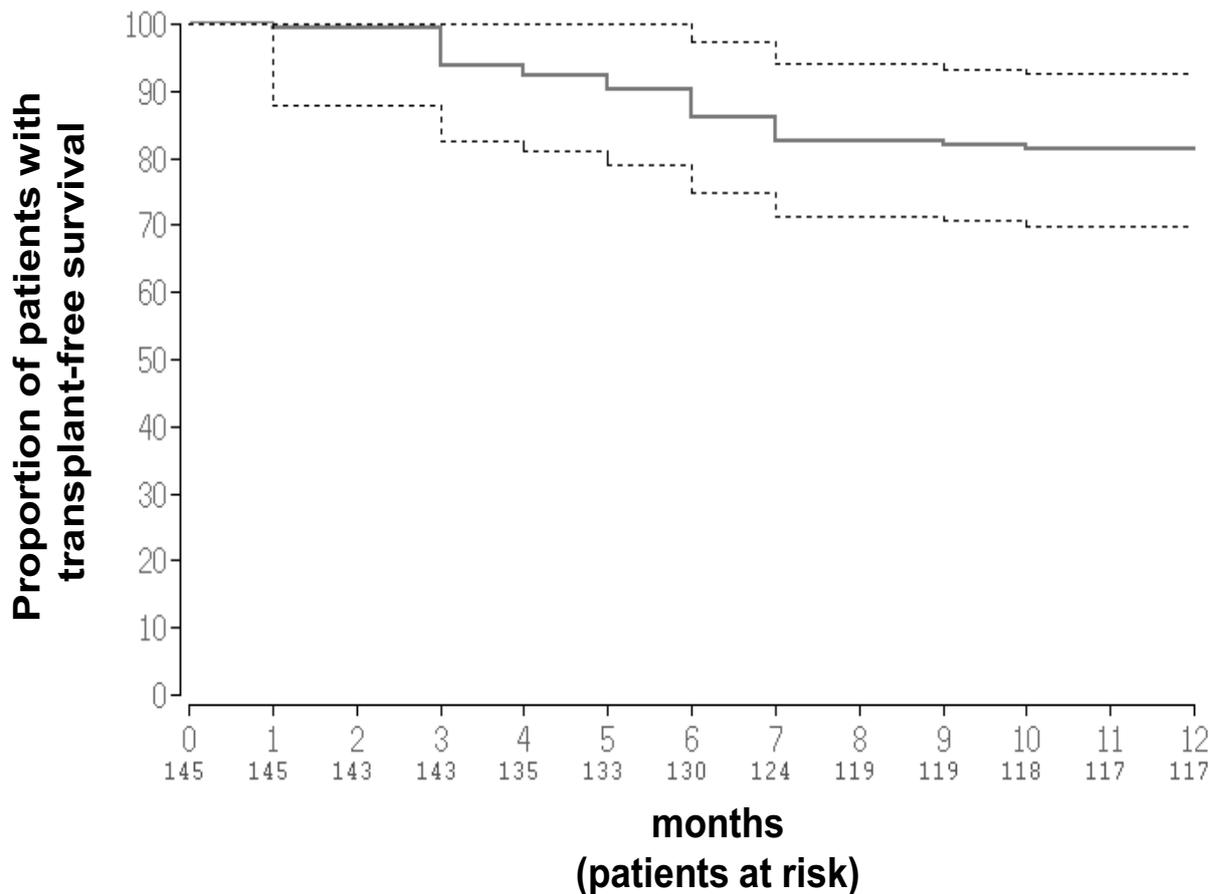


Abbildung 26 Kaplan-Meier-Kurve des transplantatfreien Überlebens

In der Kaplan-Meier Kurve sind die Anteile (durchgezogene Linie) mit ihrem Konfidenzintervall (gestrichelte Linie) der Patientengruppe, welche ohne Transplantation in der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit überlebten. Bilirubin ( $\beta = 0,17$ , 95% CI =  $-0,01-0,36$ ,  $P = 0,05$ ) und Protein C ( $\beta = -0,03$ , 95% CI =  $-0,05 - -0,005$ ,  $P = 0,01$ ) waren in der Cox-Regressionsanalyse unabhängig mit dem transplantationsfreien Überleben assoziiert.

Zuletzt führten wir auf Grundlage dessen eine Cox-Regressionsanalyse durch. Wir untersuchten dabei die Assoziation der multivariat signifikanten Variablen Bilirubin und Protein C auf das transplantatfreie Überleben innerhalb der 12 Monate der Beobachtungszeit. Dabei zeigte sich, dass sowohl Bilirubin ( $\beta=0,17$ , 95% KI= $-0,01-0,36$ ,  $P=0,05$ ) als auch Protein C ( $\beta=-0,03$ , 95% KI= $-0,05- -0,005$ ,  $P=0,01$ ) unabhängig mit dem transplantatfreien Überleben assoziiert waren.

## 5 DISKUSSION

Unser Ziel war es die Rolle der Rotationsthrombelastometrie bei der Vorhersage des transplantatfreien Überlebens von ambulant betreuten Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen.

Die Standard-Gerinnungsparameter sind wichtige Parameter, beispielsweise der INR-Wert, der einen Teil des MELD-Scores ausmacht und haben somit einen hohen Stellenwert in der Vorhersage des Überlebens bei Leberzirrhosepatienten. Im Gegensatz dazu sind Standardgerinnungsparameter jedoch im Blutungsmanagement und der Einschätzung der Gerinnung vor Interventionen - nicht nur bei Leberzirrhosepatienten – den TEM-Werten unterlegen. Aufgrund dessen analysierten wir, ob die TEM-Werte nicht auch einen besseren Prädiktor im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bieten könnten.

Ein weiterer Grund unserer Annahme, die ROTEM® Werte könnten einen Vorhersagewert bei Leberzirrhose Patienten haben, waren viele Studien, die die Nutzung der Standardgerinnungsparameter in Frage stellten (De Pietri et al., 2016b; Tripodi and Mannucci, 2011; Trotter et al., 2004). Außerdem schien die TEM einen viel besseren Überblick über den komplexen Gerinnungsstatus der Leberzirrhosepatienten wiederzugeben.

Jedoch zeigte sich in unserer Studie, dass die TEM keine signifikante Assoziation und somit keinen prädiktiven Wert für das transplantatfreie Überleben bei Leberzirrhosepatienten haben.

Bei der chronischen Lebererkrankung kommt es – vor allem in fortgeschrittenen Stadien – zu deutlichen Aberrationen im Gerinnungssystem dieser Patienten. Dies ist nicht verwunderlich, da die Leber den Hauptsyntheseort fast aller Gerinnungsfaktoren darstellt.

Die Koagulopathie ist gekennzeichnet durch den verminderten Plasmaspiegel zum einen der meisten Gerinnungsfaktoren und zum anderen der natürlich vorkommenden Antikoagulantien, wie z. B. dem Protein C und dem Antithrombin. Kompensatorisch erhöht sind wiederum die Plasmaspiegel des Prokoagulationsfaktors VIII und des vWF. Zusammen betrachtet stehen die Veränderungen der pro- und antikoagulatorischen Komponenten zwar weiterhin im Gleichgewicht, jedoch ist dieses „neue“ Gleichgewicht deutlich fragiler als die hämostatische Balance des Lebergesunden und kann somit durch die verschiedensten Auslöser, wie z. B. durch das Auftreten eines Infekts oder durch eine mechanische Verletzung, zu einer Blutung oder aber auch zu der Entwicklung einer Thrombose führen. (Tripodi and Mannucci, 2011)

Trotz des weiterhin bestehenden Gleichgewichtes sind die Standardlaborwerte, wie die Thrombozytenzahl, die TPZ und die aPTT bei Patienten mit Leberzirrhose meist verändert. Die

Thrombozytenzahl ist meistens erniedrigt und die PTT und aPTT verlängert, welches prinzipiell eher auf das Vorliegen einer Blutungsneigung schließen lässt. Vor Interventionen wird deshalb oft versucht, dieses Defizit mit FFPs auszugleichen, um das Blutungsrisiko zu minimieren. (Lisman and Porte, 2010)

Die mutmaßlich angenommene hämorrhagische Diathese wird prinzipiell durch die häufig beobachteten Blutungsereignisse bei Patienten mit Leberzirrhose bekräftigt. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese Blutungsereignisse – trotz der Alterationen in den laborchemisch gemessenen Gerinnungsparametern – zumeist nicht der eingeschränkten Hämostase geschuldet sind, sondern viel eher der bei Patienten mit Leberzirrhose konsekutiv entstehenden portalen Hypertension. So entstehen Blutungsereignisse bei diesen Patienten häufig auf dem Boden von Varizen im Gastrointestinal Trakt – zumeist Ösophagus- oder Fundusvarizen – welche durch die Zirrhose-bedingten Hochdruck im portalen Gefäßsystem entsteht. Ergänzend werden auch weitere Faktoren beschrieben, welche – unabhängig von der eingeschränkten Hämostase – Blutungsereignisse induzieren können, wie z. B. bakterielle Infektionen oder das Vorliegen einer Urämie. Auch die oft vor Interventionen prophylaktisch verabreichten FFPs können den homöostatischen Druck erhöhen und selbst zu Blutungen führen. In Summe scheinen viele Faktoren Blutungsereignisse von Patienten mit Leberzirrhose zu beeinflussen, wobei die Alterationen der standardmäßig erhobenen Gerinnungsparameter hier nur einen eingeschränkten Wert zu haben scheinen – auch daran zu erkennen, dass bei akutem Leberversagen trotz teils deutlich verlängerter Gerinnungswerte nur bei ca. 5% eine spontane Blutung beobachtet wird. (Lisman and Porte, 2010)

Passend dazu, dass die alterierten Gerinnungsparameter nur eingeschränkte Aussagekraft bzgl. des Auftretens von Blutungsereignissen haben, ist, dass bei Fortschreiten der Leberzirrhose trotz zunehmender Einschränkung des INR-Werts eine Zunahme des Thromboserisikos beobachtet wird. So wird zwar bei weniger als 1 % der kompensierten Leberzirrhosepatienten eine Pfortaderthrombose beobachtet, dafür steigt der Wert auf 8-25 % bei gelisteten Patienten an. (Valla, 2008)

Wichtig ist hierbei zu wissen, dass durch den PTT- bzw. INR-Wert und den aPTT-Test nur das Defizit der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren abgebildet wird, während der Mangel an Protein C und Protein S dabei nicht erfasst werden kann. (Saner et al., 2013)

Ein weiteres und wichtiges Beispiel bietet dafür eine Studie von Tripodi *et al.*, welche zeigten, dass die Thrombinbildung bei fortgeschrittener Lebererkrankung trotz verlängerter Gerinnungswerte mindestens gleichwertig zu gesunden Patienten ist und somit vollständig erhalten ist. In ihrer Arbeit fügten sie das natürlich vorkommende Thrombomodulin (dieser

aktiviert das Protein C) zu ihren Messungen hinzu und fanden dabei heraus, dass die Thrombinbildung vergleichbar mit gesunden Probanden war. Bei herkömmlichen Messungen wird die Wirkung zwischen Thrombomodulin und Protein C nicht berücksichtigt. (Tripodi et al., 2005)

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass Standardlabortests zur Gerinnung eine begrenzte Aussagekraft hinsichtlich der Charakterisierung der hämostatischen Balance und der Prognose von möglichen Blutungsereignissen von Leberzirrhosepatienten bieten. Dies steht somit auch der Genauigkeit dieser Tests bei der Vorhersage der Prognose von Leberzirrhosepatienten entgegen. (Vieira da Rocha et al., 2009)

Aus diesem Grund hat man versucht, die Standardlaborparameter bei Leberzirrhosepatienten mit Hilfe der Verwendung von Rotem-Analysen zu kompensieren.

Oft wird vor Operationen oder interventionellen Eingriffen bei Patienten mit Leberzirrhose anhand der Standardlaborwerte eine Koagulopathie festgestellt. Um eine Blutung zu vermeiden, werden auch im operativen Bereich die Werte meist durch Applikation von FFP und Thrombozytenkonzentraten korrigiert. De Pietri *et al.* zeigten in ihrer randomisierten kontrollierten Studie, dass die präoperative Nutzung der TEM bei Patienten mit schwerer, durch Standardlaborparameter detektierte Koagulopathie (hier: INR>1,8 und/oder Thrombozyten <50/nL) eine bessere Blutungseinschätzung gibt. Mit Hilfe der TEM konnte die Transfusionsrate signifikant gesenkt werden (16,7% in der TEM Gruppe und 100% Transfusionsrate in der Standardlaborparameter-Gruppe,  $P<0,0001$ ). Wichtig ist dabei zu erwähnen, dass nicht nur die Transfusionsrate gesenkt werden konnte, sondern das dabei auch das Blutungsrisiko nicht erhöht wurde, obwohl man die im Standardlabor beobachteten Defizite nicht ausgeglichen hat (De Pietri et al., 2016a). Eine ähnliche Studie wurde von Vuyyuru *et al.* durchgeführt. Auch hierbei zeigte sich die Überlegenheit der TEM bei der Steuerung des periprozeduralen Bedarfs an Transfusionen bei Leberzirrhosepatienten (31% gegenüber einer 100% Transfusionsrate,  $P<0,001$ ). Ebenso wurde hier kein Anstieg von Blutungskomplikationen beobachtet (Vuyyuru et al., 2020). Vergleichbare Erfolge konnte auch eine Studie bei Patienten mit ACLF feststellen. (Bedreli et al., 2016)

Nicht nur im präprozeduralen oder perioperativen Bereich konnte die Überlegenheit der TEM unter Beweis gestellt werden, sondern auch beim Management von Komplikationen wie Varizen- und nicht-Varizen-Blutungen. Die Studien untersuchten Leberzirrhosepatienten mit durch Standardlaborwerten diagnostizierter, schwerer Koagulopathie (in der Studie auch INR >1,8, Thrombozyten <50/nL). Sowohl bei der Untersuchung bzgl. der Überlegenheit bei

Varizenblutungen als auch bei der Untersuchung von nicht-varikösen Blutungen konnten Transfusionen eingespart werden, ohne dabei Blutungskomplikationen auszulösen oder die Überlebenschancen zu senken. (Kumar et al., 2020; Rout et al., 2020)

Ähnlich zu unseren Ergebnissen zeigte eine andere Studie bei hospitalisierten Zirrhosepatienten ROTEM®-Werte im Referenzbereich an, obwohl ihre Standardgerinnungsparameter verändert waren. Die INR-Werte korrelierten nicht mit den TEM-Werten und spiegeln nicht das vorliegende hämostatische Gleichgewicht wider. Hum *et al.* führten deshalb – ebenso wie wir – die Vermutung an, dass die TEM den Gerinnungsstatus und die damit verbundenen Risiken besser beurteilen könnten als die Standardlaborparameter. (Hum et al., 2020)

Zudem hat eine andere Studie gezeigt, dass der INR-Wert in verschiedenen Laboren durch unterschiedliche Messverfahren – trotz Verwendung derselben Proben – zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Dies verhindert somit, dass den Patienten ein einheitlicher MELD-Score zugewiesen werden kann und demnach nur eingeschränkt geeignet als Parameter in dieser Verwendung zu sein scheint. (Trotter et al., 2004)

Die Überlegenheit der TEM im prä- und perioperativen Bereich gegenüber traditioneller Gerinnungsparameter ließ darauf hoffen, dass die TEM-Werte auch einen prädiktiven Wert für das Überleben haben und als Prognoseparameter genutzt werden könnten. Die TEM-Werte haben jedoch, trotz der guten Ergebnisse in den aufgeführten Studien, keinen signifikanten Zusammenhang mit dem transplantatfreien Überleben zeigen können. Die Standardlaborwerte hingegen weisen in unsere Studie sehr wohl eine Assoziation mit dem transplantatfreien Überleben hervor. In unserer Studie standen zum einen die traditionell verwendeten Werte INR und aPTT, aber auch ATIII, Protein C und Bilirubin signifikant im Zusammenhang mit dem transplantatfreien Überleben.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, wie der Querschnittsstudie von Dumitrescu *et al.*, in welcher gezeigt wird, dass Ergebnisse von ROTEM®-Analysen nicht mit dem Child-Pugh- oder dem MELD-Score korrelieren. Die TEM-Werte zeigten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Schweregraden der Leberzirrhose. (Dumitrescu et al., 2017)

Eine andere Querschnittsstudie verglich die Ergebnisse der TEM-Analysen – ähnlich wie wir – von Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit eine Blutung oder eine Thrombose erlitten oder lebertransplantiert oder verstorben sind. Dabei zeigten die Werte keine signifikanten Unterschiede und hatten somit keinen Vorhersagewert. (Hugenholtz et al., 2017)

Führt man sich nun die Überlegenheit der TEM-Messungen gegenüber der Standardgerinnungsparameter im perioperativen Bereich oder zur Abschätzung des präinterventionellen Blutungsrisikos vor Augen, so scheint es doch überraschend, dass sie keinen Vorhersagewert für das transplantatfreie Überleben bei Leberzirrhosepatienten haben. Auch die Tatsache, dass der INR-Wert im MELD-Score und im CLIF-C ACLF-Score vertreten ist, bestärkte unsere Annahme, dass der Gerinnungsstatus eine wichtige Rolle im Outcome der Patienten spielt. So hätten wir erwartet, dass eine noch genauere Erfassung der Blutgerinnung, wie es bei der Rotem<sup>®</sup>-Analyse der Fall ist, einen Vorhersagewert für die Prognose der Zirrhosepatienten bietet.

Eine plausible Erklärung hierfür könnte sein, dass Standardgerinnungsparameter wie der INR-Wert dabei nicht unmittelbar den Gerinnungsstatus widerspiegeln, sondern als Syntheseleitungsparameter der Leber betrachtet werden müssen. In Bezug auf den Vorhersagewert von Blutungsereignissen hingegen haben die Standardlaborparameter nur einen eingeschränkten Wert. Die einzigen Laborparameter, welche selbst bei der multivariaten Analyse signifikant und somit mit dem transplantatfreien Überleben assoziiert waren, waren das Protein C und das Bilirubin. Das Protein C spiegelt hierbei die Syntheseleistung und das Bilirubin die Entgiftungsfunktion der Leber wider.

Um nochmal auf unsere Studienergebnisse zurückzukommen, unterschieden sich die TEM-Ergebnisse nicht von gesunden Probanden und lagen dementsprechend alle im Referenzbereich. Dies könnte der Tatsache geschuldet sein, dass sich das Gerinnungssystem von stabilen, ambulanten Patienten mit zum Zeitpunkt der Untersuchung kompensierter Leberzirrhose meist in einem – wenn auch fragilen – Gleichgewicht befindet.

Im Gegensatz zu unserer Studienkohorte der ambulant behandelten Patienten wurden bei Vorliegen einer akuten Dekompensation oder eines ACLFs Assoziationen zwischen dem Überleben und der Ergebnisse der Rotem-Analyse beobachtet. Blasi *et al.* erfassten mit Hilfe der Rotem-Analyse die komplexen Alterationen im Gerinnungszustand der Patienten mit ACLF. Sie fanden heraus, dass das ACLF im Gegensatz zur AD häufiger mit einem hypokoagulablen Gerinnungszustand vergesellschaftet ist und dieser Zustand im Verlauf zunimmt. Außerdem wiesen die Verstorbenen eine zusätzliche Hypofibrinolyse bei der Messung auf. Wichtig ist, dass bei Patienten mit akuter Dekompensation oder ACLF die TEM-Werte offenbar durch den Grad der systemischen Entzündung beeinflusst werden. Hinzu kam, dass der über die ROTEM<sup>®</sup>-Analyse detektierte hypokoagulable Zustand mit einer höheren Kurzzeitmortalität assoziiert war. Die erhobenen TEM-Werte hatten einen größeren prognostischen Wert als der sonst verwendete INR. (Blasi et al., 2018)

Somit scheint die Idee, die TEM-Daten als Prädiktor für das Überleben zu nutzen, zwar nicht bei ambulanten Patienten, jedoch bei Patienten mit ACLF und AD durchaus zuzutreffen. Aufgrund dessen erscheint es plausibel, dass die Werte unserer ambulant behandelten Patienten im Normbereich lagen.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Arbeit, dass die ROTEM<sup>®</sup>-Analyse keinen Vorhersagewert für das transplantatfreie Überleben bei ambulant behandelten Leberzirrhosepatienten bietet und die Standardlaborparameter – in diesem Falle das Protein C und das Bilirubin – der ROTEM<sup>®</sup>-Analyse als Prognosemarker überlegen sind.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Leberzirrhose ist die letzte Stufe der Leberfibrosierung, welche meist die Konsequenz einer chronischen Leberzellschädigung ist. Dabei verliert die Leber an Funktion und endet jährlich bei über einer Millionen Menschen mit dem Tod. Einen wichtigen Parameter zur Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit stellen Standardgerinnungsparameter dar.

Im Vergleich zu Standardgerinnungsparametern konnte die Überlegenheit der Nutzung des Thrombelastometrieverfahrens im Blutungsmanagement und bei der Vorbereitung von invasiven Verfahren bei Leberzirrhosepatienten bereits in vielen Arbeiten bewiesen werden. Basierend auf dieser Erkenntnis untersuchten wir die noch unklare Rolle der Thrombelastometrie in der Vorhersage des Überlebens von ambulanten Patienten mit Leberzirrhose.

Hierfür wurden bei 145 Leberzirrhosepatienten, welche zwischen 2018 und 2019 die Gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikum Essen routinemäßig besuchten, eine Thrombelastometrie durchgeführt und die Assoziation mit dem transplantatfreien Überleben in Regressionsmodellen untersucht.

Dabei erhielten 27 Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums eine Lebertransplantation (N=7) oder verstarben innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten (N=20). Anhand der Thrombelastometriewerte konnte jedoch kein Zusammenhang mit dem transplantatfreien Überleben verzeichnet werden. Im Gegensatz dazu ließ sich eine statistisch signifikante Assoziation der klassischen Gerinnungstests International Normalized Ratio (INR) (OR = 8,69 (95% CI 1,63-46,48), P = 0,01), partielle Thromboplastinzeit (PTT) (OR = 1,15 (95% CI 1,04-1,27), P<0,01) sowie Antithrombin (OR = 0,96 (95% KI 0,94-0,99), P<0,01) und Protein C (OR = 0,96 (95% KI 0,92-0,99), P<0,01) nachweisen.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen der Studie vernommen werden, dass die Thrombelastometrie bei Leberzirrhosepatienten zwar beim Blutungsmanagement und der Planung von Interventionen Standardgerinnungsparametern überlegen ist, jedoch in der Vorhersage der Mortalität keine Relevanz zeigt.

## 7 SUMMARY

Liver cirrhosis is the final stage of liver fibrosis, which is typically the consequence of chronic liver cell damage. In this process, the liver loses its function and ends fatally for more than one million people each year. Standard coagulation parameters represent an important parameter for estimating the probability of survival.

As opposed to standard coagulation parameters, the superiority of using thrombelastometry in bleeding management and preparation for invasive procedures in liver cirrhosis patients has already been demonstrated in many papers. Based on this finding, we investigated the still unclear role of thrombelastometry in predicting the survival of outpatients with liver cirrhosis. For this purpose, thrombelastometry was performed on 145 liver cirrhosis patients who routinely visited the Outpatient department of Gastroenterology of the University Hospital Essen between 2018 and 2019, and the association with graft-free survival was investigated in regression models.

Among them, 27 patients received liver transplantation within the study period (N=7) or died within the follow-up period of 6 months (N=20). However, based on thrombelastometry values, no association with graft-free survival could be recorded. In contrast, a statistically significant association of the classic coagulation tests International Normalized Ratio (INR) (OR = 8.69 (95% CI 1.63-46.48), P = 0.01), partial thromboplastin time (PTT) (OR = 1.15 (95% CI 1.04-1.27), P<0.01) as well as antithrombin (OR = 0.96 (95% CI 0.94-0.99), P<0.01) and protein C (OR = 0.96 (95% CI 0.92-0.99), P<0.01) could be indicated.

In conclusion, while the results of the study suggest that thrombelastometry is superior to standard coagulation parameters in liver cirrhosis patients for bleeding management and intervention planning, it is unable to prove any relevance in predicting mortality.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Amitrano, L., Guardascione, M.A., Brancaccio, V., and Balzano, A. (2002). Coagulation disorders in liver disease. Paper presented at: Seminars in liver disease (Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...).
2. Bajaj, M.S., Birktoft, J.J., Steer, S.A., and Bajaj, S.P. (2001). Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 86, 959-972.
3. Bedreli, S., Sowa, J.-P., Gerken, G., Saner, F.H., and Canbay, A. (2016). Management of acute-on-chronic liver failure: rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis. *Gut* 65, 357-358.
4. Behrends, J.C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J., and Müller, F. (2017). Physiologie (Thieme).
5. Bettinger, D., and Thimme, R. (2019). Praktisches Vorgehen bei Erstdiagnose einer Leberzirrhose. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 144, 1251-1258.
6. Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D.-C., and Roudot-Thoraval, F. (2013). The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology* 58, 593-608.
7. Blasco-Algora, S., Masegosa-Ataz, J., Gutiérrez-García, M.L., Alonso-López, S., and Fernández-Rodríguez, C.M. (2015). Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World journal of gastroenterology* 21.
8. Blasi, A., Calvo, A., Prado, V., Reverter, E., Reverter, J.C., Hernández-Tejero, M., Aziz, F., Amoros, A., Cardenas, A., and Fernández, J. (2018). Coagulation Failure in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure and Decompensated Cirrhosis: Beyond the International Normalized Ratio. *Hepatology* 68.
9. Bundesärztekammer (2016). Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG, Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. *Dtsch Arztebl Int* 113, A-346.
10. Calatzis, A., Spannagl, M., and Vorweg, M. (2011). Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasesstörungen mit Hilfe der ROTEM (R) Analyse.
11. Caldwell, S.H., Hoffman, M., Lisman, T., Macik, B.G., Northup, P.G., Reddy, K.R., Tripodi, A., Sanyal, A.J., and Group, C.i.L.D. (2006). Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 44, 1039-1046.
12. Cesarman-Maus, G., and Hajjar, K.A. (2005). Molecular mechanisms of fibrinolysis. *British journal of haematology* 129, 307-321.
13. Child, C.G., and Turcotte, J.G. (1964). Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1, 1-85.

14. Cruz, M.V., Luker, J.N., Carney, B.C., Brummel-Ziedins, K.E., Bravo, M.-C., Orfeo, T., Chen, J.H., Moffatt, L.T., and Shupp, J.W. (2017). Reference ranges for rotational thromboelastometry in male Sprague Dawley rats. *Thrombosis Journal* 15.
15. D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., and Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 44, 217-231.
16. De Pietri, L., Bianchini, M., Montalti, R., De Maria, N., Di Maira, T., Begliomini, B., Gerunda, G.E., di Benedetto, F., Garcia-Tsao, G., and Villa, E. (2016a). Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 63, 566-573.
17. De Pietri, L., Bianchini, M., Rompianesi, G., Bertellini, E., and Begliomini, B. (2016b). Thromboelastographic reference ranges for a cirrhotic patient population undergoing liver transplantation. *World J Transplant* 6, 583-593.
18. Dietz, R. (1999). Quick-Wert und INR. *Deutsches Ärzteblatt* 96.
19. Dingerma, T., and Zündorf, I. Das Blutgerinnungssystem: Komponenten, Funktionen und physiologisches Zusammenspiel. Online-Publikation; [https://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Das\\_Blutgerinnungssystem.pdf](https://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Das_Blutgerinnungssystem.pdf)
20. Dumitrescu, G., Januszkiewicz, A., Ågren, A., Magnusson, M., Wahlin, S., and Wernerman, J. (2017). Thromboelastometry: Relation to the severity of liver cirrhosis in patients considered for liver transplantation. *Medicine* 96, e7101.
21. Durand, F., and Valla, D. (2005). Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *Journal of hepatology* 42, S100-S107.
22. Dutkowski, P., Linecker, M., DeOliveira, M.L., Müllhaupt, B., and Clavien, P.-A. (2015). Challenges to Liver Transplantation and Strategies to Improve Outcomes. *Gastroenterology* 148, 307-323.
23. Engelmann, C., Böhlig, A., and Berg, T. (2020). Leberzirrhose und deren Komplikationen. In *Pathologie: Leber, Gallenwege und Pankreas*, A. Tannapfel, and G. Klöppel, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 345-375.
24. Eurotransplant. (2019). Lebertransplantationen und Anmeldungen Online-Publikation; [https://dso.de/DSO-Infografiken/LeberTX\\_Anmeldung\\_2019.png](https://dso.de/DSO-Infografiken/LeberTX_Anmeldung_2019.png)
25. Ferreira, F.L., Bota, D.P., Bross, A., Mélot, C., and Vincent, J.-L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama* 286, 1754-1758.
26. Feys, H.B., Canciani, M.T., Peyvandi, F., Deckmyn, H., Vanhoorelbeke, K., and Mannucci, P.M. (2007). ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *British Journal of Haematology* 138.
27. Friedman, S.L. (2020). Pathogenesis of hepatic fibrosis. 2020, Online-Publikation; <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hepatic-fibrosis>

28. Görlinger, K., Fries, D., Dirkmann, D., Weber, C.F., Hanke, A.A., and Schöchl, H. (2012). Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. *Transfus Med Hemother* 39, 104-113.
29. Gustot, T., and Moreau, R. (2018). Acute-on-chronic liver failure vs. traditional acute decompensation of cirrhosis. *Journal of Hepatology* 69, 1384-1393.
30. Hartmann, M., Walde, C., Dirkmann, D., and Saner, F.H. (2019). Safety of coagulation factor concentrates guided by ROTEM™-analyses in liver transplantation: results from 372 procedures. *BMC Anesthesiology* 19, 97.
31. Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R., and Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 66, 541-553.
32. Herold, G. (2020). *Innere Medizin 2020* (Walter de Gruyter GmbH & Co KG).
33. Hoffman, M. (2003). Remodeling the Blood Coagulation Cascade. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 16, 17-20.
34. Hoffman, M., and Monroe, D.M., 3rd (2001). A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 85, 958-965.
35. Huber, M., Schwarz, W., Vogl, T., and Zeuzem, S. (2001). Klinik der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen sowie diagnostische Fragestellungen. *Der Radiologe* 41, 840-851.
36. Hugenholtz, G.C.G., Lisman, T., and Stravitz, R.T. (2017). Thromboelastography does not predict outcome in different etiologies of cirrhosis. *Res Pract Thromb Haemost* 1, 275-285.
37. Hum, J., Amador, D., Shatzel, J.J., Naugler, W.E., Ahn, J., Zaman, A., Chang, M., and Jou, J.H. (2020). Thromboelastography Better Reflects Hemostatic Abnormalities in Cirrhotics Compared With the International Normalized Ratio. *Journal of Clinical Gastroenterology* 54, 741-746.
38. Huppelsberg, J., and Walter, K. (2013). *Kurzlehrbuch Physiologie* (Georg Thieme Verlag).
39. Jalan, R., Gines, P., Olson, J.C., Mookerjee, R.P., Moreau, R., Garcia-Tsao, G., Arroyo, V., and Kamath, P.S. (2012). Acute-on chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 57, 1336-1348.
40. Jalan, R., Pavesi, M., Saliba, F., Amorós, A., Fernandez, J., Holland-Fischer, P., Sawhney, R., Mookerjee, R., Caraceni, P., Moreau, R. P, Moreau, R., Ginès, P., Durand, F.,Angeli, P.,Alessandria, C., Laleman, W., Trebicka, J., Samuel, D., Zeuzem, S., Gustot, T., Gerbes, A. L., Wendon, J. Bernardi, M. Arroyo, V. (2015). The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 62, 831-840.
41. Jalan, R., Saliba, F., Pavesi, M., Amoros, A., Moreau, R., Ginès, P., Levesque, E., Durand, F., Angeli, P., Caraceni, P. Hopf, C., Alessandria, C., Rodriguez, E., Solis-Muñoz, P., Laleman, W., Trebicka, J., Zeuzem, S., Gustot, T., Mookerjee, R., Elkrief, L., Soriano, G., Cordoba, J., Morando, F., Gerbes, A., Agarwal, B., Samuel, D., Bernardi, M., Arroyo, V. (2014).

Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* *61*, 1038-1047.

42. Jung, G., Encke, J., Schmidt, J., and Rahmel, A. (2008). Model for end-stage liver disease. *Der Chirurg* *79*, 157-163.

43. Kamath, P.S., and Kim, W.R. (2007). The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* *45*, 797-805.

44. Kumar, M., Ahmad, J., Maiwall, R., Choudhury, A., Bajpai, M., Mitra, L.G., Saluja, V., Mohan Agarwal, P., Bihari, C., Shasthry, S.M., Jindal, A., Bhardwaj, A., Kumar, G., Sarin, S.K., (2020). Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology* *71*, 235-246.

45. Lang, T., Bauters, A., Braun, S.L., Pötzsch, B., von Pape, K.-W., Kolde, H.-J., and Lakner, M. (2005). Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood coagulation & fibrinolysis* *16*, 301-310.

46. Lisman, T., Bongers, T.N., Adelmeijer, J., Janssen, H.L., de Maat, M.P., de Groot, P.G., and Leebeek, F.W. (2006). Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* *44*, 53-61.

47. Lisman, T., and Porte, R.J. (2010). Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* *116*, 878-885.

48. Luppä, P.B., and Steimer, W. (2019). Klinisch-chemische Diagnostik in der Anästhesiologie. In *Die Anästhesiologie* (Springer), pp. 591-619.

49. Madlener, K., and Pötzsch, B. (2010). Hämostasesystem. In *Hämostaseologie*, B. Pötzsch, and K. Madlener, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 7-12.

50. Manns, M.P., and Schneidewind, S. (2016). *Praxis der Hepatologie* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg Imprint: Springer).

51. Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., Durand, F., Gustot, T., Saliba, F., Domenicali, M., Gerbes, A., Wendon, J., Alessandria, C., Laleman, W., Zeuzem, S., Trebicka, J., Bernardi, M., Arroyo, V., (2013). Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* *144*, 1426-1437, 1437.e1421-1429.

52. Nusrat, S., Khan, M.S., Fazili, J., and Madhoun, M.F. (2014). Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World journal of gastroenterology* *20*, 5442-5460.

53. Pape, H.-C., Kurtz, A., and Silbernagl, S. (2018). *Physiologie* (Georg Thieme Verlag).

54. Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C., and Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* *60*, 646-649.

55. Rabe, C., Heller, J., Sauerbruch, T., and Caselmann, W. (2001). Leberzirrhose-Pathogenese und Diagnostik. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126, 975-977.
56. RIJKEN, D.C., and LIJNEN, H.R. (2009). New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7, 4-13.
57. Rout, G., Shalimar, Gunjan, D., Mahapatra, S.J., Kedia, S., Garg, P.K., and Nayak, B. (2020). Thromboelastography-guided Blood Product Transfusion in Cirrhosis Patients With Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Gastroenterology* 54.
58. Saner, F.H., Gieseler, R.K., Akıız, H., Canbay, A., and Görlinger, K. (2013). Delicate balance of bleeding and thrombosis in end-stage liver disease and liver transplantation. *Digestion* 88, 135-144.
59. Schuppan, D., and Afdhal, N.H. (2008). Liver cirrhosis. *Lancet* 371, 838-851.
60. Sepanlou, S.G., Safiri, S., Bisignano, C., Ikuta, K.S., Merat, S., Saberifiroozi, M., Poustchi, H., Tsoi, D., Colombara, D.V., and Abdoli, A. (2020). The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology* 5, 245-266.
61. Siems, W., Bremer, A., and Przyklenk, J. (2009). Blutstillung und Blutgerinnung. In *Allgemeine Krankheitslehre für Physiotherapeuten* (Springer), pp. 309-314.
62. Sigal, S., Mitchell, O., Feldman, D., and Diakow, M. (2016). The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 39.
63. Silbernagl, S., and Lang, F. (2020). Taschenatlas Pathophysiologie, 6., vollständig überarbeitete Auflage H1 - E53 VVP2519(6)+5 (Stuttgart: Georg Thieme Verlag).
64. Smith, S.A. (2009). The cell-based model of coagulation. *Journal of veterinary emergency and critical care* 19, 3-10.
65. Tem Innovations, G. (2016). ROTEM® delta Manual 2.8.0.02.DE 2016 (Tem Innovations GmbH), pp. 175.
66. Thomas, L., and Müller, G. (2020). Labor & Diagnose 2020. Retrieved 12.01, 2020, Online-Publikation; <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/k16.html>
67. Tripodi, A., and Mannucci, P.M. (2011). The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine* 365, 147-156.
68. Tripodi, A., Primignani, M., Chantarangkul, V., Viscardi, Y., Dell'Era, A., Fabris, F.M., and Mannucci, P.M. (2009). The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thrombosis Research* 124, 132-136.
69. Tripodi, A., Salerno, F., Chantarangkul, V., Clerici, M., Cazzaniga, M., Primignani, M., and Mannuccio Mannucci, P. (2005). Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 41, 553-558.

70. Trotter, J.F., Brimhall, B., Arjal, R., and Phillips, C. (2004). Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 10, 995-1000.
71. Tsochatzis, E.A., Bosch, J., and Burroughs, A.K. (2014). Liver cirrhosis. *Lancet* 383, 1749-1761.
72. Tsoiris, A., and Marlar, C.A. (2020). Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. In *StatPearls (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.).
73. Valla, D.C. (2008). Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 47, 1384-1393.
74. Versteeg, H.H., Heemskerk, J.W., Levi, M., and Reitsma, P.H. (2013). New fundamentals in hemostasis. *Physiological reviews* 93, 327-358.
75. Vieira da Rocha, E.C., D'Amico, E.A., Caldwell, S.H., Flores da Rocha, T.R., Soares E Silva, C.S.S., Dos Santos Bomfim, V., Felga, G., Barbosa, W.F., Kassab, F., Polli, D.A., Carrilho, F.J., Farias, A. Q. (2009). A Prospective Study of Conventional and Expanded Coagulation Indices in Predicting Ulcer Bleeding After Variceal Band Ligation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 7, 988-993.
76. Vuyyuru, S.K., Singh, A.D., Gamanagatti, S.R., Rout, G., Gunjan, D., and Shalimar (2020). A Randomized Control Trial of Thromboelastography-Guided Transfusion in Cirrhosis for High-Risk Invasive Liver-Related Procedures. *Digestive Diseases and Sciences* 65, 2104-2111.
77. Wang, P.L., and Flemming, J.A. (2020). Addressing the global cirrhosis epidemic: one size will not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5, 230-231.
78. Wang, S.C., Shieh, J.F., Chang, K.Y., Chu, Y.C., Liu, C.S., Loong, C.C., Chan, K.H., Mandell, S., and Tsou, M.Y. (2010). Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc* 42, 2590-2593.
79. Wang, X., Chowdhury, J.R., and Chowdhury, N.R. (2006). Bilirubin metabolism: applied physiology. *Current Paediatrics* 16, 70-74.
80. Whiting, D., and DiNardo, J.A. (2014). TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *American journal of hematology* 89, 228-232.
81. Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R.M., Wolfe, R. A., Krom, R. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124, 91-96.
82. Zentrallabor Universitätsklinikum Essen. (2020). Referenzwerteverzeichnis für Erwachsene und Kinder. Retrieved 12.01, 2021, Online-Publikation; <https://www.uk-essen.de/zentrallabor/neu/zenlabhp/media/files/Referenzwerteverzeichnis.pdf>
83. Zimmermann, H., and Trautwein, C. (2016). Akut-auf-chronisches Leberversagen. *Der Gastroenterologe* 11, 28-33.

## 9 ANHANG

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht der Ätiologien der Leberzirrhose .....	10
Abbildung 2 Schematische Darstellung der Pathogenese der Leberfibrosierung.....	11
Abbildung 3 .....	12
Abbildung 4 Der „natürliche“ Verlauf der Leberzirrhoseerkrankung.....	14
Abbildung 5 Immunreaktion bei ACLF Patienten.....	18
Abbildung 6 Anmeldungen und Durchführungen von Lebertransplantationen in Deutschland 2019.....	22
Abbildung 7 MELD Score mit zugehöriger Drei-Monats-Mortalität.....	24
Abbildung 8 Algorithmus der Scoreanwendungen bei Aufnahme eines Patienten mit Akuter Dekompensation .....	26
Abbildung 9 Kaskadenmodell der Gerinnung .....	29
Abbildung 10 Initiationsphase .....	31
Abbildung 11 Amplifikationsphase .....	32
Abbildung 12 Propagationsphase modifiziert nach (Hoffman, 2003).....	33
Abbildung 13 Die Aktivierung bzw. Hemmung der Fibrinolyse (vereinfachte Darstellung) .	34
Abbildung 14 Ursachen der Thrombozytopenie i. R. der chronischen Lebererkrankung .....	35
Abbildung 15 Veränderungen im Blutgerinnungssystem der chronischen Lebererkrankung.	37
Abbildung 16 ROTEM® delta.....	47
Abbildung 17 Schematische Darstellung des Messprinzips der ROTEM.....	48
Abbildung 18 Vorbereitung der Messkanäle .....	50
Abbildung 19 ROTEM Analyse (Mitte) im Vergleich zu vielen verschiedene Labortests.....	52
Abbildung 20 TEMogramm.....	53
Abbildung 21 Nachstellung eines TEMogramms markiert mit den wichtigsten Parametern (Cruz et al., 2017) .....	54
Abbildung 22 Verteilung der Ätiologien der Leberzirrhosepatienten .....	58
Abbildung 23 Verhältnis zwischen der Patientengruppe transplantatfreies Überleben und der Patientengruppe Tod/LTx.....	60
Abbildung 24 Verteilung der Ätiologien in der Patientengruppe transplantatfreies Überleben .....	61

---

Abbildung 25 Verteilung der Ätiologien in der Patientengruppe transplantatfreies Überleben .....	61
Abbildung 26 Kaplan-Meier-Kurve des transplantatfreien Überlebens .....	68
9.2 Tabellenverzeichnis	
Tabelle 1 CLIF-SOFA Score .....	15
Tabelle 2 Schweregradeinteilung des ACLF und ihre zugehörigen Mortalitäten .....	16
Tabelle 3 Child Pugh Score .....	23
Tabelle 4 Prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren.....	29
Tabelle 5 Referenzwerte für die ROTEM®--Tests.....	56
Tabelle 6 Demographische und klinische Daten der Patienten .....	59
Tabelle 7 Demographische und klinische Merkmale im Vergleich.....	62
Tabelle 8 Mittelwerte der gemessene ROTEM®-Werte im Vergleich zu ihren Referenzwerten .....	64
Tabelle 9 Unterschied der ROTEM®-Werte zwischen den Patienten mit transplantatfreiem Überleben und Tod/LTx .....	65
Tabelle 10 Logistische Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen TEM-Parametern und Mortalität/Transplantation bei Patienten mit Leberzirrhose .....	66
Tabelle 11 Uni- und multivariate Analysen des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Variablen und Mortalität/Transplantation bei Patienten mit Leberzirrhose. ....	67

## 9.3 Abkürzungsverzeichnis

ACLF .....	<i>Akut auf chronisches Leberversagen</i>
AD.....	<i>Akute Dekompensation, Akute Dekompensation</i>
ADP.....	<i>Adenosindiphosphat</i>
AIH .....	<i>Autoimmunhepatitis</i>
ALT.....	<i>Alanin-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase</i>
AST.....	<i>Aspartat-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase</i>
AT .....	<i>Antithrombin</i>
ATIII .....	<i>Antithrombin III</i>
BG.....	<i>Bindegewebe</i>
CFT .....	<i>Clotting formation time (Gerinnselfestigkeit)</i>
CLIF-C ACLF Score.....	<i>CLIF Consortium Akute auf chronischen Leberversagen Score</i>
CLIF-C- ADs .....	<i>CLIF Consortium Acute Decompensation Score</i>
CP.....	<i>Child Pugh</i>
CRP.....	<i>C-reaktives Protein, C-reaktives Protein</i>
CT .....	<i>Clotting time, Clotting time (Gerinnungszeit)</i>
EZM .....	<i>Extrazelluläre Matrix</i>
FFP.....	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
FII.....	<i>Faktor II, Prothrombin</i>
FIIa.....	<i>Thrombin</i>
FIII .....	<i>Faktor III</i>
FIX .....	<i>Faktor IX</i>
FV .....	<i>Faktor V</i>
FVII.....	<i>Faktor VII</i>
FVIIa.....	<i>Faktor VIIa</i>
FVIII .....	<i>Faktor VIII</i>
FX .....	<i>Faktor X</i>
FXI .....	<i>Faktor XI</i>
FXIII .....	<i>Faktor XIII</i>

HBV .....	<i>Hepatitis B Virus</i>
HCC .....	<i>Hepatozelluläres Karzinom</i>
HE .....	<i>Hepatische Enzephalopathie</i>
HIV .....	<i>Humanen Immundefizienz-Virus</i>
INR.....	<i>International Normalized Ratio</i>
L130 .....	<i>Lyse Index bei 30 min</i>
L160 .....	<i>Lyse Index bei 60 min</i>
Ly 30 .....	<i>Lyse nach 30 Minuten</i>
Ly 60 .....	<i>Lyse nach 60 Minuten</i>
ML.....	<i>Maximale Lyse</i>
NAFLD .....	<i>Nicht alkoholische Fettlebererkrankung</i>
PAI1 .....	<i>Plasminogenaktivatorinhibitor</i>
PBC.....	<i>Primär biliäre Cholangitis</i>
PPSB .....	<i>Prothrombinkomplex-Konzentrat</i>
PSC .....	<i>Primär sklerosierende Cholangitis</i>
TAFI.....	<i>Trombin-aktivierbarer-Fibrinolyse-Inhibitor</i>
TE.....	<i>Transiente Elastographie</i>
TEM .....	<i>Thrombelastometrie, Thrombelastometrie</i>
TF .....	<i>Tissue factor</i>
TFPI .....	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
TIPS .....	<i>Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt</i>
TM.....	<i>Thrombomodulin</i>
tPa .....	<i>tissue-type-Plasminogenaktivator</i>
TPZ .....	<i>Thromboplastinzeit</i>
TxA <sub>2</sub> .....	<i>Thromboxan A2</i>
vWF.....	<i>von Willebrand Faktor</i>

$\alpha$ 2-PI.....  *$\alpha$ 2-Anti-plasmin*

## 10 DANKSAGUNG

Zuletzt möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mir bei der Erstellung meiner Dissertation zur Seite gestanden haben:

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Lange für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas. Vielen Dank für Ihr immer offenes Ohr, Ihre Geduld, und die exzellente Betreuung. Einen besseren Doktorvater hätte ich mir nicht vorstellen können.

Der wohl größte Dank gilt Dr. med. Jassin Rashidi-Alavijeh, ohne ihn es nie zum Abschluss dieser Arbeit gekommen wäre. Ich danke dir für deine unglaubliche und nicht selbstverständliche Unterstützung und die vielen hilfreichen Impulse zu dieser Arbeit. Du bist ein großes Vorbild für mich!

Auch bedanke ich mich bei den lieben Mitarbeiterinnen der Prä-LTx Ambulanz und Marco Egen für die gute Zusammenarbeit und ihre enorme Hilfe gerade zu Beginn der Datenerhebung.

Meiner Leidensgenossin Kawther Al-Juboori möchte ich ebenfalls danken. Dank dieser Dissertation ist eine wundervolle Freundschaft entstanden. Du bist das i-Tüpfelchen dieser Arbeit.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Freuden. Besonders hervorheben möchte ich Cansu Güngör, Ludowika Schulze-Heiling und Bastian Brunnett. Ich danke euch für eure Freundschaft und dass ihr immer für mich da seid.

Und nicht zuletzt meiner wundervollen Familie, meinen Eltern Nimet und Erdal Ceylan und meinem Bruder Furkan, die meinen Werdegang von Beginn an unermüdlich und geduldig unterstützt haben. Insbesondere meiner Mutter für ihren stets liebevollen und selbstlosen Support in jeder Phase meines Lebens. Danke für die immerwährende und uneingeschränkte Unterstützung und Liebe.

Als aller letztes möchte ich meinem liebevollen Großvater Telat Topal gedenken, dem auch diese Arbeit gewidmet ist. Ich hoffe, du liest das und freust dich für mich.

## 11 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

## 11 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.