

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin - Klinik für Intensivmedizin

Direktor Prof. Dr. med. Stefan Kluge

## **Laktat und Laktatclearance bei kritisch kranken PatientInnen mit akut auf chronischem Leberversagen**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Felix Landahl  
aus Hamburg

Hamburg 2018

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:**  
25.10.2018

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:**  
Priv.-Doz. Dr. med. Valentin Fuhrmann

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:**  
Priv.-Doz. Dr. med. Henning Wege

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:**  
Prof. Dr. Maura Dandri-Petersen

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Arbeitshypothese und Fragestellung</b>	<b>5</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1 <i>Epidemiologie der Leberzirrhose</i>	6
2.2 <i>Pathophysiologie der Leberzirrhose</i>	8
2.3 <i>Akut auf chronisches Leberversagen (ACLF)</i>	9
2.3.1 Definition des ACLF	9
2.3.2 Auslöser des ACLF	12
2.3.3 Pathophysiologie des ACLF	13
2.3.4 Folgen und Therapieoptionen des ACLF	15
2.3.5 Prognose des ACLF	25
2.4 <i>Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung</i>	26
2.4.1 Child-Turcotte-Pugh (CTP)	26
2.4.2 MELD und MELDNa	28
2.4.3 SOFA-Score	29
2.4.4 CLIF-SOFA und CLIF-C	30
2.5 <i>Laktat</i>	33
2.5.1 Laktat im physiologischen Metabolismus	33
2.5.2 Hyperlaktatämie	35
2.5.3 Laktatazidose	36
2.5.4 Dynamik des Laktat-Wertes	41
<b>3 Methoden</b>	<b>41</b>
3.1 <i>PatientInnen</i>	41
3.2 <i>Arterielle Blutdruckmessung</i>	42
3.3 <i>Blutgasanalyse (BGA)</i>	44
3.4 <i>Definitionen</i>	45
3.4.1 Definition der Leberzirrhose	45
3.4.2 Definition des ACLF	46
3.5 <i>Statistische Methoden</i>	46

<b>4 Ergebnisse</b>	<b>47</b>
4.1 <i>Allgemeine Patientencharakteristika</i>	47
4.2 <i>Laktatwerte und Clearance</i>	52
4.3 <i>Laktat und Mortalität bei ACLF</i>	54
<b>5 Diskussion</b>	<b>57</b>
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>7 Abstract</b>	<b>62</b>
<b>8 Verzeichnisse</b>	<b>63</b>
8.1 <i>Abbildungsverzeichnis</i>	63
8.2 <i>Abkürzungsverzeichnis</i>	64
8.3 <i>Literaturverzeichnis</i>	66
<b>9 Danksagung</b>	<b>84</b>
<b>10 Lebenslauf</b>	<b>85</b>
<b>11 Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>85</b>

## **1 Arbeitshypothese und Fragestellung**

Ziel der Arbeit war es, die prognostische Bedeutung des Laktates im Serum kritisch kranker PatientInnen mit akut auf chronischem Leberversagen (ACLF) im Hinblick auf das Überleben zu ermitteln. Mit Hilfe der großen, monozentrischen, retrospektiven Auswertung einer Kohorte intensivmedizinischer PatientInnen wurde analysiert, ob Laktat und Laktatclearance bei Risikostratifizierung von Patientin mit ACLF relevant ist.

Die Arbeitshypothese war, dass die Leber ein zentrales Organ im Stoffwechsel und im Abbau von Laktat ist und eine Beeinträchtigung des Stoffwechsels im Rahmen einer Lebererkrankung somit Einfluss auf den Laktatspiegel haben muss.

Die Aussagekraft des Laktates im Serum bei PatientInnen mit akut auf chronischem Leberversagen ist bislang unzureichend untersucht. Daher sollte neben einer ausführlichen Charakterisierung der Kohorte auch eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt werden, in welcher der Zusammenhang zwischen Laktat und Kurzzeitsterblichkeit untersucht wird, unabhängig von Prädiktoren wie Alter oder Geschlecht.

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie der Leberzirrhose

Als häufig irreversible Organveränderung mit schwerwiegenden Funktionseinbußen ist die Leberzirrhose mit einer Million Toten jährlich für ungefähr 2% aller Todesfälle weltweit verantwortlich, Tendenz steigend. (Mokdad et al., 2014)

Die EU hat laut statistischem Amt der europäischen Union (Eurostat) rund 512 Millionen Einwohner. (Eurostat, 2017) Davon leiden circa 29 Millionen (6%) an einer Leberzirrhose. (Blachier, Leleu, Peck-Radosavljevic, Valla, & Roudot-Thoraval, 2013) An den unmittelbaren Folgen der Zirrhose sterben jährlich 170.000 Europäer. (Blachier et al., 2013) Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) verweist zusätzlich darauf, dass das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) 70-90% aller primären Lebermalignome ausmacht. Das HCC entsteht meist in Folge einer Leberzirrhose, sodass die HCC-assoziierten Todesfälle weitgehend der Leberzirrhose zugerechnet werden können. (Blachier et al., 2013) Außerdem sollte beachtet werden, dass die Leberzirrhose eine unterdiagnostizierte Erkrankung ist, da die Frühsymptome, wie etwa leichte Fatigue oder ein mildes Hautjucken, leicht fehlinterpretiert werden. Daher ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. (E. a Tsochatzis, Bosch, & Burroughs, 2014)

Lebererkrankungen umfassen ein weites Spektrum und lassen sich grob in chronische und akute Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie einteilen. Insbesondere die chronischen Lebererkrankungen resultieren letztendlich im Umbau des funktionstüchtigen Leberparenchyms in Narbengewebe, das in der Funktion eingeschränkt ist. (E. a Tsochatzis et al., 2014) Die genetischen Ursachen (z.B. Morbus Wilson oder Hämochromatose) machen dabei einen eher geringen, aber konstanten Anteil aus.

Weltweit spielen Virushepatitiden, speziell die chronische Hepatitis B und C, eine entscheidende Rolle: Die WHO schätzt sie als ursächlich für circa zwei Drittel aller Zirrhosefälle ein. (Pinzani, Rosselli, & Zuckermann, 2011; Schuppan & Afdhal, 2008; Te & Jensen, 2010)

In Industrienationen wie Deutschland ist die Leberzirrhose oftmals eine Folge der Fettlebererkrankung, häufiger alkoholischer als nicht-alkoholischer Genese. Obwohl der Alkoholkonsum in einigen Regionen Europas (z.B. Südeuropa) stark nachgelassen hat oder auf niedrigem Niveau nahezu konstant ist (z.B. Nordeuropa), sieht die WHO in Gesamteuropa weiterhin den weltweiten Spitzenreiter - mit verheerenden gesundheitlichen Folgen. (World Health Organisation, 2013)

Durch die kulturell unterschiedlichen Konsumgewohnheiten kommt es zu einer geographischen Häufung der Tode durch Leberzirrhose; besonders in Osteuropa steigt die Mortalität bedrohlich stark. (Zatoński et al., 2010) So stirbt beispielsweise jeder tausendste Ungar an einer Leberzirrhose, dagegen nur 0,001% der griechischen Frauen. (Blachier et al., 2013)

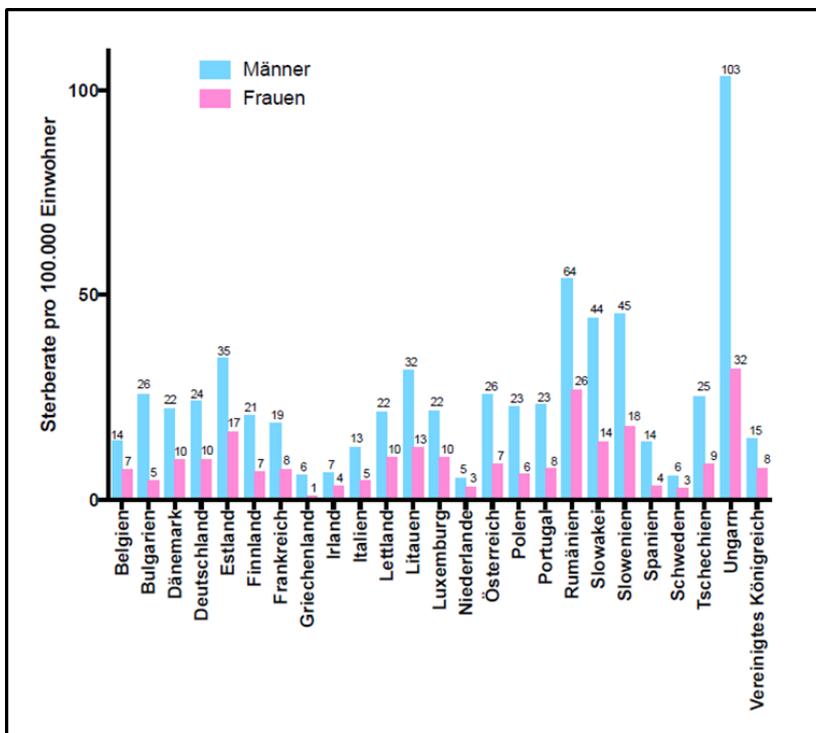


Abbildung 1: Tode durch Zirrhose in Europa

Alle 20- bis 64-Jährigen, auf ganze Personen gerundet und nach Altersgruppen standardisiert.

Bearbeitet nach Blachier et al., 2013

Auch in westeuropäischen Ländern, in denen der Alkoholkonsum seit der Nachkriegszeit

kritisch beobachtet wird, stellt man einen deutlichen Anstieg der Sterblichkeit fest: In Schottland beispielsweise hat sich die Mortalität durch Leberzirrhose in den Zeiträumen zwischen 1987-1991 und 1997-2001 mehr als verdoppelt. (Leon & McCambridge, 2006) In Deutschland steigt die Prävalenz der Zirrhose ebenfalls; die Leberzirrhose zählt hier bereits zu den 20 häufigsten Todesursachen. (Wiegand & Berg, 2013)

Da die Prävalenz von Hepatitis C und Fettlebererkrankungen in der Generation der geburtenstarken Jahrgänge der 1960er Jahre („Babyboomer“) erhöht ist, kommen einige Studien zu dem Ergebnis, dass die Sterblichkeit noch sprunghaft steigen wird. (Davis & Roberts, 2010)

Mit der steigenden Prävalenz kommen auch wachsende Kosten auf das deutsche Gesundheitssystem zu. Die Leberzirrhose und ihre akute Dekompensation sind ein Hauptgrund für Hospitalisierung und vor allem für stationäre Wiederaufnahmen in Krankenhäuser. (Desai & Reau, 2016)

Kommt es zur Aufnahme auf die Intensivstation, kostet dies pro Patient im Durchschnitt 116.200 \$. Die durchschnittliche Liegedauer beträgt 13,8 Tage, wobei mehr als 50% der PatientInnen im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes versterben. (Olson et al., 2011a)

## *2.2 Pathophysiologie der Leberzirrhose*

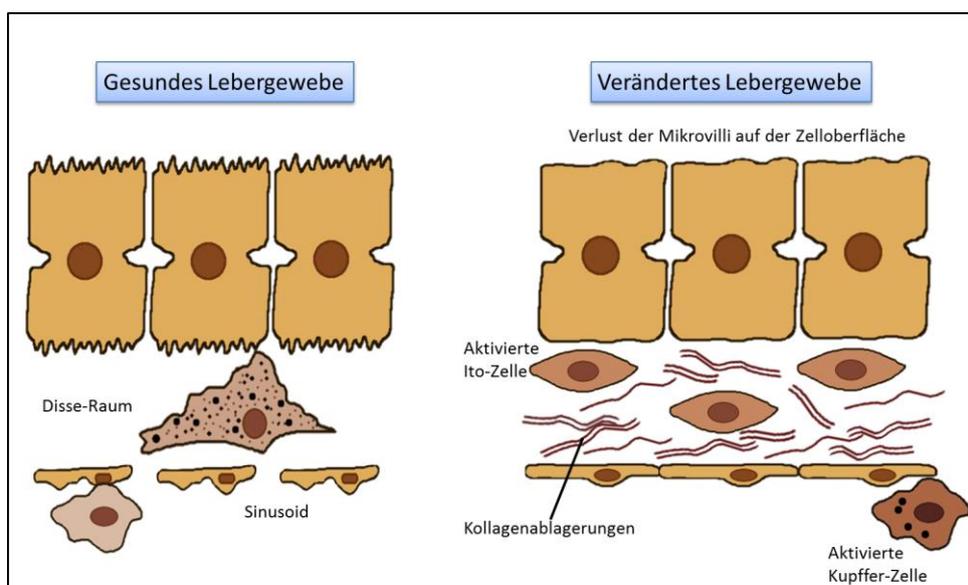
Die Fibrose ist ein unspezifisches Reaktionsmuster der Leber auf alle chronisch entzündlichen und nekrotisierenden Erkrankungen. (Schuppan & Afdhal, 2008) Zwischen den Hepatozyten und den Endothelzellen der Sinusoide findet sich beim Lebergesunden der Disse-Raum, der die Austauschfläche zwischen Blut und Leberzelle bildet. Bei der Leberfibrose wandeln sich die Ito-Zellen (die auch Sternzellen genannt werden) in Myofibroblasten um und produzieren Kollagen Typ 1 und Typ 3, welches sie in den Disse-Raum abgeben. Die Folge ist eine Einschränkung des Stoffaustausches bis zum Funktionsverlust und makroskopisch eine Vernarbung.

Diese Ito-Zell-Aktivierung ist der zentrale Entstehungsmechanismus der Leberzirrhose und wird maßgeblich von benachbarten Kupffer-Zellen vermittelt. Sie gehören dem zellulären Immunsystem an und fördern diese unspezifische

Immunreaktion durch parakrine Mediatoren. (Böcker et al., 2012; Pinzani et al., 2011; Riede, Werner, & Schäfer, 2004; Siegenthaler & Blum, 2006)

Der narbige Umbauprozess bedingt eine schwächere Fenestrierung des Gefäßendothels; dadurch wird die Durchlässigkeit verringert und der Druck im Pfortadersystem steigt (Portale Hypertonie). (Cichoz-Lach, Celiński, Słomka, & Kasztelan-Szczerbińska, 2008; Morales-Ruiz, Rodríguez-Vita, Jiménez, & Ribera, 2015)

Wenn die lobuläre und vaskuläre Architektur der Leber irreversibel zerstört sind, spricht man von einer Leberzirrhose. (E. A. Tsochatzis, Bosch, & Burroughs, 2014)



**Abbildung 2: Pathophysiologie der Leberzirrhose**

Pathomechanismen, die zur Leberfibrose und konsekutiv zu Leberzirrhose führen.

Bearbeitet nach Siegenthaler et al., 2006

## 2.3 Akut auf chronisches Leberversagen (ACLF)

### 2.3.1 Definition des ACLF

Für jeden der 29 Millionen Europäer mit einer chronischen Lebererkrankung (s.o.) besteht ein erhöhtes Risiko binnen eines Monats an einem akut-auf-chronischen Leberversagen (ACLF) zu versterben. Dennoch existiert derzeit kein weltweiter

Konsens über eine Definition dieser Erkrankung: die Auffassungen der europäisch-nordamerikanischen Fachgesellschaften (European Association for the Study of the Liver [EASL] & American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD]) unterscheiden sich in einigen Punkten von der asiatisch-pazifischen Sichtweise der Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL). (Anand & Dhiman, 2016)

Wesentliche Differenzen finden sich beim Kriterium der Lebergrunderkrankung (Notwendigkeit einer Zirrhose), der Auslöser (insbesondere bei Sepsis und Varizenblutung) sowie der Frage, ob eine zeitliche Begrenzung zwischen Auslöser und ACLF sinnvoll ist. (Kim & Kim, 2013; Moreau, Jalan, & Arroyo, 2015; Shiv Kumar Sarin et al., 2009) Die Differenzen zwischen den konkurrierenden Definitionen sind in Tabelle 1 zu sehen; im Zuge dieser Arbeit wird die ACLF-Definition der EASL verwendet.

Diagnosekriterium	APASL-Definition	EASL-CLIF-Definition
Bilirubin	≥ 5mg/dl	≥ 12mg/dl
INR	≥ 1,5	≥ 2,5
Hepatische Enzephalopathie	Jede HE	Nur Grad III und IV nach Westhaven
Aszites	Kann auftreten	Nicht Teil der Definition
Zeit zwischen Auslöser und ACLF	4 Wochen	Nicht definiert
Sepsis als akuter Auslöser	Nein	Ja
Varizenblutung als akuter Auslöser	Nein (Es sei denn als Auslöser relevanter Gelbsucht oder Gerinnungsstörung)	Ja
Extrahepatisches Organversagen	Nein	Ja
Chronische Lebererkrankung	Nur kompensierte Leberzirrhosen	Alle Leberzirrhosen, auch mit Dekompensation

**Tabelle 1: Definitionen des ACLF im Vergleich**

Die Definition der Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL) in Gegenüberstellung zur aktuellen EASL-CLIF-Definition.

Bearbeitet nach Singh & Ganesh Pai et al., 2015

Die European Association for the Study of the Liver definiert das Vorliegen eines ACLF anhand folgender Kriterien:

Vorhandensein einer Leberzirrhose mit

- I. Akuter Dekompensation der Leberzirrhose
- II. (zumeist extrahepatischem) Organversagen
- III. Hoher Kurzzeitmortalität (28-Tage Mortalität >15%)

Daraus ergibt sich eine deutliche Abgrenzung zum akuten Leberversagen, welches den Funktionsverlust einer zuvor gesunden Leber beschreibt und mit einer signifikant besseren Prognose einhergeht. (Moreau et al., 2015)

Die akute Dekompensation ist häufig die Einweisungsdiagnose, doch im Kontrast zu einer isolierten Entgleisung der Leberzirrhose wird das ACLF durch zum Teil multiple Organausfälle verkompliziert und bedarf besonderer intensivmedizinischer Betreuung. (Jalan et al., 2012; Olson et al., 2011b)

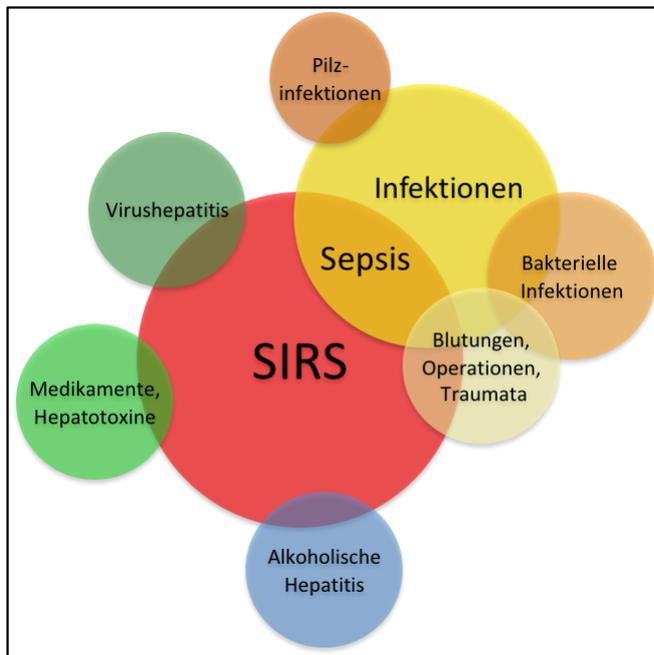
Ein akut auf chronisches Leberversagen haben in dieser Arbeit ausschließlich PatientInnen, die mindestens die Kriterien für ein ACLF Grad 1 nach Moreau et al erfüllen (siehe Tabelle 2).

Schweregradeinteilung des ACLF nach Moreau et al.	
Kein ACLF	
Grad 1	Einfaches Organversagen (Gerinnung, Leber, Kreislauf, Lunge) bei Patienten mit Serum-Kreatinin zwischen 1,5-1,9 mg/dl und/oder hepatischer Enzephalopathie Stadium 1-2 nach West-Haven
	Hepatische Enzephalopathie Stadium 3-4 nach West-Haven mit Serum-Kreatinin zwischen 1,5-1,9 mg/dl
Grad 2	Zweifaches Organversagen
Grad 3	Dreifaches- oder Multiorganversagen

**Tabelle 2: Schweregradeinteilung des ACLF**

Bearbeitet nach Moreau et al.. 2013

### 2.3.2 Auslöser des ACLF



**Abbildung 3: Klassische Auslöser eines ACLF**

Eine zentrale Rolle kommt der systemischen Reaktion der PatientInnen zu.

Diese geht häufig, aber nicht zwingend, mit einer Infektion einher.

Bearbeitet nach

Olson&Kamath et al., 2011

Die klassischen Auslöser eines ACLF sind in Abbildung zusammengefasst. Es sollte allerdings erwähnt werden, dass sich nur in ca. 40% der Fälle eine eindeutige Ursache für das ACLF ausmachen lässt, daher ist ein spezifischer Auslöser für die Diagnosestellung nicht notwendig. Dennoch ist die Kenntnis über den Auslöser von Vorteil: In 33% aller Fälle sind bakterielle Infektionen die Ursache und es kann eine antibiotische Therapie angestrebt werden. (Moreau, 2015)

Unter besonderem Risiko für die Entwicklung eines ACLF stehen junge Menschen mit aktivem Alkoholismus. Darüber hinaus sind bis zu 23% der Fälle von ACLF in westlichen Populationen mit einer Hepatitis C oder einer Hepatitis B zusätzlich zum aktiven Alkoholismus assoziiert. In Asien hingegen scheinen unbehandelte und reaktivierte Hepatitis-B-Infektionen eine wichtigere Rolle zu spielen. (Arroyo, Moreau, Jalan, & Ginès, 2015; Blasco-Algora, Masegosa-Ataz, Gutierrez-Garcia, Alonso-Lopez, & Fernandez-Rodriguez, 2015)

Als seltenerer Auslöser ist die "drug-induced liver injury" (DILI) zu nennen: Diese gilt als besonders schwerwiegende Medikamentennebenwirkung, die beispielsweise im Zusammenhang mit einigen Antibiotika (Makrolide,

Fluorchinolone) oder Antiepileptika (Lamotrigin, Carbamazepin) stehen. (Chalasanani et al., 2014; Shiv K. Sarin & Choudhury, 2016)

Auch vaskuläre Ursachen wie eine Portalvenenthrombose oder das Budd-Chiari-Syndrom wurden als Auslöser eines ACLF beschrieben. Indirekt wäre auch ein extrahepatisches Ereignis wie Operations- oder Unfalltraumata oder eine Blutung durch portale Hypertension als Ursache denkbar. (Arroyo et al., 2015; Moreau et al., 2015)

### *2.3.3 Pathophysiologie des ACLF*

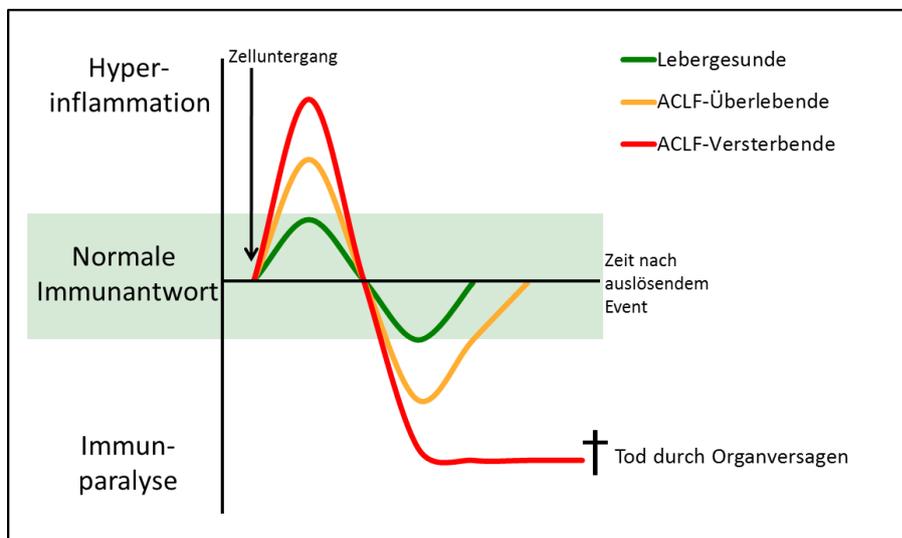
Eine Schlüsselrolle scheint die inadäquate Immunreaktion des Wirtes durch fehlende Toleranzmechanismen zu spielen, die gemeinsam mit verschiedenen Virulenzfaktoren und Toxinen der Bakterien zu einer Schädigung körpereigenen Gewebes führt. (Moreau, 2015)

Ein ACLF verläuft laut Jalan et al. in zwei Phasen: Zunächst kommt es zu einer Hyperinflammation, da der menschliche Organismus Transkriptionsfaktoren wie den „nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells“ (NF- $\kappa$ B) und das Aktivator-Protein-1 hochreguliert. Die daraus resultierende Überproduktion proinflammatorischer Botenstoffe wie z.B. Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sorgt für die „Systemic Inflammatory Response Syndrome“- (SIRS-) Phase des ACLF. (Foster, Hargreaves, & Medzhitov, 2007; Jalan et al., 2012; Zimmermann & Trautwein, 2016)

Anders als beim Lebergesunden ist das Negativfeedback der Monozyten im chronischen Leberversagen stark verringert: die TNF- $\alpha$ -Ausschüttung wird also hochreguliert, jedoch nicht bedarfsgerecht reduziert. (Tazi et al., 2006)

Zum Ausgleich dieser exzessiven Überreaktion schließt sich eine kompensatorische Immunparalyse an, die durch immunsuppressive Zytokine dominiert wird.

Ob ein ACLF überlebt wird, hängt laut diesem „Konzept der sequenziellen Immundysregulation“ hauptsächlich davon ab, ob die Immunparalyse überstanden wird, ohne an sekundären Infekten oder einem Organversagen zu versterben (siehe Abbildung 4). (Jalan et al., 2012)



**Abbildung 4: Konzept der sequenziellen Immundysregulation**

Wird die Immunparalyse überdauert, ohne an Organversagen oder sekundären Infekten zu versterben?

Bearbeitet nach Zimmermann et al., 2016

Ein bakterieller Infekt ist allerdings nur in ca. 1/3 der Fälle der Trigger eines ACLF. Der Gewebeuntergang durch eine überschießende Reaktion auf Bakterienbestandteile kann also nicht der alleinige Mechanismus des ACLF sein. (Moreau, 2015)

Auch eine sterile Entzündung z.B. durch eine alkoholische Hepatitis bedeutet oxidativen Stress für körpereigenes Gewebe und das unspezifische Immunsystem scheint auf die frei werdenden Zellbestandteile zu reagieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der Rezeptoren, die der Identifikation wirtsfremder Zellen dienen sollen (Pattern-Recognition Receptors), die gleichen Kaskaden initiiert, wenn sie endogene Moleküle bindet. Kommt es zur Nekrose und damit zum unkontrollierten Freiwerden von Zellbestandteilen ist eine sequenzielle Immundysregulation möglich, unabhängig von der Ursache des Zelluntergangs. (Beg, 2002; Tsan & Gao, 2004)

### 2.3.4 Folgen und Therapieoptionen des ACLF

Ein ACLF verläuft besonders fulminant, ist aber kein Zeichen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ohne therapeutische Perspektive, sondern kann in jedem Stadium der Grunderkrankung auftreten. (Moreau & Arroyo, 2015)

Jedem zweiten ACLF liegt ein therapierbarer Auslöser zu Grunde, sodass das ACLF theoretisch ein reversibles Leberversagen ist.

Die PatientInnen profitieren von einer intensivmedizinischen Betreuung, deren Maßnahmen sich in die Therapie der Auslöser (Sepsis, Blutung, DILI, reaktivierte Virushepatitis, alkoholische Hepatitis etc.) und die Kontrolle der Komplikationen (Aszites, Hepatische Enzephalopathie, kompromittierte Gerinnung, Hämodynamik, respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen etc.) unterteilen lassen. (Nadim et al., 2016)

Die Kontrolle der Komplikationen umfasst unter anderem Organunterstützungsverfahren und kann den Gesundheitszustand nicht nur für die Therapie stabilisieren, sondern auch als „bridge to transplant“ gesehen werden.

#### *Therapie der Auslöser:*

##### **Sepsis**

Im ACLF ist die Wahrscheinlichkeit, aufgrund einer spontan bakteriellen Peritonitis oder einer Pneumonie eine Sepsis zu entwickeln, signifikant erhöht. (Moreau et al., 2013b) Aus diesem Grund sollten PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose generell als Risikopopulation für eine Sepsis gelten. Im Fall einer gastrointestinalen Blutung oder massivem Aszites kann eine kalkulierte Antibiotikatherapie, vor Entwicklung einer Sepsis, das Überleben verbessern. (Bernard et al., 1999; Saab, Hernandez, Chi, & Tong, 2009)

Um das Überleben von PatientInnen mit bestehender Sepsis zu verbessern, weist die „Surviving Sepsis Campaign“ in ihren „Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock“ auf die sogenannte „Golden hour of sepsis“ hin: Innerhalb der ersten Stunde, bevor zeitaufwändige Diagnostik die Chancen einer Therapie schmälern, soll eine kalkulierte antibiotische Therapie gestartet werden. (Dellinger et al., 2013) Andere Autoren plädieren sogar auf einen

Therapiestart vor Erreichen des Krankenhauses. (Chaudhary, Hohenstein, & Bayer, 2014)

### **Blutung**

Die submukösen Venen der Speiseröhre treten durch den erhöhten Pfortaderdruck hervor und bilden sogenannte Ösophagusvarizen. Eine Blutung aus diesen Varizen ist ein gefürchteter medizinischer Notfall, da trotz rascher Behandlung ca. 20% der PatientInnen versterben. (Garcia-Pagan, Reverter, Abrales, & Bosch, 2012)

Die Therapie bei Varizenblutungen besteht nicht nur in einer endoskopischen Ligatur kombiniert mit einer vasoaktiven Medikation (Terlipressin oder Somatostatin), auch der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) hat in den letzten Jahren zur Senkung der Mortalität geführt. (Garbuzenko, 2016; Schmidt, Barritt, Orman, & Hayashi, 2015)

Im Falle Hb-relevanter Blutungen wurde gezeigt, dass eine restriktivere Transfusionsstrategie einer liberalen überlegen ist. Ein Hämoglobinwert von 7 g/dl ist wesentlich sicherer als der Versuch, die Normwerte (12 g/dl -17,5 g/dl) zu erzielen, da sich darunter das Überleben signifikant verschlechtert. (Villanueva et al., 2013)

Herkömmliche Gerinnungstests sind sehr eingeschränkt geeignet, das Blutungsrisiko bei Leberzirrhose zu stratifizieren, da sowohl die Synthese prokoagulatorischer als auch antikoagulatorischer Faktoren kompromittiert ist. (Mannucci, 2006) Außerdem wird die portal-hypertensive Komponente des erhöhten Blutungsrisikos bei Zirrhose durch globale Gerinnungstest nicht berücksichtigt. Neben dem Faktorenmangel tragen auch die beschleunigte Fibrinolyse und die Thrombozytopenie zur Blutungsneigung bei. (MATSUSHITA & SAITO, 2006) So konnte mittlerweile bei kritisch kranken PatientInnen mit Leberzirrhose gezeigt werden, dass niedrige Thrombozytenzahlen, niedrige Fibrinogenspiegel und eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bei Aufnahme auf die Intensivstation mit Blutungskomplikationen assoziiert sind. (Drolz et al., 2016)

Eine prophylaktische Transfusion von Blutprodukten ist jedoch auch bei diesen „RisikopatientInnen“ aufgrund der zahlreichen Transfusionsrisiken nicht empfohlen. (Kor & Gajic, 2010; Nadim et al., 2016; Olson et al., 2011b)

## DILI

Drug-induced liver injury (DILI) ist ein Sammelbegriff für verschiedene durch Medikamente hervorgerufene Leberschäden (siehe Abbildung 5). In jedem Fall ist das frühzeitige Absetzen der auslösenden Substanz essenziell für den Therapieerfolg. (Katarey & Verma, 2016)

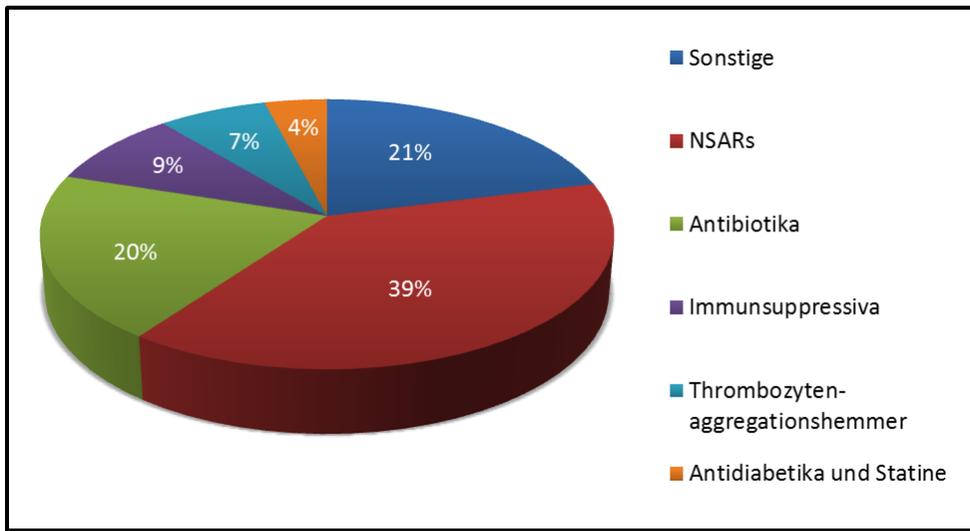


Abbildung 5: Drug-induced liver injury (DILI)

Diese Substanzen führen besonders häufig zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bis hin zum DILI.

Bearbeitet nach Licata, 2016

Bei DILIs im Zusammenhang mit dem Antiepileptikum Valproat hat sich ein Überlebensvorteil durch die Behandlung mit L-Carnitin gezeigt. (Bohan et al., 2001)

Eine rasche Steroidtherapie ist sinnvoll, wenn es sich um immunvermittelte DILIs handelt, wie sie für einige Antibiotika (z.B. Nitrofurantoin) typisch sind. (Weiler-Normann & Schramm, 2011)

## Reaktivierte Virushepatitis

Die WHO geht davon aus, dass sich ein Drittel der Menschheit mit Hepatitis B infiziert hat und schätzt die Zahl der chronischen Träger auf rund 240 Millionen. (Komatsu, 2014) Die Einsatzmöglichkeit von nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wie Lamivudin und Entecavir hat sich hierbei nicht nur

als probates Mittel bei akuten Hepatitis-B-Infektionen gezeigt, sondern auch in der Behandlung des ACLF konnte ein verbessertes Kurz- und Langzeitüberleben gezeigt werden. (Chen et al., 2012; Cui et al., 2010; Philips & Sarin, 2014)

### **Alkoholische Hepatitis**

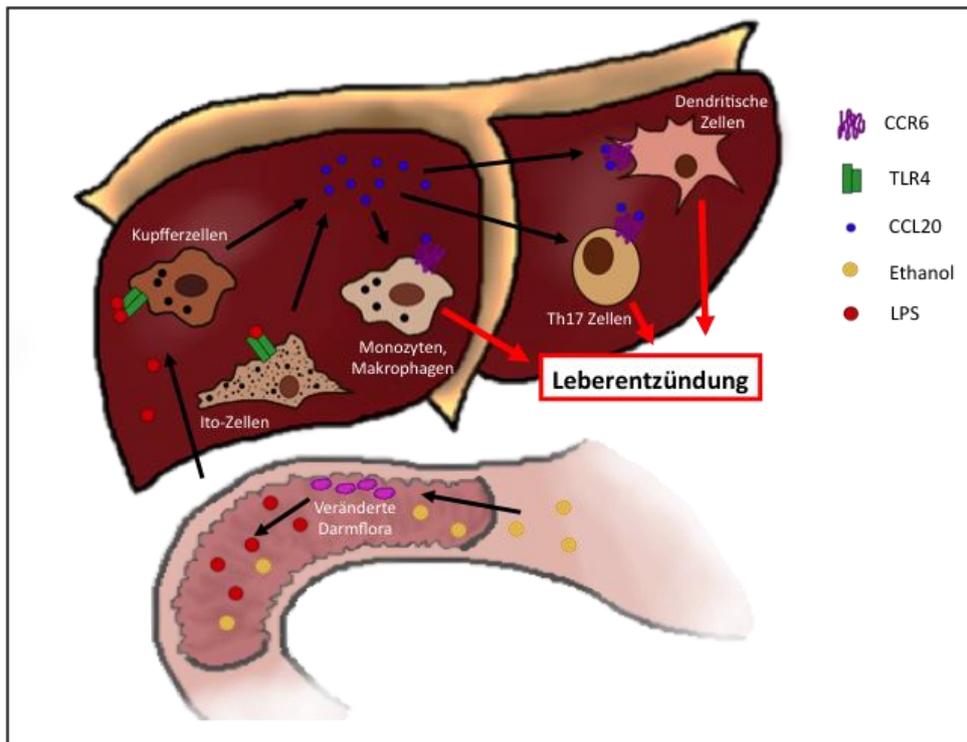
Die alkoholische Hepatitis ist ein ACLF-Auslöser, der nicht auf virale oder bakterielle Infektionen zurückzuführen ist, sondern auf exzessiven Alkoholkonsum. (Singal & Shah, 2016)

Der Alkohol und die häufig vergesellschaftete Mangelernährung verändern die Darmflora und es gelangen mehr Bakterienproteine wie z.B. Lipopolysaccharide ins Pfortaderblut (siehe Abbildung 6). Die ortsständigen Immunzellen der Leber (Ito-Zellen, Kupferzellen) setzen daraufhin vermehrt Botenstoffe frei, die zu einer schweren Entzündung führen. (Shasthry & Sarin, 2016)

Die Therapie der alkoholischen Hepatitis muss stets zwei Aspekte berücksichtigen: Zum einen muss eine Alkoholkarenz eingehalten und Maßnahmen gegen die Mangelernährung ergriffen werden, notfalls mit parenteraler Ernährung; zum anderen muss eine medikamentöse Entzündungshemmung erfolgen. (Cohen & Ahn, 2009)

Zur Entzündungshemmung hat sich bei der schweren Alkoholhepatitis eine Therapie mit 40mg Prednisolon pro Tag für mindestens 4 Wochen etabliert. (P Mathurin et al., 1996; McCullough & O'Connor, 1998) Während jedoch eine placebokontrollierte Studie aus dem Jahr 2002 der Steroidtherapie einen signifikanten Überlebensvorteil attestierte, konnte ein späteres Cochrane-Review mit 15 Studien über 35 Jahre keinen Nutzen in dieser Behandlung feststellen. (Philippe Mathurin et al., 2002; Rambaldi et al., 2008) Aufgrund dieser widersprüchlichen Forschungsergebnisse kann es sinnvoll sein, einen Therapieversuch mit Prednisolon zu starten und die Behandlung frühzeitig auf ihr Ansprechen zu kontrollieren. Die PatientInnen ohne Behandlungserfolg („non-responder“), können mit Hilfe des „Lille-Modells“ oder des Bilirubinspiegels erkannt werden und ein anderes Medikament erhalten (z.B. N-Acetylcystein, Pentoxifyllin, TNF- $\alpha$ -Blocker, Propylthiouracil). (Louvet et al., 2007; Philippe Mathurin et al., 2003)

Einen zweifelsfreien Überlebensvorteil verspricht aber keines der bekannten Medikamente, sodass große Hoffnung in die Erforschung des Lipopolysaccharid-Toll-Like-Receptor-4-Signalwegs gesetzt wird. (Odena et al., 2016)



**Abbildung 6: Möglicher Pathomechanismus der alkoholischen Hepatitis**

Die veränderte Darmflora spielt eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung von Entzündungszellen.  
 Bearbeitet nach Shashtry & Sarin, 2016

*Therapie der Komplikationen:*

### **Nierenversagen**

Das ACLF ist stark über das Organversagen definiert und am häufigsten handelt es sich dabei um ein akutes Nierenversagen. (Cardenas & Gines, 2011; Maiwall, Sarin, & Moreau, 2016)

Eine akute Verschlechterung oder gar der Verlust der Nierenfunktion kann nach drei Ursachen unterteilt werden:

1. Prärenales Nierenversagen mit renaler Hypoperfusion als Ursache.
2. Renales Nierenversagen bedingt durch Untergang der Tubuluszellen (ischämisch oder toxisch).

### 3. Postrenales Nierenversagen als Ausdruck einer gestauten Niere durch eine Harnwegsobstruktion.

Zum Nierenversagen im ACLF kommt es meist durch das Hepatorenale Syndrom (HRS), einem Sonderfall des akuten Nierenversagens, welches nur bei bestehender Leberzirrhose auftritt. (Cardenas & Gines, 2011; Maiwall et al., 2016)

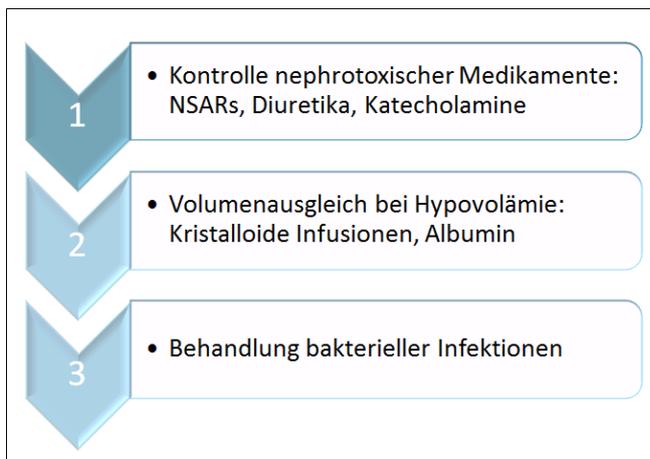
Um der portalen Hypertension entgegenzuwirken, schüttet der Körper vasoaktive Substanzen aus, die zu einer arteriellen Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führen. Hierdurch erhöht sich jedoch der intestinale Kapillardruck und es kommt zum Austritt von Flüssigkeit in die Bauchhöhle (Aszites). Dieser intravasale Volumenmangel führt zu einer Verschlechterung der Nierendurchblutung. (Enescu et al., 2016)

Das akute Auftreten in weniger als zwei Tagen und das schlechte Ansprechen auf Volumentherapie spielen eine Schlüsselrolle in der hohen Kurzzeitsterblichkeit des ACLF. (Maiwall et al., 2016)

Strukturelle Analysen der Intensivstationen in Deutschland konnten zeigen, dass sich insbesondere an Unikliniken differenziert gesteuerte, kontinuierliche Dialyseverfahren durchsetzen, wie sie in der „KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury“ empfohlen werden. Das Volumen kann bei dieser Nierenersatztherapie pro Stunde und auf das Gewicht oder Retentionsparameter angepasst werden und gilt daher besonders bei den kreislaufinstabilen, kritisch Kranken von Vorteil. (Langham et al., 2014; Schindler et al., 2014)

Die Diagnostik und Therapie des akuten Nierenversagens in PatientInnen mit Leberzirrhose stellt eine besondere Herausforderung dar, weil bereits die Baseline des Serumkreatinins nicht mit der Normalbevölkerung vergleichbar ist. (Sherman, Fish, & Teitelbaum, 2003) Die überarbeiteten Konsensus-Leitlinien von Angeli et al, empfehlen daher, falls verfügbar, den Serumkreatininwert 3 Monate vor Aufnahme zu wählen. Ein Anstieg von  $\geq 0,3\text{mg/dl}$  in 48 Stunden oder 50% binnen einer Woche gelten als akutes Nierenversagen bei Leberzirrhose. (Angeli et al., 2015)

Die empfohlenen Grundpfeiler der Therapie sind in Abbildung 7 dargestellt.



**Abbildung 7: Grundlagen der Therapie des akuten Nierenversagens**

### **Aszites**

Die Ansammlung von seröser Flüssigkeit im Peritonealraum ist eine häufige Komplikation bei PatientInnen mit Leberzirrhose, die allerdings zu einer beträchtlichen Verschlechterung der Prognose beiträgt. (Moore et al., 2003; Wong, 2012)

Die Gefahr liegt dabei in der Durchwanderung der Darmwand durch Bakterien (meist *Escherichia coli* oder Klebsiellen), die sich in der Aszitesflüssigkeit vermehren und das Peritoneum infizieren („Spontan bakterielle Peritonitis“). (Hillebrand, 2002)

Zur Behandlung leichter Fälle von Aszites empfiehlt die EASL eine Salzrestriktion und den Einsatz von Diuretika. (Gines et al., 2010) Da ein ACLF jedoch häufig mit einem Nierenversagen einhergeht, ist diese Empfehlung im ACLF selten umsetzbar. Geeigneter ist meist die Therapieempfehlung für große Volumina therapierefraktären Aszites: Das Ablassen (Parazentese) von Flüssigkeit mittels spezieller Parazentesenadeln oder das Legen eines Dauerkathetersystems. Wichtig sind dabei die simultane Gabe von Albumin und die ständige Flüssigkeitsbilanzierung inklusive Elektrolytkontrolle. (Gines et al., 2010; Gordon, 2012)

Die Anlage eines TIPS würde sofort einen Teil des Blutes über die Lebervene umleiten und den portalen Hypertonus sowie die Aszitesbildung verringern. Allerdings birgt diese Umgehung der Leber auch das Risiko der Entstehung oder Aggravation einer hepatischen Enzephalopathie, weshalb ein TIPS beim ACLF selten indiziert ist. (Moore et al., 2003)

## **Hepatische Enzephalopathie (HE)**

Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts entdeckten die russischen Wissenschaftler Marcell Ninko und Ivan Pavlov einen Zusammenhang zwischen der „Eck'schen Fistel“ (zwischen der Vena cava inferior und der Vena portae) und schweren neurologischen Defiziten. (Hahn, Massen, Nencki, & Pawlow, 1893)

Daraus leitet sich die Vorstellung ab, das Zellgift Ammoniak, welches beim Abbau von Aminosäuren anfällt, sei für die hepatische Enzephalopathie verantwortlich. Die Akkumulation von Ammoniak kann über eine Veränderung der Darmflora durch die Gabe von Rifaximin oder Lactulose behandelt werden. (J. S. Bajaj, 2010)

Es kommt allerdings auch zur Verschlechterung des neurologischen Status ohne Veränderung der Leberfunktion oder des Ammoniakspiegels, weshalb die HE wahrscheinlicher eine systemische Funktionsstörung ist. (Aldridge, Tranah, & Shawcross, 2015) Die HE wird klassischerweise nach den West-Haven Kriterien in 4 Kategorien unterteilt (Tabelle 3).

Die hepatische Enzephalopathie des ACLF muss jedoch von der isolierten HE unterschieden werden: Die isolierte HE ist ein Phänomen der älteren PatientInnen ohne aktiven Alkoholismus oder mit Leberzirrhose nach Hepatitis-C-Infektion. Häufig stellt sich die HE durch langzeitige Diuretikatherapie und proteinreiche Diät über Monate hinweg ein.

Für ein ACLF mit HE ist ein Absetzen der Medikamente und eine Veränderung der Darmflora keine hinreichende Therapie und die neurologischen Defizite gehen mit einer wesentlich schlechteren Prognose einher. (Cordoba et al., 2014)

Bei diesen zumeist jüngeren PatientInnen wird eine Behandlung der Hyponatriämie und vor allem der systemischen Inflammation empfohlen. (Aldridge et al., 2015; Córdoba, García-Martínez, & Simón-Talero, 2010; Shawcross et al., 2011)

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Leichte Schläfrigkeit	Somnolenz	Sopor	Coma hepaticum
Konzentrationsstörungen	Dysarthrie	Unzusammenhängende Sprache bei Erwachen	Keine Reaktion auf Schmerzreize
Beginnender „flapping tremor“	Apathie	Spastik	Erloschene Reflexe
Einfache Rechenaufgaben können nicht gelöst werden	Eingeschränkte zeitliche Orientierung Beginnende EEG-Veränderungen	Leichter Foetor hepaticus	

**Tabelle 3: Die Hepatische Enzephalopathie nach West-Haven-Kriterien**

Die Bandbreite reicht von subklinischen Anzeichen wie Konzentrationsstörungen und verlangsamter Reaktion, bis hin zur Spastik und Coma hepaticum.

Bearbeitet nach Gundling F. et al.

### Respiratorische Insuffizienz

Kommt es zu einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt oder zum Auftreten eines hepatischen Komats ist eine Intubation notwendig, um die Atemwege zu sichern. (Olson et al., 2011b) Ist darüber hinaus eine mechanische Ventilation nicht zu vermeiden gelten Beatmungsstrategien mit niedrigen Tidalvolumina als lungenschonend. (Plataki & Hubmayr, 2010; The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) Unabhängig von modernen Beatmungsmöglichkeiten hat ein respiratorisches Versagen nach wie vor eine schlechte Prognose – PatientInnen mit Leberzirrhose, die mechanisch ventilert werden, haben eine Mortalität zwischen 60% und 91%. (Levesque, Saliba, Ichai, & Samuel, 2014)

### **Experimentelle Therapieversuche**

Für experimentelle Therapieversuche wie Leberunterstützungssysteme oder der Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) konnte bislang kein Überlebensvorteil gezeigt werden; derartige Therapieversuche sind daher aktuell nur im Rahmen von Studien als sinnvoll zu erachten. In Zukunft könnten neue Therapiestrategien jedoch zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens bei PatientInnen mit ACLF beitragen. (Chavez-Tapia et al., 2015; Kribben et al., 2012; Stadlbauer, Davies, Sen, & Jalan, 2008)

### **Sonderrolle Lebertransplantation (LTX)**

Die Lebertransplantation sorgt mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 87% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 82% für eine Lebenserwartung, die sich PatientInnen ohne ACLF annähert. In den letzten Jahren stieg die Zahl der durchgeführten Lebertransplantationen in Deutschland in geringem Maße: Waren es im Jahr 2001 noch unter 800 Lebertransplantationen im gesamten Bundesgebiet, gibt die Deutsche Stiftung für Organtransplantation für 2015 circa 900 PatientInnen an. Nach der Systematik der European Liver Transplant Registry gehen allerdings nur ein gutes Drittel der Organe an PatientInnen mit Leberzirrhose. (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2015; Statistisches Bundesamt & Robert Koch Institut, 2003)

So herrscht in absoluten Zahlen ein deutlicher Organmangel und durch das kurze Überleben der PatientInnen mit ACLF sterben die meisten Kandidaten auf der Warteliste. (Finkenstedt et al., 2013)

Ob eine Lebertransplantation trotz aktivem Alkoholismus überhaupt eine Therapieoption darstellt, wird in Abhängigkeit der gesellschaftlichen Bewertung des Substanzgebrauchs und des Organmangels kontrovers diskutiert. Ob jedoch die 6-monatige Abstinenz, die von den meisten Transplantationszentren gefordert wird, einen Einfluss auf die Substanzabhängigkeit nach der Transplantation hat, wird zunehmend bezweifelt. (Russ et al., 2016)

Trotz des Organmangels hat sich die Prognose der Leberzirrhose auf Intensivstationen in den letzten Jahren deutlich verbessert. (Saliba, Ichai, Levesque, & Samuel, 2013)

### 2.3.5 Prognose des ACLF

Ein wichtiges etabliertes Diagnosekriterium ist das Vorliegen eines extrahepatischen Organversagens. Hiervon ist die Prognose abhängig: Während ein ACLF mit einem Ein-Organversagen noch mit einem 30-Tagesüberleben von 73% vergesellschaftet ist, sinkt die Überlebensrate bei einem Zwei-Organversagen auf 51,3%, bei drei Organen auf 36% und bei Vorliegen eines Multiorganversagens mit 4 extrahepatischen Organen auf 23%. (Jasmohan S. Bajaj et al., 2014)

Hierbei nimmt die Niere eine Sonderrolle ein, weil allein die Akutform des hepatorenenal Syndroms eine Sterblichkeit von bis zu 75% aufweist. Daher spielen nephroprotektive Verfahren in der Therapie des ACLF eine wichtige Rolle. (Moreau & Lebec, 2003)

Insgesamt beträgt die 28-Tage Mortalität des ACLF 32%. (Jalan et al., 2014)

Stehen diese Funktionsverluste von Organen im Zusammenhang mit einer überschießenden Immunantwort auf eine Infektion, spricht man von einer Sepsis bzw. von einem septischen Schock und die Mortalität steigt auf über 90%. Der Behandlungserfolg der Infektion limitiert somit die therapeutischen Möglichkeiten. (Austin & Shawcross, 2008)

Der massive Aufwand von Ressourcen (116.200 \$ pro Einweisung auf die Intensivstation [ICU]) wird angesichts der niedrigen Erfolgsaussichten kontrovers diskutiert. (Das et al., 2010) Allerdings ist im letzten Jahrzehnt ein deutlicher Trend zur Reduktion der Mortalität von PatientInnen mit Leberzirrhose, die auf die ICU aufgenommen werden, zu verzeichnen. (Saliba et al., 2013)

Neben den zunehmenden Möglichkeiten des Organersatzes als „bridge to transplant“ spielt dabei auch die Validierung prädikativerer Früherkennungshilfen eine entscheidende Rolle: Da sich die Prognose mit jedem weiteren Organversagen verschlechtert, sollten ACLF PatientInnen möglichst früh erkannt und einer intensivmedizinischen Behandlung zugeführt werden. (Moreau et al., 2015; Saliba et al., 2013; Q. Zhang et al., 2015)

## *2.4 Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung*

Um die Patientenversorgung zu optimieren werden zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung gesammelte klinische, labordiagnostische und Daten bildgebender Verfahren zur Übersicht in Scores zusammengefasst. Therapeutische, diagnostische und pflegerische Maßnahmen können mit Hilfe von Scores genauer gesteuert und ihr Erfolg zuverlässiger überprüft werden. Die Entwicklung einheitlicher Diagnosesysteme dient gleichzeitig der verbesserten Früherkennung und verbessert somit das Überleben.

Neben dem wissenschaftlichen Nutzen, in klinischen Studien eine höhere Vergleichbarkeit zu erzielen dient die verbesserte Einschätzung des Mortalitätsrisikos auch den Angehörigen, die zu Recht eine realistische Prognose einfordern.

### *2.4.1 Child-Turcotte-Pugh (CTP)*

Den ersten etablierten Score zur Einschätzung von Leberschäden publizierten C.G. Child und J.G. Turcotte von der Universität Michigan vor über 50 Jahren: Sie wiesen den Ikterus, die Enzephalopathie und den Aszites der PatientInnen als gemeinsame Charakteristika einer schlechten Leberfunktion aus. (Child CG, Turcotte JG & Child CG, 1964; D'Amico, Garcia-Tsao, & Pagliaro, 2006)

Um das Überleben unter der Therapie von Ösophagusvarizen zu beschreiben, fügte R.N.H. Pugh 1973 den damals üblichen Gerinnungsparameter „Prothrombinzeit in Sekunden“ (der heute in den Quick-Wert umgerechnet wird) und Albumin als Syntheseparameter hinzu. Die Gelbsucht objektivierte er anhand des Serumbilirubinspiegels. Die Berechnung des Child-Turcotte-Pugh-Scores ist in Tabelle 4 dargestellt. (Pugh, Murray-Lyon, Dawson, Pietroni, & Williams, 1973)

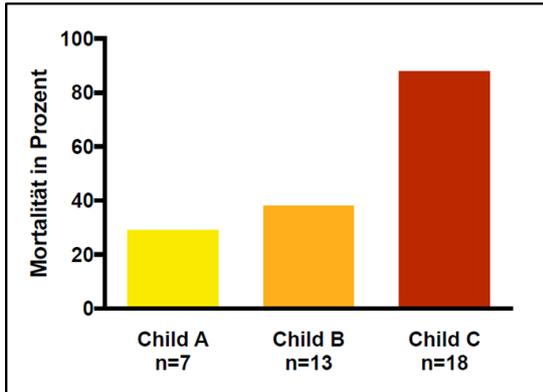
Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0	mg/dl (x 17,104 = µmol/l)
	<34,208	34,208 - 51,312	>51,312	µmol/l
Serum-Albumin	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8	g/dl
Quick-Wert	>70	40 - 70	<40	%
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig	
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium 1-2	Stadium 3-4	West-Haven-Klassifikation

**Tabelle 4: Aktualisierter Score nach Child-Turcotte-Pugh**

Statt der Prothrombinzeit in Sekunden wird heute der Quick-Wert verwendet. Flüssigkeit im Peritonealraum stellt sich besonders gut in der Sonographie dar.

Aktualisiert nach Pugh et al., 1973

Die Werte des Child-Turcotte-Pugh-Scores liegen zwischen 5 und 15 Punkten und dienen Pugh der klinisch gebräuchlichen Unterteilung seiner PatientInnen in „Child A-C“. Mit 5-6 Punkten ging eine gute Prognose für die Operation einher (siehe Child A). 7-9 Punkte beschrieb er als „moderates“ Risiko (siehe Child B) und 10-15 Punkte bargen eine nahezu infauste Prognose, wie Abbildung 6 veranschaulicht. (Pugh et al., 1973)



**Abbildung 8: Sterblichkeit unter der OP der unterschiedlichen Risikogruppen „Child A-C“**

Das Ergebnis der „kleinen“ Studie von 1973 mit 38 PatientInnen konnte später zahlreich reproduziert werden.

Modifiziert nach Pugh et al., 1973

Auch wenn der Child-Turcotte-Pugh-Score in der Organvergabe vom MELD abgelöst wurde, bietet er weiterhin den Vorteil, fast alle wesentlichen pathophysiologischen Aspekte der Leberzirrhose abzubilden.

In einer großen Studie von 2016 konnte an über 30.000 PatientInnen gezeigt werden, dass die Erweiterung zum Kreatinin-korrigierten Child-Turcotte-Pugh-Score (mCTP-Cr) dem „Model for end-stage liver disease“ (MELD) in der Mortalitätsprädiktion überlegen ist. (Kaplan et al., 2016)

#### 2.4.2 MELD und MELDNa

Vor der Einführung des MELD im Jahr 2002 war die Organvergabe in Amerika an die Wartezeit gebunden. Dieses Vergabeverfahren führte zu einer signifikanten Diskriminierung aufgrund des Geschlechtes und der Ethnie. (Moylan et al., 2013) Ursprünglich hatten Kamath et al. den MELD-Score entwickelt, um das Überleben von PatientInnen mit portaler Hypertension vorherzusagen, wenn diese einen elektiven TIPS erhielten. Es zeigte sich jedoch eine ähnlich starke Voraussagekraft für PatientInnen auf der Transplantationsliste. (Kamath & Kim, 2007)

Die Formel beinhaltet neben dem Gerinnungsparameter INR und dem Gallenfarbstoff Bilirubin auch den Nierenfunktionsmarker Kreatinin zur Abschätzung der Überlebenschancen, was die fatale Rolle der Niereninsuffizienz nochmals verdeutlicht:

$$10 \times (0,957 \times \ln(\text{Serumkreatinin [mg/dl]}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin ges. [mg/dl]}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

Je höher das errechnete Ergebnis, desto wahrscheinlicher ist der Tod innerhalb der nächsten 3 Monate; somit rückt der Patient weiter nach oben auf der Warteliste. (WiFesner et al., 2003)

2003 übernahm auch Eurotransplant den MELD-Score als Grundlage der Organvergabe, sodass auch deutsche Wartelisten nach diesem Prinzip geordnet sind. (Eurotransplant, 2017)

In der Praxis berechnet sich der MELD-Score unter folgenden Grundannahmen:

- Der kleinste Wert für alle Variablen ist 1
- Das Serum-Kreatinin liegt höchstens bei 4mg/dl
- Bei Hämofiltration über 24 Stunden oder 2 Dialysen pro Woche wird der Höchstwert für Kreatinin von 4mg/dl angenommen
- Der MELD Score erreicht maximal 40 Punkte
- Das Alter beträgt mindestens 12 Jahre

PatientInnen mit Hyponatriämie weisen eine signifikante Übersterblichkeit auf, da der Salzverlust mit einer überaus schlechten Nierenfunktion assoziiert ist und so

wird von einigen Autoren der natriumkorrigierte MELDNa empfohlen. (Ruf et al., 2005)

#### 2.4.3 SOFA-Score

Ursprünglich stand das Akronym SOFA für „Sepsis-related Organ Failure Assessment“ und kam der Forderung nach, das Organversagen in der Sepsis weniger als ein Ereignis und viel mehr als Prozess anzusehen, den es mit allen Mitteln der Intensivmedizin aufzuhalten gilt. (Vincent et al., 1996)

Da der SOFA-Score jedoch nicht nur den Schweregrad des Organversagens darstellt, sondern auch eine präzise Abschätzung der Mortalität erlaubt, spricht man heute eher vom „Sequential Organ Failure Assessment“. (Acharya, Pradhan, & Marhatta, 2007; Ferreira, 2001)

In den Kategorien Atmung, Zentrales Nervensystem (ZNS), Herz-Kreislauf, Leberfunktion, Blutgerinnung und Nierenfunktion können jeweils zwischen einem und vier Punkten vergeben werden (siehe Tabelle 5). Je höher der Ergebniswert, desto schlechter das voraussichtliche Outcome.

Hierbei kann sowohl der Aufnahmewert als auch der Verlauf zur Beurteilung genutzt werden: Sowohl Durchschnittswerte über fünf als auch initiale Werte über elf sind mit einer Mortalität über 80% verknüpft. (Ferreira, 2001)

Im Verlauf konnte gezeigt werden, dass der SOFA-Score den bisher verwendeten Modellen MELD und MELDNa in der Prädiktion der Sterblichkeit überlegen ist. (Craig et al., 2012)

Organsystem	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Leber (Bilirubin)	1,2 – 1,9 mg/dl	2,0 – 5,9 mg/dl	6,0 – 11,9 mg/dl	> 12 mg/dl
Niere (Kreatinin)	1,2 – 1,9 mg/dl	2,0 – 3,4 mg/dl	3,5 – 4,9 mg/dl	> 5 mg/dl
ZNS (Glasgow Coma Scale)	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Gerinnung (Thrombozyten x10 <sup>3</sup> /μl)	< 150	< 100	< 50	< 20
Herz-Kreislauf (Mitteldruck oder Einsatz von Vasopressoren in μg/kg/min)	< 70 mmHg	Dopamin ≤ 5	Dopamin > 5	Dopamin > 15
		Dobutamin (jede Dosis)	Adrenalin ≤ 0,1	Adrenalin > 0,1
			Noradrenalin ≤ 0,1	Noradrenalin > 0,1
Atmung (PaO <sub>2</sub> )	< 400 mmHg	< 300 mmHg	< 200 mmHg und Beatmung	< 100 mmHg und Beatmung

**Tabelle 5: Sepsis-related Organ Failure Assessment bzw. Sequential Organ Failure Assessment**

Bearbeitet nach J.-L. Vincent et al., 1998 und Ferreira et al., 2001

#### 2.4.4 CLIF-SOFA und CLIF-C-OF

Für PatientInnen mit Leberzirrhose in der akuten Dekompensation wurde der SOFA-Score zum „Chronic Liver Failure Sequential Organ Failure Assessment“ (CLIF-SOFA) weiterentwickelt, das in Tabelle 5 dargestellt ist.

Im Vergleich zum SOFA-Score zeigen sich drei wichtige Änderungen:

- Die Gerinnung wird nicht mit der Thrombozytenzahl angegeben, sondern in der International Normalized Ratio (INR). Die INR ist grundsätzlich eine Standardisierung des veralteten Quick-Wertes durch die WHO. Dieser untersuchte zwar zuverlässig die Gerinnungszeit des extrinsischen Systems, war jedoch stark laborabhängig. (World Health Organization, 2013)
- Statt der „Glasgow Coma Scale“ wird das neurologische Defizit durch die Hepatische Enzephalopathie (HE nach den West-Haven-Kriterien) beschrieben. Die HE beschreibt die 4 Stadien von leichter Konzentrationsstörung (Stadium 1), Apathie und schwindender

Orientierung (Stadium 2) über schwindende Erweckbarkeit (Stadium 3) bis hin zum Leberkoma (Stadium 4). (J. S. Bajaj, 2010)

- Der Schwellenwert für Bilirubin wird höher gesetzt im Sinne einer neuen Kalibrierung des Scores.

Organsystem	0 Punkt	1 Punkte	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Leber (Bilirubin)	> 1,2 mg/dl	1,2 – 1,9 mg/dl	2,0 – 5,9 mg/dl	6,0 – 11,9 mg/dl	> 12 mg/dl
Niere (Kreatinin)	> 1,2 mg/dl	1,2 – 1,9 mg/dl	2,0 – 3,4 mg/dl	3,5 – 4,9 mg/dl	> 5 mg/dl
<b>Oder Nierenersatzverfahren</b>					
Gehirn (Hepatische Enzephalopathie)	Keine HE	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Gerinnung (INR bzw. Thrombozyten)	> 1,1	1,1 – 1,24	1,25 – 1,49	1,5 – 2,49	> 2,5 <20 x 10 <sup>9</sup> L Thrombozyten
Herz-Kreislauf (Mitteldruck oder Einsatz von Vasopressoren in µg/kg/min)	> 70 mmHg	< 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin > 5 Adrenalin ≤ 0,1 Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 Adrenalin > 0,1 Noradrenalin > 0,1
Respiration (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bzw. SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	> 400 > 512	< 400 < 512	< 300 < 375	< 200 < 214	< 100 < 89

**Tabelle 6: Vereinfachter CLIF-SOFA-Score**

Die grau hinterlegten Felder stellen die Definition für ein Organversagen dar. Für die Berechnung des Scores, zählen ausschließlich die Punktwerte.

Bearbeitet nach Moreau et al., 2013

Mit diesen Ergänzungen kann das CLIF-SOFA bezogen auf die Krankenhaussterblichkeit von PatientInnen mit Leberzirrhose eine bessere Aussagekraft erzielen als der ursprüngliche SOFA-Score. (McPhail et al., 2015)

Es folgte die Weiterentwicklung zum „CLIF-SOFA Consortium Organ Failure“-Score (CLIF-C-OF), der im Rahmen der CANONIC-Studie validiert wurde. Das Ziel der Studie war, eine endgültige Abgrenzung des ACLF vom akuten Leberversagen zu erreichen und eine Anwendung der Diagnosekriterien im klinischen Alltag durchzusetzen. (Moreau et al., 2013a)

Im Vergleich zum SOFA-Score wurde das Assessment deutlich simplifiziert, da nur 3 Subscores addiert und die Substanzgruppe und die genauen Dosen der

Vasopressoren nicht erhoben werden. Die Erhebung der hepatischen Enzephalopathie jedoch ist weiterhin ein klinischer Parameter, der eine ärztliche Untersuchung notwendig macht.

Die Errechnung des CLIF-C-OF-Scores ist in Tabelle 7 dargestellt.

Organsystem	Subscore = 1	Subscore = 2	Subscore = 3
Leber (Bilirubin)	< 6 mg/dl	6 – 12 mg/dl	≥ 12 mg/dl
Niere (Kreatinin)	< 2 mg/dl	2 – 3,5 mg/dl	≥ 3,5 mg/dl
Gehirn (Hepatische Enzephalopathie)	Stadium 0	Stadium 1-2	Stadium 3-4
Gerinnung (INR)	< 2,0	2,0 – 2,5	≥ 2,5
Hämodynamik (Mitteldruck)	≥ 70 mmHg	< 70 mmHg	Vasopressoren
Respiration (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bzw. SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	> 300	200 - 300	≤ 200
	> 357	214 – 357	≤ 214

**Tabelle 7: Vereinfachter CLIF-C-OF-Score**

Bearbeitet nach Moreau et al., 2013

Der CLIF-C-OF-Score ist das Kernelement des CLIF-C ACLF-Scores, der zurzeit die beste Prädiktion der Mortalität von ACLF-PatientInnen ermöglicht. MELD, MELD-Na und Child-Pugh-Turcotte waren nicht nur in der Vorhersage der 28-Tage-Mortalität, sondern auch im gesamten Follow-up der Studie signifikant unterlegen, mit 19% bis 28% mehr Vorhersagefehlern. (Jalan et al., 2014)

Bekannte Confounder wie die Serumwerte der Transaminasen und der Elektrolyte Kalium und Natrium gehen, wie auch die alkoholische Ätiologie der Zirrhose, nicht in das Modell ein. Dafür wurde der CLIF-C ACLF-Score mit dem Alter der PatientInnen und der Leukozytenzahl kalibriert:

$$\text{CLIF-C ACLF} = 10 \times [0,33 \times \text{Ergebnis des CLIF-C-OF-Scores} + 0,04 \times \text{Alter} + 0,63 \times \ln(\text{Leukozytenzahl}) - 2]$$

## 2.5 Laktat

### 2.5.1 Laktat im physiologischen Metabolismus

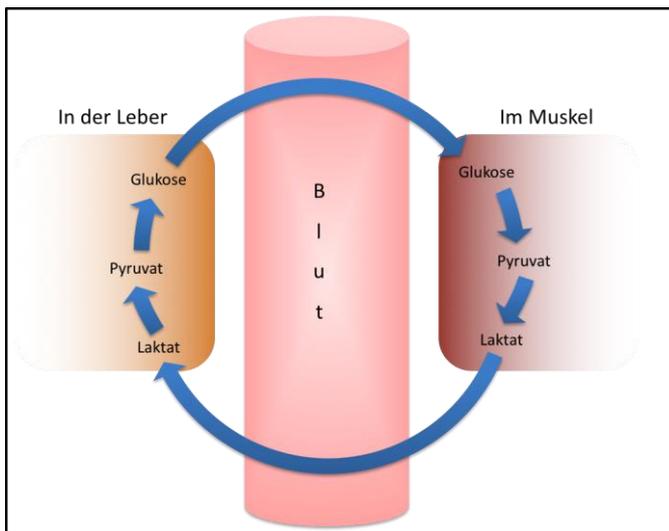
Die Oxidation von Glukose zu Kohlenstoffdioxid und Wasser deckt bei ausgeglichener Ernährung mehr als 50% des menschlichen Energiebedarfs. (Löffler, Petrides, & Heinrich, 2010)

Obgleich die Spaltung des Ringzuckers Glukose ein Freiwerden größerer Mengen Energie verspricht, muss diese in der menschlichen Zelle erst durch vielfache enzymkatalysierte Reaktionen nutzbar gemacht werden.

Die Glukose, welche aus sechs ringförmig gebundenen C-Atomen besteht, wird hierzu zunächst in zehn aufeinanderfolgenden Reaktionen in zwei Moleküle Pyruvat mit jeweils drei C-Atomen gespalten. In dieser aufwendigen Reaktionsfolge wird allerdings nur knapp ein Fünftel der Energie nutzbar gemacht. (Berg, Tymoczko, & Stryer, 2007)

Der ergiebigerer Schritt folgt danach: Die Pyruvatmoleküle verlieren eine Carboxylgruppe und  $\text{CO}_2$  wird frei. Die gewonnenen Acetyl-CoA-Moleküle sind aktiviert, um im bekannten Zitronensäurezyklus zu  $\text{CO}_2$  und Wasser oxidiert zu werden. Die Energie, die der Zitronensäurezyklus liefert, wird in den Mitochondrien zur Energiewährung Adenosintriphosphat (ATP) umgewandelt, mit der die Zelle alle wichtigen Stoffwechselprozesse „finanziert“. (Berg et al., 2007; Nelson & Cox, 2008)

Steht jedoch nur begrenzt Sauerstoff zur Verfügung (anaerober Stoffwechsel), kann das wichtige Schlüssel-molekül Pyruvat nur durch die sogenannte Milchsäuregärung zu Laktat reduziert werden. (Löffler et al., 2010) Dies ist allerdings als Notlösung zu betrachten, denn auf diesem anaeroben Weg muss 18-mal mehr Glukose verstoffwechselt werden, um auf den gleichen Ertrag an ATP zu kommen. (Nelson & Cox, 2008)



**Abbildung 9: Energiebereitstellung in Abhängigkeit der Sauerstoffverfügbarkeit**

Bearbeitet nach Rost et al., 2001

Im Ruhezustand reichen die Kapazität der Enzyme und die Sauerstoffverfügbarkeit aus, um die Glukose über Pyruvat über den aeroben Zitronensäurezyklus zu verbrennen, daher entsteht kaum Laktat. (Rost et al., 2001) In einer Anstrengungsphase, zum Beispiel durch eine extreme Muskelanspannung wie bei einem Spurt oder dem Heben einer Last, fällt zunehmend auch Laktat an: Es wird mehr Glukose verbrannt, um Energie bereit zu stellen, aber der Sauerstoff und die Enzymausstattung genügen nicht, um die gestiegenen Massen an Pyruvat auf aeroben Weg zu nutzen (siehe Abbildung 8). (Berg et al., 2007; Rost et al., 2001)

In einer Erholungsphase kann in der Leber, im sogenannten Cori-Zyklus, das Laktat aus dem Blut in Glukose regeneriert werden (siehe Abbildung 9). (Allen & Holm, 2008; Berg et al., 2007)

Ein großer Teil des Laktats wird in der Leber auch als Glykogen gespeichert, einem Vielfachzucker, der aus vielen Glukosemolekülen besteht und als Speicherform dient (indirekte Glykogenbiosynthese). (Löffler et al., 2010)

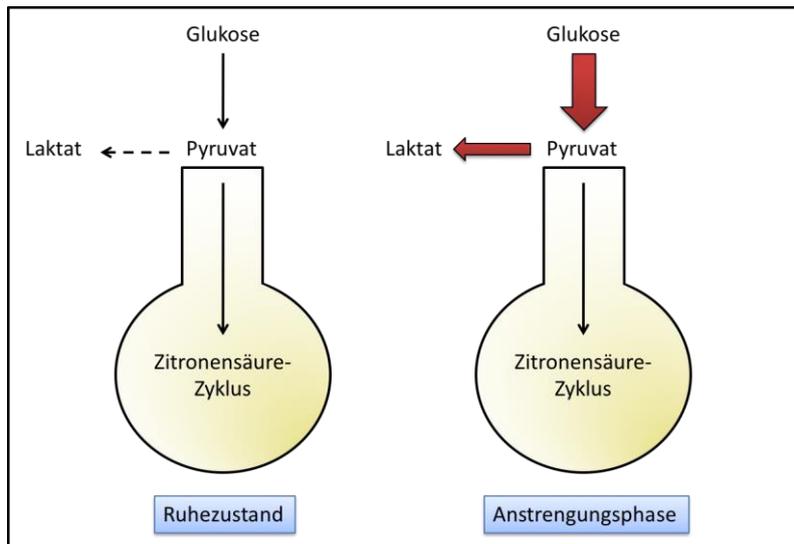


Abbildung 10: Vereinfachte Darstellung des Cori-Zyklus

Bearbeitet nach Berg et al., 2007

### 2.5.2 Hyperlaktatämie

Entgegen der vereinfachten Annahme, Laktat würde nur in Geweben gebildet, die eine relative Sauerstoffunterversorgung aufweisen, passiert bereits in Ruhe ein Teil der Glukose den energetischen Zwischenschritt des Laktats. (Marées, 2010) Laktat wird jedoch in verschiedenen Medien (Plasma, Vollblut, Liquor, Kapillarblut) mit unterschiedlichen Methoden (enzymatisch, amperometrisch) bestimmt, daher gibt es teils stark unterschiedliche Referenzbereiche für diesen Ruhewert. Bei Plasmaspiegeln unter 16mg/dl (1,8mmol/l) bei Erwachsenen geht man meist von einer normwertigen Messung aus, bei moderater Erhöhung spricht man von einer Hyperlaktatämie. (Thomas, 2008)

*Gründe für eine derartige Hyperlaktatämie sind:*

#### **Muskelarbeit**

Bei Muskelarbeit im anaeroben Bereich werden größere Mengen Laktat freigesetzt und es kann zu einem Anstieg auf das Dreifache des Ruhewertes kommen. (Jensen-Urstad, Ahlborg, & Sahlin, 1993; Thomas, 2008) Studien an

Profisportlern legen jedoch nahe, dass nicht die Muskelmasse per se für den Laktat-turnover entscheidend ist. (Tesch & Lindeberg, 1984)

### **Infusionen**

Jeder Liter der kristalloiden Ringer-Infusionslösung, der als Volumenersatz oder zur Elektrolytsubstitution verabreicht wird, beinhaltet auch 3,14g Natriumlaktat. Bei einer milden Azidose ist dies allerdings nicht von Nachteil, da bei Dissoziation des Natriums das Laktat in oxidiertem Zustand als Protonenakzeptor und damit als Base verbleibt. Es entsteht also einer Hyperlaktatämie, aber keine Azidose. (Hartmann & Senn, 1932; Reddy, Weinberg, & Young, 2016)

### **Hohe Insulingaben**

Bei PatientInnen mit Diabetes Mellitus Typ 2 werden aufgrund der Insulinresistenz mitunter hohe Insulindosen verabreicht, um die Aufnahme der Glukose in die Zelle zu regulieren. (Wilcox, 2005) Zu den systemischen Wirkungen des Peptidhormons Insulin zählt auch die Hemmung der Gluconeogenese. (Berg et al., 2007) Das Laktat kann dadurch nicht mehr in die Gluconeogenese eingeschleust werden und akkumuliert. (Adeva-Andany, Perez-Felpete, Fernandez-Fernandez, Donapetry-Garcia, & Pazos-Garcia, 2016)

### **Hyperventilation**

Eine Hyperventilation führt zunächst zu einem Abfall des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes und somit eher zu einer Alkalose. Die Niere jedoch resorbiert in der Folge saure Valenzen und es wird vermehrt Laktat gebildet. (Kraut & Madias, 2014) Dieser Effekt kann sogar bei einer psychogenen Hyperventilation bei gesundem Stoffwechsel beobachtet werden. (ter Avest, Patist, Ter Maaten, & Nijsten, 2011)

#### *2.5.3 Laktatazidose*

Der Plasmaspiegel des Laktats ist nicht als Parameter eines singulären Organsystems oder einer spezifischen Erkrankung zu verstehen, sondern als Gleichgewicht von Laktatproduzenten und Laktatkonsumenten: Jedes stoffwechselaktive Gewebe gibt Laktat an das Blut ab, wobei das Gehirn, die Haut, die Skelettmuskulatur und die Erythrozyten sowie die Zellen des

Nierenmarkes als Hauptproduzenten gelten. Die Leber und die Nierenrinde metabolisieren den Großteil dieses Laktates. (Allen & Holm, 2008)

Wenn dieses Gleichgewicht schwerwiegend gestört ist, kann es zur sogenannten Laktatazidose kommen, die sich durch einen niedrigen pH-Wert ( $<7,35$ ) und eine ausgeprägte Hyperlaktatämie ( $>5\text{mmol/l}$ ) auszeichnet. (Fall & Szerlip, 2005) Dabei ist sowohl eine mangelnde Verwertung als auch ein erhöhtes Anfallen von Laktat als Ursache zu bedenken. (Luft, 2001)

Einige Hyperlaktatämien gehen besonders häufig in Laktatazidosen über:

### **Biguanid-assoziierte Laktatazidose**

Schon gegen Ende der 1950er Jahre gab es starke Bedenken gegenüber dem oralen Antidiabetikum Phenformin: Sogar kleine, möglicherweise therapeutisch irrelevante Dosen führten bereits zu schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen. (McKendry, Kuwayti, & Rado, 1958)

Im Jahr 1977 entschied sich die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel, das Medikament aufgrund von „Akkumulation der Milchsäuren“ vom Markt zu nehmen. (Boca Raton News, 1977)

Das bei Diabetes Mellitus Typ 2 eingesetzte Biguanid Metformin weist ebenso Fälle von schweren Laktatazidosen auf, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion. (Li et al., 2016; Stang, Wysowski, & Butler-Jones, 1999)

### **Akute intraabdominelle Gefäßverschlüsse**

Kardiale Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern oder eine starke Thromboseneigung können durch Embolisierung zu einem akuten Verschluss eines darmversorgenden Gefäßes führen. Dies wird in nicht einmal der Hälfte aller Fälle überlebt. (Acosta, 2010) Der anaerobe Stoffwechsel im betroffenen Darmabschnitt führt zu einer erheblichen Freisetzung von Laktat. (Block, Nilsson, Björck, & Acosta, 2008; J. P. Ritz, Germer, & Buhr, 2005)

### **Katecholamininfusion**

Bei niedrigen pH-Werten ist der positiv inotrope und vasokonstriktive Effekt der Katecholamine, der bei kritisch Kranken genutzt wird, abgeschwächt. (Mitchell, Wildenthal, & Johnson, 1972) Doch mit einer Dosiserhöhung bei Kreislaufinstabilität gerät man in einen therapeutischen Circulus vitiosus, da

Katecholamine die Durchblutung der Muskulatur und der Leber weiter kompromittieren.

### **Organtransplantationen**

In prospektiven Studien zu orthotopen Lebertransplantationen konnte eine hohe Sensitivität der Laktat-Clearance zum Nachweis von „Initial Poor Graft Function“ (IPGF) nachgewiesen werden: PatientInnen mit schlechter Funktion im Spenderorgan (gemessen an Transaminasen, Bilirubin, MELD-Score und Child-Pugh-Score) zeigten einen signifikant schlechteren Abbau des Laktats. Ähnliche Hinweise werden für das Outcome von Herztransplantationen diskutiert. (Mohacsi et al., 2002; Wu et al., 2011)

### **Geburtskomplikationen**

Unter der Geburt kann eine Mikroblutuntersuchung durchgeführt werden, um eine vaginale Geburt bei zunehmenden Risiko frühzeitig zu beenden (z.B. durch eine Notsectio). Dies erfolgt über eine Blutgasanalyse, für die Blut aus der hyperämisierten Kopfschwarte des Kindes gewonnen wird. Ein niedriger pH-Wert und ein hohes Basendefizit gelten hierbei als Hinweis auf eine Azidose des Kindes, das noch nicht selbst atmet, aber auch nicht genügend sauerstoffreiches Blut über die Vena umbilicalis erhält. Diese metabolische Azidose ist durch eine ausgeprägte Hyperlaktatämie gekennzeichnet, sodass sich das Laktat auch zum Monitoring eignet. (Heinis, Spaanderman, Gunnewiek, & Lotgering, 2011; Nordstrom, Ingemarsson, & Westgren, 1996) Mittels Teststreifen kann eine schnelle Abschätzung der Laktatazidose erfolgen. (Klein Gunnewiek, Heinis, Dinnissen, Spaanderman, & Lotgering, 2011)

### **Alkoholintoxikation**

Die alkoholische Laktatazidose (ALA) tritt besonders nach starkem Rauschtrinken ohne Nahrungsaufnahme auf. (Helto, 2009; Krzymień & Karnafel, 2013) Dies liegt zum einen an einer Blockade des Cori-Zyklus, zum anderen wird der Alkohol über Acetaldehyd abgebaut und interagiert dabei mit dem Koenzymsystem Nicotinamidadenindinukleotid (NAD), das die Mitochondrien für einen aeroben Zitronensäurezyklus benötigen würden. (Cederbaum, 2012; Fulop, 1989)

### **Paracetamolintoxikation**

Laut der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes sind etwa 1,2% der Todesfälle in Deutschland Suizide. (Statistisches Bundesamt, 2016) Eine gängige Praxis sind dabei „weiche Methoden“ wie die Überdosierung von Paracetamol, trizyklischen Antidepressiva und Benzodiazepinen, bei denen nach Ingestion oft noch eine medizinische Einrichtung erreicht wird, bevor der Tod eintritt. (Gunnell, Ho, & Murray, 2004)

Als Ausdruck des fulminanten Leberversagens bei Paracetamolintoxikation ist eine Laktatazidose sehr typisch, weil der giftige Metabolit *N*-Acetyl-*p*-benzochinonimin (NAPQI) die Atmungskette blockiert. Das Laktat erlaubt eine Prognose über das Überleben. (Shah, Wood, & Dargan, 2011)

### **Thiaminmangel**

Der Mangel an Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) ist eine bekannte Ursache neurologischer Erkrankungen (z.B. Wernicke-Enzephalopathie, Korsakoff-Syndrom), die hauptsächlich bei PatientInnen mit bekannter Alkoholabhängigkeit auftreten. (Galvin et al., 2010; Latt & Dore, 2014) Thiamin ist zusätzlich ein Kofaktor der Pyruvatdecarboxylase, daher kann bei einem Mangel weniger Pyruvat in den Zitronensäurezyklus geschleust werden und es wird vermehrt Laktat produziert. (Thomas, 2008)

Aufgrund einer solchen Hypovitaminose haben sogar intensivpflichtige PatientInnen mit intakter Leberfunktion nicht selten erhöhte Laktatspiegel. (Donnino et al., 2010)

### **Maligne Tumoren**

Die Laktatazidose ist eine Tumorkomplikation mit ausgesprochen schlechter Prognose. (E. Ritz & Heidland, 1977; Vlachostergios, Oikonomou, Gibilaro, & Apergis, 2015) Insbesondere bei hämatologischen Erkrankungen wird von einem onkologischen Notfall gesprochen, da das Management der Azidose bis zur erfolgreichen Chemotherapie teils kaum möglich ist. (Espinoza & Venook, 2011; J.J., D., & D.R., 2010)

Es gibt Vermutungen, dass die Tumorzellen durch den anaeroben Stoffwechsel von immunsuppressiven Effekten der Metabolite profitieren. (Choi, Collins, Gout, & Wang, 2013)

### **HIV Infektion**

Die Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) einer HIV-Infektion führt häufig (ca. 8,3% der Infizierten) zu einer moderaten Hyperlaktatämie, die allerdings auch zu einer fatalen Laktatazidose werden kann. (Boubaker et al., 2001; Schramm, Wanitschke, & Galle, 1999)

Als Mechanismus wäre ein mitochondriales Toxizitäts-Syndrom durch Schädigung der mitochondrialen DNA möglich; da der Zitronensäurezyklus nur in den Mitochondrien ablaufen kann, liefe die Energiebereitstellung ohne Mitochondrien zunehmend über die Produktion von Laktat. (Boubaker et al., 2001; M John et al., 2001; Mina John & Mallal, 2002; Kher, 2003)

### **Erbliche metabolische Störungen**

Wenn das Laktat nicht über den Cori-Zyklus in die Gluconeogenese der Leber überführt werden kann, kommt es durch eine Anhäufung auch zur Laktatazidose. Dies kann bei erblichen Mitochondrienkrankheiten oder Enzymdefekten der Fall sein und führt meist bereits ab der Geburt zu Komplikationen. (Debray et al., 2007; Froissart et al., 2011)

Auch genetische Defekte im Pyruvatstoffwechsel, dem Zitronensäurezyklus und der Atmungskette wurden beschrieben und sorgten in der Konsequenz alle für einen „Rückstau“ der Metabolite in den Milchsäurezyklus und folglich zu fatalen Laktatazidosen. (Marin-Valencia, Roe, & Pascual, 2010; Thambisetty & Newman, 2004; Zinn, Kerr, & Hoppel, 1986)

### **Kreislaufstörung/Schock**

Ein subakut bis akut einsetzendes, generalisiertes Kreislaufversagen ist ein sogenannter Schock und geht mit einer Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff einher. (Habermehl, 2014) Die daraus erwachsene Laktatazidose ist von vitaler Bedrohung und geht mit einer besonders schlechten Prognose einher. (Haas et al., 2016)

In der Realität des klinischen Alltags kommen erhöhte Plasmalaktatwerte häufig multifaktoriell zustande und lassen sich nicht einer klassischen Ursache zuordnen.

#### *2.5.4 Dynamik des Laktat-Wertes*

Die Bestimmung des Serumlaktatwertes ist keine direkte Messung des Gewebeschadens. (Levy, 2006) Schwere Hyperlaktatämien sind jedoch mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden, besonders bei einem langen Bestehen der hohen Laktatspiegel und wenn extrakorporale Verfahren zum Einsatz kommen. (Haas et al., 2016)

Dies führte zu der Strategie, die Dynamik des Laktatspiegels mit Hilfe der Laktat-Clearance (LC) zur Therapieüberwachung zu benutzen, wodurch eine moderate Reduktion der Mortalität erreicht werden konnte. (Lyu, Xu, Cai, Yan, & Yan, 2015; Simpson, Gaines, Hussein, & Badgett, 2016)

Zur frühen Verlaufsbeurteilung bei PatientInnen mit einer Sepsis oder einem septischen Schock findet sich die LC seit 2013 sogar in den „Surviving sepsis campaign“-Richtlinien als sinnvoller Surrogatmarker wieder. (Dellinger et al., 2013; Z. Zhang, Xu, & Chen, 2014)

### **3 Methoden**

#### *3.1 PatientInnen*

Der Einschluss der PatientInnen erfolgte retrospektiv und erfasste insgesamt 320 PatientInnen, die im Zeitraum 2009 bis 2013 auf den 12 Intensivstationen der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt wurden.

Die Dauer der Beobachtung war dabei abhängig vom Krankheitsverlauf und dauerte von der Aufnahme bis zu den Endpunkten „Exitus“ oder „Entlassung auf die Normalstation“. Die Erhebung der Daten erfolgte mit Hilfe der Programme Soarian der Firma Siemens und dem Integrated Care Manager von Dräger.

Alle PatientInnen wurden auf das Vorliegen eines ACLF gemäß der EASL-Kriterien (siehe oben) untersucht und die Hintergründe der Aufnahme wurden verschlüsselt dokumentiert. PatientInnen mit unvollständiger klinischer Dokumentation oder akutem Leberversagen wurden von der Studie ausgeschlossen (Siehe Abbildung 11).

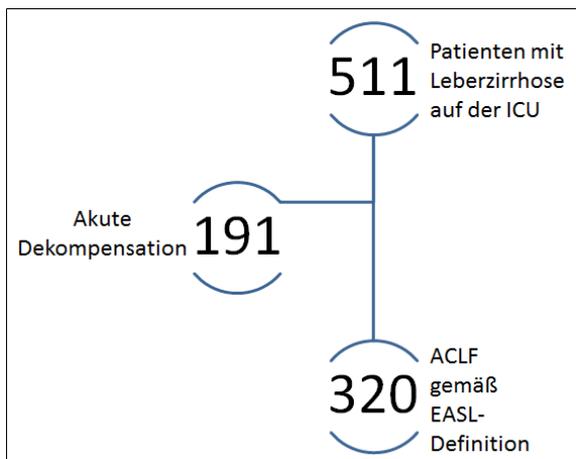


Abbildung 11: Flussdiagramm Studieneinschluss

Die hepatische Enzephalopathie wurde mit Hilfe der West-Haven-Kriterien eingeschätzt und bei der Erfassung des Nierenversagens wurde die Definition des „Acute Kidney Injury Network“ angewendet. (J. S. Bajaj, 2010; Brochard et al., 2010)

Der Child-Turcotte-Pugh-Score, MELD- und MELDNa-Score, SOFA-Score, CLIF-SOFA, sowie der CLIF-C-OF-Score wurden berechnet wie oben angegeben.

Die Laborwerte Quick/INR, Albumin, Serumbilirubin und Kreatinin waren im täglichen Routinelabor enthalten, wohingegen das Laktat nach einem festen Schema (z.B. stündlich) patientennah mit dem „ABL 90 Flex“-Blutgasanalysator gemessen wurde.

Der klinische Verdacht auf Aszites wurde mittels Sonographie quantifiziert. Der mittlere arterielle Blutdruck wurde nicht errechnet, sondern direkt mit invasiven Methoden gemessen (s.o.).

Die Studie wurde nach Rücksprache mit der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der PatientInnen Daten erfolgte retrospektiv und anonymisiert.

### 3.2 Arterielle Blutdruckmessung

Die nichtinvasive Blutdruckmessung (NIBP) mit einer am Oberarm angelegten Manschette kann nur intermittierend erfolgen (z.B. alle zwei Minuten). Zwischen den Messintervallen können beispielsweise hypotone Blutdruckepisoden

übersehen werden. (Chung, Chen, Alexander, & Cannesson, 2013; Lehman, Saeed, Talmor, Mark, & Malhotra, 2013)

Gemäß der Standard Operating Procedure der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wird daher im Rahmen der ärztlichen Aufnahme, die in den ersten 20 Minuten nach Eintreffen der PatientInnen erfolgt, eine direkte, invasive Blutdruckmessung (IBP) angestrebt, um eine präzise und kontinuierliche Überwachung der Kreislauffunktion zu gewährleisten. (Möller, Sieberns, Siedler, & Kluge, 2014)

Zur invasiven Blutdruckmessung (IBP) wird eine periphere Arterie (meist die A. radialis oder A. femoralis) punktiert und ein „Vygon Arterial Leadercath 115.710“-Katheter eingebracht, der mit einem Drucksensor die Blutdruckkurve erfasst. Neben der Echtzeitmessung ermöglicht der „Vygon Arterial Leadercath 115.710“-Katheter auch eine schnelle und sichere, arterielle Blutentnahme zu Analyse Zwecken.



**Abbildung 12: Invasive Blutdruckmessung zur Überwachung der Kreislauffunktion**

Der Katheter liegt in der linken A. radialis, unten im Bild ist eine arterielle Blutentnahme zu sehen.

### 3.3 Blutgasanalyse (BGA)

Die Messung der Gasverteilung im Patientenblut dient der Steuerung und Überprüfung der Beatmungssituation. Da die Venen des Körperkreislaufes das Blut vom Gewebe zurück zum Herzen bringen, ist definitionsgemäß bereits ein Teil des Sauerstoffs und der Nährstoffe verbraucht. In der Intensivmedizin bilden arterielle Blutgasanalysen daher den Goldstandard.

Auf allen 12 Stationen der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf werden „ABL 90 Flex“-Blutgasanalysatoren der Firma Radiometer zur patientennahen Sofortdiagnostik (Point of care testing) verwendet. Die Patientenidentifikation und Eingabe des Probenotyps erfolgte durch Scannen eines Barcodes; 35 Sekunden nach Eingabe der Probe wurden die Messergebnisse in das klinische Dokumentationssystem (Integrated Care Manager von Dräger) übertragen. Die Analyse umfasste die klassischen Blutgase (pH-Wert, Sauerstoff-Partialdruck und Kohlenstoffdioxid-Partialdruck), die wichtigsten Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid), die Oxymetrie (Sättigungswerte des Hämoglobins) sowie Glukose und Laktat als wichtigste Metabolite.

Parameter-Gruppe	Parameter
pH/Blutgase	pH (Azidität)
	pCO <sub>2</sub> (Kohlenstoffdioxid-Partialdruck im Blut)
	pO <sub>2</sub> (Sauerstoff-Partialdruck im Blut)
Oxymetrie	ctHb (Gesamt-Hämoglobin-Konzentration im Blut)
	sO <sub>2</sub> (Sauerstoff-Sättigung)
	ctBil (Gesamtbilirubinkonzentration im Plasma)
Elektrolyte	cK <sup>+</sup> (Konzentration von Kalium-Ionen im Plasma)
	cNa <sup>+</sup> (Konzentration von Natrium-Ionen im Plasma)
	cCa <sup>2+</sup> (Konzentration von Calcium-Ionen im Plasma)
	cCl <sup>-</sup> (Konzentration von Chlorid-Ionen im Plasma)
Metabolite	cGlu (Glukose-Konzentration im Plasma)
	cLac (L(+)-Laktat-Konzentration im Plasma)

**Tabelle 8: Parameter der Analyse eines „ABL 90 Flex“-Blutgasanalysators**

Bearbeitet nach Bedienerhandbuch (Radiometer Medical ApS, 2016)

### 3.4 Definitionen

#### 3.4.1 Definition der Leberzirrhose

Als Endstadium zahlreicher Lebererkrankungen wird die Leberzirrhose durch ihr klinisches Bild definiert:

Klassische Leberhautzeichen wie

- gerötete Handinnenseiten (Palmarerythem)
- Gefäßneubildungen der Haut (Spider naevi)
- hervortretende geschlängelte Venae paraumbilicales (Caput medusae)
- Einrisse der Mundwinkel (Rhagaden)
- glänzend rote Zunge („Lackzunge“ bzw. lingua glabra)
- Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem in das Gewebe (Ödeme)

Zur Bestätigung der Zirrhose wurden bildgebende (Sonographie, Computertomographie, Kernspintomographie) und endoskopische (Koloskopie, Ösophagogastroduodenoskopie) Verfahren eingesetzt, um Umgehungskreisläufe durch den Pfortaderhochdruck wie Ösophagus- und Fundusvarizen, Kollateralisation über das Venengeflecht des Corpus cavernosum recti (Hämorrhoidalleiden) oder die Nabelvenen (siehe Caput medusae) und Aszites sichtbar zu machen.

Eine mangelhafte Entgiftungsfunktion der Leber, die zu neurologisch-psychiatrischen Auffälligkeiten führt (Hepatische Enzephalopathie nach den West-Haven-Kriterien), wurde für ebenso charakteristisch erachtet wie Laborwertveränderungen durch die verminderte Syntheseleistung der Leber (Gerinnungsfaktoren, Albumin).

### 3.4.2 Definition des ACLF

Die Definition des ACLF erfolgte gemäß den Kriterien der European Association for the Study of the Liver (EASL).

In dieser Arbeit mussten PatientInnen mindestens ein einfaches Organversagen (Gerinnung, Leber, Kreislauf, Lunge) bei einem Serum-Kreatinin zwischen 1,5-1,9 mg/dl und/oder einer hepatischen Enzephalopathie Stadium 1-2 nach West-Haven haben oder es musste eine hepatische Enzephalopathie Stadium 3-4 mit einem Serum-Kreatinin zwischen 1,5-1,9 mg/dl vorliegen (siehe Tabelle 2).

#### *Laktat-Clearance*

Die Berechnung der Laktat-Clearance erfolgte gemäß der folgenden Standard-Formel:

$$LC (\%) = (LC_0 - LC_x) \times 100 / LC_0$$

Hierbei ist  $LC_0$  der Laktatwert bei Aufnahme und  $LC_x$  der Laktatwert zum zweiten Beobachtungszeitpunkt. Bei einem Ergebnis  $>0$  bessert sich die Hyperlaktatämie und bei einem Ergebnis  $<0$  nimmt sie zu.

Häufig wird die Clearance für einen Zeitraum von 6 Stunden berechnet. (Walker, Griffith, Gray, Datta, & Hay, 2013)

$$LC (\%) = (LC_0 - LC_6) \times 100 / LC_0$$

### 3.5 Statistische Methoden

Häufigkeiten sind als Anzahl (n) und Prozent (%) angegeben. Metrische Variablen sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Die Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte mittels SPSS der Softwarefirma IBM. Zum Gruppenvergleich normalverteilter Variablen wurden Students t-Test sowie für nicht verteilte Variablen der Mann-Whitney U Test herangezogen. Binäre Variablen wurden zwischen 2 Gruppen mittels Chi-Quadrat Test

verglichen. Zur Beurteilung des prognostischen Werts metrischer Prädiktoren (z.B. Laktat) im Hinblick auf einen binären Endpunkt (z.B. 28-Tage-Mortalität) wurde eine „Receiver operating characteristic“-Analyse mit Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) durchgeführt. Korrelationen wurden mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Der Zusammenhang zwischen Aufnahme-Laktat und 28-Tage-Mortalität wurde mittels der multivariaten Cox-Regression analysiert. Für alle Berechnungen wurde ein zweiseitiger p-Wert von 0,05 als statistisch signifikant betrachtet.

## **4 Ergebnisse**

### *4.1 Allgemeine Patientencharakteristika*

Im Zeitraum 2009 bis 2013 wurden 511 PatientInnen, die mit einer akuten Komplikation einer Leberzirrhose am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf intensivmedizinisch behandelt wurden, auf das Vorliegen eines ACLF untersucht. 320 PatientInnen mit ACLF konnten in die Studie eingeschlossen werden. Eine Charakterisierung der Kohorte ist in Tabelle 9 dargestellt.

Mit fast zwei Dritteln war Alkohol die häufigste Ursache der Leberzirrhose, gefolgt von Leberzirrhose bei chronischer Virushepatitis sowie nichtalkoholischer Steatohepatitis. Sonstige ätiologische Faktoren waren seltenere Lebererkrankungen wie die Primär Sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitiden und Stoffwechselerkrankungen.

Eine heterogene Verteilung zeigte sich bei den primären Aufnahmediagnosen. Besonders häufig waren Blutungen und Operationen (45%), circa jeder Fünfte hatte zum Zeitpunkt der Aufnahme die Diagnose einer Sepsis oder Infektion.

Im Verlauf entwickelten zwei Drittel aller PatientInnen eine hepatische Enzephalopathie, bei den primären Aufnahmediagnosen war diese jedoch selten vorrangig (14%).

Die Mehrheit der PatientInnen (76%) wies Aszites auf, in 55% der PatientInnen waren Ösophagusvarizen und andere portale Umgehungskreisläufe bekannt. Eine Spontan Bakterielle Peritonitis zeigte sich bei 16%, ein Nierenversagen bei 11% der PatientInnen.

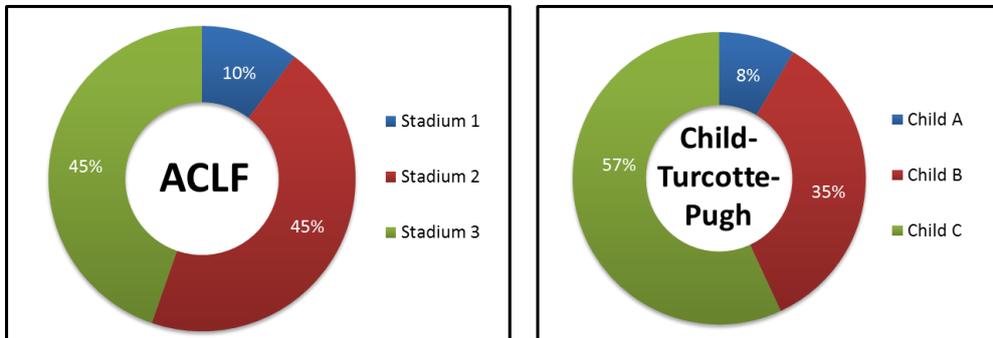
Bei der Mehrzahl der PatientInnen bestand bei Aufnahme eine Child C- Leberzirrhose; der mediane MELD betrug 24.

<b>Stammdaten</b>	
Alter, Median (IQR)	59 (52-66)
Geschlecht, Personenzahl (%)	♂, 201 (63%)
	♀, 119 (37%)
<b>Ätiologie der Zirrhose, Patientenzahl (%)</b>	
Alkohol	192 (60%)
Virushepatitis	40 (13%)
Alkohol + Virushepatitis	34 (11%)
Nichtalkoholische Steatohepatitis	12 (4%)
Sonstige	31 (10%)
Kryptogene Zirrhose (unbekannte Ursache)	11 (3%)
<b>Primäre Aufnahme diagnose, Patientenzahl (%)</b>	
Sepsis /Infektion	59 (18%)
Blutung	91 (28%)
Akutes Nierenversagen/Hepatorenales Syndrom	34 (11%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	6 (2%)
Hepatische Enzephalopathie	46 (14%)
Operationen/Traumata	54 (17%)
Sonstige	30 (9%)
<b>Score, Median (IQR)</b>	
Child-Turcotte-Pugh	10 (8-12)
MELD	24 (17-33)
CLIF-SOFA	13 (11-16)
CLIF-C ACLF	56 (51-62)
<b>Kumulatives Überleben, Patientenzahl (%)</b>	
28-Tage-Überleben	160 (50%)
90-Tage-Überleben	133 (42%)
1-Jahres-Überleben	128 (40%)

**Tabelle 9: Charakterisierung der Kohorte**

In Bezug auf eine Gesamtpatientenzahl von n=320

Während es gleich viele mittelschwere und schwere Ausprägungen des ACLF gab, bildeten PatientInnen mit ACLF Stadium 1 eher die Ausnahme (10%). (Siehe Abbildung 13)



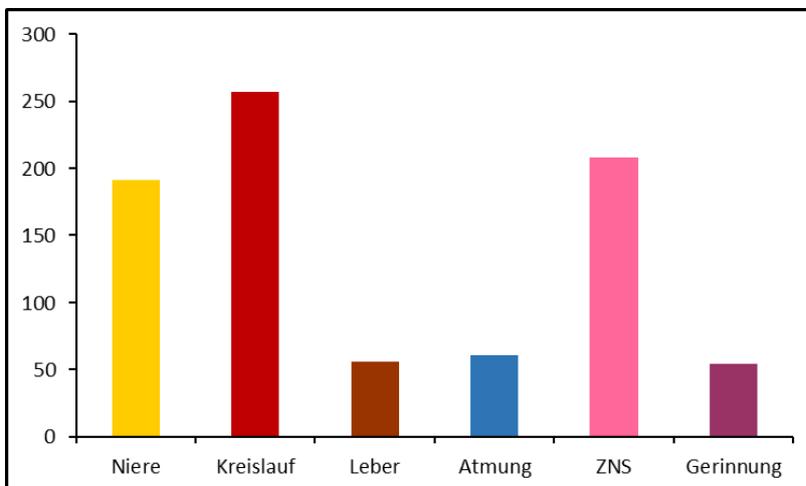
**Abbildung 13: Charakterisierung der Kohorte**

ACLF Klassifikation nach Moreau et al. (L)

Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation (R)

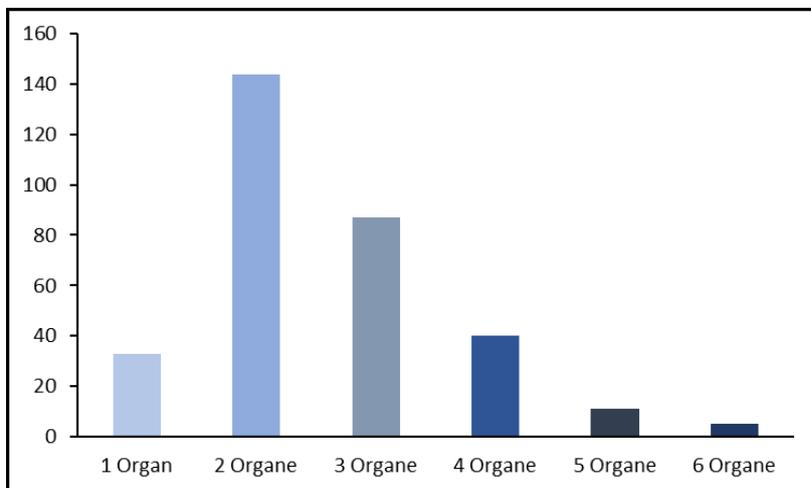
Bei den meisten PatientInnen (80%) zeigte sich im Verlauf ein Kreislaufversagen. Ähnlich häufig waren das Nierenversagen nach CLIF-SOFA Score (60%) und eine Funktionsstörung des ZNS im Sinne einer Hepatischen Enzephalopathie (65%).

Ein Leberversagen trat in 18% der PatientInnen auf, ein respiratorisches Versagen nach CLIF-SOFA war mit 19% ähnlich häufig. 17% der PatientInnen wiesen ein Gerinnungsversagen auf. (Siehe Abbildung 14)



**Abbildung 14: Organversagen nach CLIF-SOFA-Score**

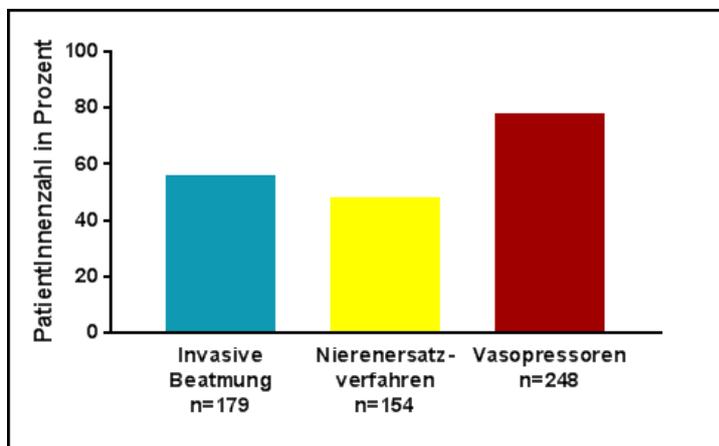
Der gleichzeitige oder sequenzielle Ausfall lebenswichtiger Organsysteme konnte im gesamten Kollektiv beobachtet werden, meist als zweifaches (45%) oder dreifaches (27%) Organversagen. Alle 6 Organsysteme, die im CLIF-SOFA erfasst werden, fielen nur bei 5 PatientInnen (2%) aus. (Siehe Abbildung 15)



**Abbildung 15: Anzahl der Organversagen nach SOFA Score**

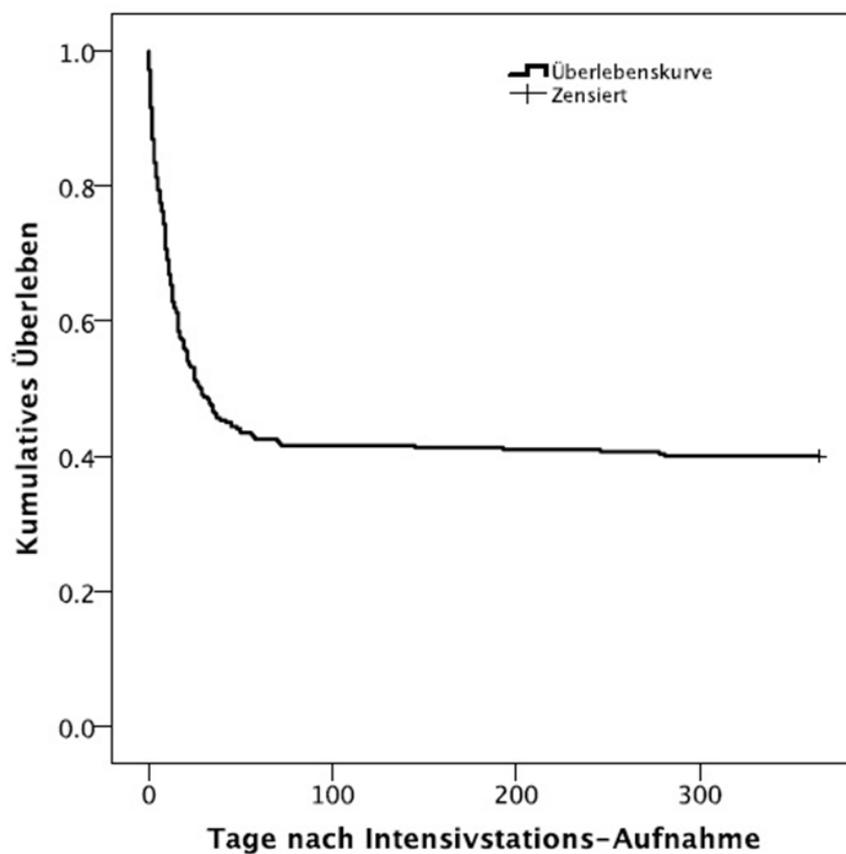
Betrachtet wurden die Organsysteme Niere, Kreislauf, Leber, Atmung, ZNS und Gerinnung.

Bei 248 PatientInnen war der kontinuierliche Einsatz von Vasopressoren erforderlich, mehr als die Hälfte aller PatientInnen (56%) wurde invasiv beatmet. Etwas weniger als die Hälfte der Kohorte (48%) benötigte eine Nierenersatztherapie. (Siehe Abbildung 16)



**Abbildung 16: Therapie auf der ICU**

Das Gesamtkollektiv zeigte eine hohe Kurzzeitsterblichkeit, sodass nach einem Monat die Hälfte aller PatientInnen verstorben war. (Siehe Abbildung 17)



**Abbildung 17: Kumulatives Überleben nach Intensivstations-Aufnahme in Tagen**

28-Tage-Überleben, Anzahl (%): 160 (50%)

90-Tage-Überleben, Anzahl (%): 133 (42%)

1-Jahres-Überleben, Anzahl (%): 128 (40%)

#### 4.2 Laktatwerte und Clearance

Die Höhe der Laktatwerte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten sind in Tabelle 10 dargestellt.

Der Laktatwert aller PatientInnen mit ACLF lag bei Aufnahme auf die ICU im Median bei 3,1mmol/l und sechs Stunden später bei 2,6mmol/l.

Überlebende wiesen bei Aufnahme und im zeitlichen Verlauf niedrigere Laktatspiegel als die Gesamtpopulation auf. PatientInnen, die das ACLF nicht überlebten, zeigten hingegen höhere Werte als die Gesamtpopulation.

Zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigte sich zu jedem Zeitpunkt ein hoch signifikanter Unterschied in absoluten Laktatspiegeln.

Zeitpunkt der Laktatmessung	Laktatwert in mmol/l, Median (IQR)			
	Gesamt n = 320	Überlebende n = 160	Verstorbene n = 160	p-Wert
Aufnahme	3,1 (1,8-7,1)	2,3 (1,5-4,4)	4,8 (2,4-10,8)	<0,01
1 Stunde	3,1 (1,9-7,5) *	2,4 (1,4-4,0)	5,2 (2,4-10,9)	<0,01
6 Stunden	2,6 (1,6-6,3) #	2,1 (1,3-3,0)	4,7 (2,3-8,7)	<0,01
12 Stunden	2,5 (1,6-5,3) ~	1,9 (1,3-2,8)	4,1 (2,4-8,5)	<0,01
24 Stunden	2,1 (1,4-3,8) §	1,6 (1,2-2,4)	3,4 (1,9-6,2)	<0,01

**Tabelle 10: Laktatwerte aller PatientInnen mit ACLF auf der ICU**

Bestimmt aus arteriellem Vollblut. \*n = 276, #n = 314, ~n = 305, §n = 284

Der p-Wert gibt die Signifikanz des Unterschieds der Laktatspiegel von Überlebenden und Verstorbenen an.

Die Laktatclearance aller PatientInnen mit ACLF lag 6 Stunden nach Aufnahme auf die ICU im Median bei 0% und nach einem Tag bei 22,9%.

Auch zu allen drei Clearances zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied

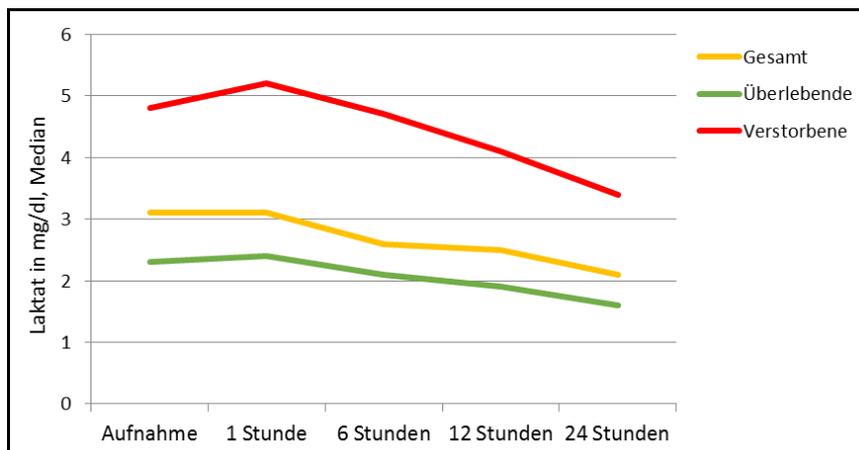
Berechnungszeitpunkt der Laktatclearance	Clearance in Prozent, Median (IQR)		
	Gesamt n = 320	Überlebende n = 160	Verstorbene n = 160
6 Stunden	0 (-11,8-10,0) *	15,4 (-8,1-33,1)	0 (-13,6-6,0)
12 Stunden	14,3 (-22,0-41,7) #	19,2 (-15,4-47,1)	9 (-26,3-40)
24 Stunden	22,9 (-11,6-55,7) ~	27,8 (-5-57,1)	14,5 (-27,6-50,9)

**Tabelle 11: Laktatclearance aller PatientInnen mit ACLF auf der ICU**

Bestimmt aus arteriellem Vollblut. \*n = 314, #n = 305, ~n = 284

zwischen Überlebenden und Verstorbenen. (Siehe Tabelle 11)

Generell konnte ein Abfall der Laktatwerte über die Zeit beobachtet werden, besonders bei PatientInnen mit hohem Aufnahmelaktat. (Siehe Abbildung 18)



**Abbildung 18: Serumlaktatwerte im zeitlichen Verlauf**

### 4.3 Laktat und Mortalität bei ACLF

Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Aufnahme-Laktatwert und dem Gesamtüberleben bei unseren ACLF-PatientInnen (siehe Tabelle 10). Laktatwerte  $\geq 3$  mmol/l bei Aufnahme waren mit deutlich erhöhter 28-Tage-Mortalität vergesellschaftet (OR=3.19 (95% CI 2.02-5.03),  $p < 0.001$ ).

In der Gesamtpopulation erwiesen sich die 6-Stunden-Clearance, die 12-Stunden-Clearance und die 24-Stunden-Clearance als nicht geeignet; keiner der drei Parameter erreichte eine Area under the Receiver Operating Characteristic (AUROC) über 0,6.

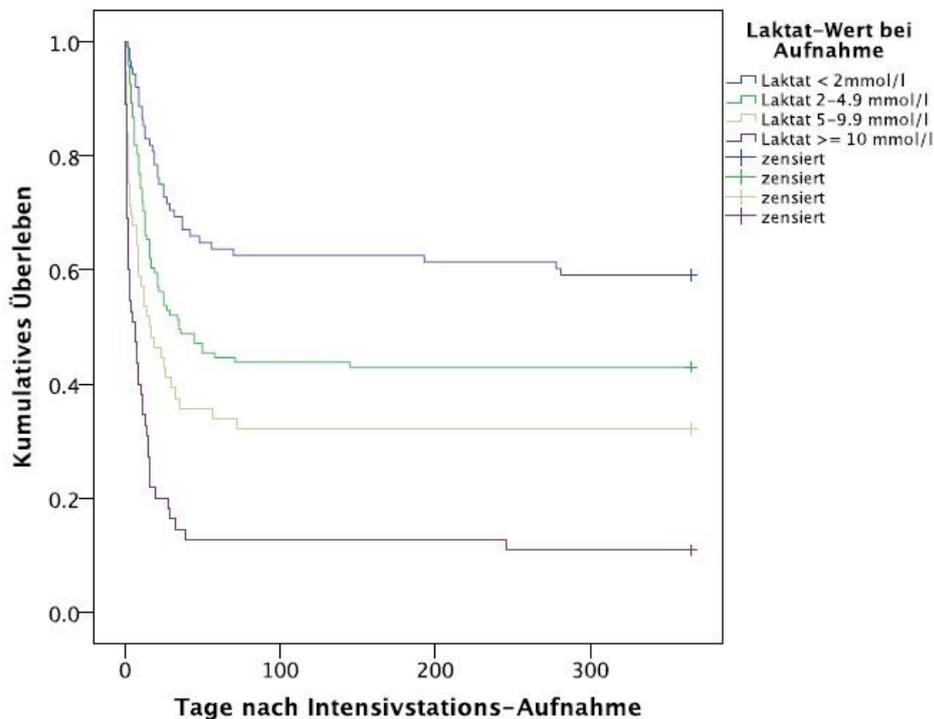


Abbildung 19: Überleben

Grafische Darstellung der Überlebenszeiten mittels einer Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit zum Aufnahme-Laktatwert.

Bei PatientInnen mit hohem Aufnahmelaktat ( $\geq 3$  mmol/l) zeigte sich jedoch eine

	Parameter	Fläche unter der Kurve (ROC AUC)	95% – Konfidenzintervall	p-Wert
Aufnahme-Scores	CPS	0,587	0,524 – 0,649	<0,01
	MELD	0,647	0,586 – 0,707	<0,01
	SOFA	0,624	0,563 – 0,686	<0,01
	CLIF SOFA	0,663	0,604 – 0,722	<0,01
	CLIF-C ACLF	0,666	0,606 – 0,725	<0,01
	Aufnahmelaktat	0,709	0,653 – 0,765	<0,01
Gesamt	6-Stunden-Clearance	0,572	0,502 – 0,641	<0,05
	12-Stunden-Clearance	0,568	0,504 – 0,633	<0,05
	24-Stunden-Clearance	0,583	0,517 – 0,650	<0,05
Aufnahme-Laktat $> 3$	6-Stunden-Clearance	0,706	0,614 – 0,798	<0,01
	12-Stunden-Clearance	0,713	0,629 – 0,797	<0,01
	24-Stunden-Clearance	0,716	0,630 – 0,802	<0,01

**Tabelle 12: Receiver-Operating-Characteristic-Kurven**

Betrachtet wurden die Sensitivität und Spezifität in der Voraussage des 28-Tage-Überlebens für gängige Aufnahme-Scores, die Gesamtpopulation und alle PatientInnen mit einem erhöhten Aufnahmelaktat.

deutlich bessere Performance der Laktat-Clearance. (Siehe Tabelle 12)

#### 4.4 Laktat bei Aufnahme als unabhängiger Prädiktor der Kurzzeitsterblichkeit

In der multivariaten Cox-Regression konnte der Laktat-Wert bei Aufnahme als unabhängiger Prädiktor für die 28-Tage Mortalität identifiziert werden (Tabelle 12). Neben dem Laktat-Wert waren auch Alter, Geschlecht und der CLIF-SOFA Score signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert.

Variablen	Ergebnisse der Regressionsanalyse		
	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,024	1,008 – 1,040	<0,01
Geschlecht	1,412	1,032 – 1,931	<0,05
CLIF SOFA	1,111	1,068 – 1,157	<0,01
Laktat bei Aufnahme	1,087	1,059 – 1,114	<0,01

**Tabelle 13: Ergebnisse der Regressionsanalyse**

Der Laktat-Wert bei Aufnahme in der multivariaten Cox-Regression hinsichtlich der Prädiktion der 28-Tage-Mortalität.

## 5 Diskussion

Im Rahmen der CANONIC Studie von 2013 hatte sich gezeigt, dass circa 30% aller nicht elektiv hospitalisierten PatientInnen mit Leberzirrhose ein ACLF entwickeln. (Moreau et al., 2013)

Neben der Charakterisierung dieses Krankheitsbildes und der Definition einheitlicher Diagnosekriterien stellt die frühzeitige Abschätzung des Mortalitätsrisikos eine große Herausforderung dar. Zum einen dienen Scores der Risikostratifizierung vor Operationen und Prozeduren, zum anderen können sie als Entscheidungshilfe dienen, denn häufig steht die Behandlung kritisch Kranker vor der ethisch komplexen Entscheidung zwischen kurativen und palliativen Therapieansätzen. Nach unserem Wissen stellt unsere Kohorte die derzeit größte Population kritisch kranker PatientInnen mit ACLF dar, die im Hinblick auf Laktatspiegel bzw. Clearance und deren prognostischer Aussagekraft untersucht wurden. Wir konnten zeigen, dass bereits der Laktatwert bei Aufnahme eine gute Vorhersage bezüglich der 28-Tage-Sterblichkeit erlaubt.

Ein Grund für die erhöhte Mortalität kritisch Kranker sind Verschiebungen des Säure-Base-Haushaltes. Als besonders fatal konnten dabei einige Formen der metabolischen Azidose ausgemacht werden. So gehen beispielsweise hyperchlorämische Azidosen mit einer 29%igen Mortalität und Azidosen mit erhöhter Anionenlücke mit einer 39%igen Mortalität einher. Die höchste Mortalität weist jedoch die Laktatazidose auf (56%). (Gunnerson et al., 2006)

In den letzten Jahren etablierten daher mehrere Forschungsgruppen die Laktat-Clearance als nützlichen Biomarker in der Prädiktion der Mortalität von kritisch kranken PatientInnen. Systematische klinische Reviews unterstreichen dabei besonders den klinischen Nutzen auf Intensivstationen. (Zhang, Xu and Chen, 2014) Die Schwere der Laktatazidose korreliert mit der „Sauerstoffschuld“ und könne daher für das Monitoring der Gewebepfusion und letztendlich als Erfolgskontrolle der intensivmedizinischen Bemühungen dienen. (Mizock and Falk, 1992)

Andere Autoren werten die Laktat-Clearance nicht als Gewinn in der Therapiesteuerung: Im Vergleich zu einer herkömmlichen intensivmedizinischen Überwachung (mit Zentralvenösem Druck, Mittlerem Arteriellen Druck und

Zentralvenöser Sauerstoffsättigung) zeigten Sepsis-PatientInnen kein besseres Überleben, wenn die Laktat-Clearance überwacht wurde. (Jones et al., 2010)

Jone et al., die zu diesem Ergebnis kamen, schlossen jedoch nur PatientInnen ein, die bereits den Nachweis eines Septischen Schocks oder einer relevanten Hypoperfusion hatten. Ob eine intensivmedizinische Therapiesteuerung, die sich am Aufnahmelaktat orientiert, für PatientInnen mit ACLF sinnvoll sein könnte, war nicht Gegenstand dieser Studie. Zukünftige prospektive Studien in dieser Richtung sind jedoch erforderlich.

Im Vergleich mit etablierten Scores ist das Aufnahmelaktat bestechend simpel und als Teil der patientennahen Sofortdiagnostik ist es kostengünstig und früh verfügbar. Der geringe zeitliche Aufwand ermöglicht es, frühzeitig in den fulminanten Verlauf des ACLF einzugreifen.

Während sich die frühe Laktatclearance bei PatientInnen mit schwerer Sepsis hervorragend zur Prädiktion des Outcomes eignet (Walker et al., 2013), konnte in unserer Gesamtpopulation mit Hilfe der Laktatclearance keine verlässliche Voraussage über den Krankheitsverlauf des ACLF getroffen werden. Allerdings zeigte sich bei PatientInnen mit bereits erhöhtem Aufnahmelaktat ( $\geq 3$  mg/dl) eine signifikante Assoziation zwischen Laktat-Clearance und Outcome, sodass die Verlaufskontrolle der Laktatwerte und die Berechnung der Laktat-Clearance in dieser Patientenpopulation als sinnvoll zu erachten ist. Die größte AUROC hinsichtlich der Vorhersage der 28-Tage-Mortalität zeigte sich für die 24-Stunden-Clearance. Ob sich die 24-Stunden-Clearance damit für die klinische Praxis eignet ist allerdings fraglich, da 11% der PatientInnen zum Berechnungszeitpunkt bereits verstorben waren; jedoch zeigte die 6-Stunden-Clearance in diesem Subkollektiv eine gute Vorhersagekraft hinsichtlich der Mortalität.

Wir konnten bestätigen, dass CLIF-SOFA und CLIF-C-ACLF eine präzisere Abschätzung des 28-Tage-Überlebens erlauben als der Child-Turcotte-Pugh- oder MELD-Score; allerdings verlangen beide Scores die Kalkulation mit einer komplexen Formel. Ein weiteres Ergebnis der CANONIC Studie war die dramatisch erhöhte 28-Tage-Mortalität von 33%, die im weiteren Verlauf auf 51% (Tag 90) anstieg. Mit 50%iger Mortalität am Tag 28 bzw. 58% nach 90 Tagen war die Sterblichkeit in unserer Gesamtkohorte sogar noch höher. Dies liegt am ehesten in der Zusammensetzung der Kohorte begründet, denn die Mortalität

korreliert deutlich mit dem ACLF-Grad nach Moreau: Nur 10% unseres Kollektivs präsentierten sich mit ACLF-Grad 1 und hatten damit ein vergleichsweise gutes Überleben. Mit jeweils 45% waren die schweren und sehr schweren Verläufe, mit multiplen Organversagen und einem schlechten Outcome (ACLF-Grad 1 und 2), deutlich häufiger.

Der primäre Outcome-Marker in unserer Studie war das 28-Tage-Überleben. Für zukünftige Studien wäre auch eine Veränderung der Lebensqualität von Interesse, da z.B. für PatientInnen nach kardiopulmonaler Reanimation bekannt ist, dass hohe Laktatwerte bei Aufnahme später mit einem schlechten neurologischen Niveau einhergehen. (Dell'Anna et al., 2017)

Das ACLF ist eine lebensbedrohliche Komplikation der Leberzirrhose, die in unserer Kohorte meistens alkoholischer Genese war. Obwohl die WHO Hepatitiden für zwei Drittel aller Zirrhosen verantwortlich macht, waren Viren in unserem Kollektiv nur bei 13% der PatientInnen die alleinige Ursache, bei weiteren 11% in der Kombination mit Alkoholismus. Dies ist wahrscheinlich durch die geographische Verteilung bedingt: In den 28 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und dem Europäischen Wirtschaftsraum wurden 2013 insgesamt nur 19.101 Hepatitis-B-Infektionen berichtet, davon verliefen 2.896 akut. (Hope, Eramova, Capurro, & Donoghoe, 2014)

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD/NASH), die meist bei übergewichtigen Menschen auftritt, war in unserer Gesamtkohorte immerhin für 4% der Leberzirrhosen ursächlich. Ein Lebensstil mit wenig körperlicher Bewegung und einem Überfluss an hochkalorischen Lebensmitteln ist ein spezifisches Problem der industrialisierten Länder. In diesen Ländern ist die NAFLD/NASH weiterhin auf dem Vormarsch. So geht man davon aus, dass bis 2020 mehr PatientInnen eine Lebertransplantation auf Grund einer NAFLD/NASH benötigen als in Folge einer Hepatitis-C-Infektion. (Oseini & Sanyal, 2017)

Die häufigsten primären Aufnahmediagnosen aller PatientInnen mit ACLF waren akute Blutungen gefolgt von bakteriellen Infektionen. In der Literatur wurden Infektionen als häufigste Ursache eines ACLF beschrieben (Moreau, 2015); in diesem Patientenkollektiv sind Infektionen jedoch häufig mit Blutungsereignissen vergesellschaftet. (Garcia-Pagan et al., 2012) Es ist daher davon auszugehen,

dass zum Aufnahmezeitpunkt trotz subklinischer Infektionen zunächst die akut lebensbedrohlichen Blutungen das klinische Bild dominierten, sodass die akute Blutung letztendlich die häufigste primäre Aufnahmediagnose darstellte. Unser Kollektiv ist jedoch vergleichbar mit anderen intensivmedizinischen Zirrhosepopulationen in der Literatur. (Olson et al., 2011a)

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass der Laktatwert bei Aufnahme und die Laktat-Clearance (bei PatientInnen mit bereits erhöhtem Aufnahmelaktat  $\geq 3$  mmol/l) der Identifikation besonders gefährdeter PatientInnen dienen kann.

Diese haben häufig eine infauste Prognose. Hier sollte nicht ohne Therapiebegrenzung am Leitbild der kurativen Medizin festgehalten, sondern ein würdevolles und selbstbestimmtes Ableben ermöglicht werden, wie es zum Beispiel in der Onkologie bereits empfohlen wird. (AWMF Leitlinie, 2015)

In dieser Abwägung palliativer und kurativer Therapiekonzepte können Scores und prädiktive Marker wertvolle Entscheidungshilfen sein. Die endgültige Entscheidung muss jedoch im Behandlungsteam verbleiben und sollte neben dem erwarteten Krankheitsverlauf auch den mutmaßlichen Patientenwunsch sowie jeweilige kulturelle und religiöse Vorstellungen berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung

*Hintergrund und Ziele:* Das akut auf chronische Leberversagen (ACLF) ist eine lebensbedrohliche Komplikation der Leberzirrhose, die mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist und einer umgehenden intensivmedizinischen Versorgung bedarf. Neben dem Verständnis der auslösenden Faktoren eines ACLF besteht die Herausforderung in der Identifikation besonders gefährdeter Patientengruppen. Das Ziel der Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Laktat und Kurzzeitsterblichkeit bei PatientInnen mit ACLF zu untersuchen.

*Methoden:* In dieser Arbeit wurden alle Patienten mit Leberzirrhose, die zwischen 2009 und 2013 an der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt wurden (n=511), hinsichtlich des Vorhandenseins eines ACLF untersucht. PatientInnen, die der aktuellen EASL-CLIF-Definition eines ACLF entsprachen, wurden in die Auswertung eingeschlossen (n=320). Neben der ausführlichen Charakterisierung der Kohorte erfolgte ein Vergleich der Laktatwerte im zeitlichen Verlauf, mit etablierten Scores (CTP, MELD, SOFA, CLIF-SOFA, CLIF-C-ACLF) im Hinblick auf die Prädiktion der Mortalität. Die Darstellung und Interpretation der prädiktiven Kraft erfolgte als Area Under the Receiver Operating Characteristic (AUROC).

*Ergebnisse:* Der Laktatwert bei Aufnahme erlaubt eine gute Vorhersage bezüglich der 28-Tage-Mortalität (AUROC 0,709 (95% CI 0,653-0,765),  $p < 0.01$ ), vergleichbar mit dem CLIF-C ACLF Score.

Die Laktat-Clearance war in der Gesamtpopulation wenig prädiktiv hinsichtlich des Überlebens, keine der Clearances (6h, 12h, 24h) erreichte eine AUROC über 0,6.

Laktatwerte  $\geq 3$  mmol/l bei Aufnahme waren mit deutlich erhöhter 28-Tage-Mortalität vergesellschaftet (OR=3.19 (95% CI 2.02-5.03),  $p < 0.001$ ). Bei diesen PatientInnen mit hohem Aufnahmelaktat, zeigte sich die Laktat-Clearance deutlich prädiktiver (6-Stunden-Laktatclearance AUROC 0,706 (95% CI 0,641-0,798),  $p < 0.01$ ).

*Schlussfolgerung:* Der Laktatwert bei Aufnahme ermöglicht eine kostengünstige und schnelle Prädiktion der 28-Tage-Mortalität von PatientInnen mit ACLF. Bei Patienten mit erhöhtem Laktat bei Aufnahme ( $\geq 3$  mmol/l) ist die Laktatclearance ein sinnvoller Verlaufsmarker im Hinblick auf die Prognose.

## 7 Abstract

*Background and aims:* Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a life-threatening complication in patients with liver cirrhosis leading to a poor prognosis and in need of immediate intensive care. The underlying factors of ACLF have yet to be more thoroughly understood, making the identification of at-risk patients a challenge. The aim of this study was to assess the potential association between lactate levels and short-term mortality in ACLF patients.

*Methods:* Critically ill patients with liver cirrhosis admitted to the department of intensive care at the Medical University of Hamburg were comprised in this retrospective monocentric cohort study. All admissions from 2009 to 2013 were eligible for inclusion in the analysis (n=511). Patients were then assessed according to the current EASL-CLIF definition of ACLF, which lead to a final inclusion of 320 patients.

Clinical characterization of the cohort was achieved through thorough chart review; furthermore, lactate levels at different time points of clinical status were tested as a means of mortality prediction using established scores (CTP, MELD, SOFA, CLIF SOFA, CLIF C ACLF) and displayed as area under the Receiver Operating Characteristic (AUROC).

*Results:* Lactate levels on admission were identified as a strong parameter for the prediction of 28-day mortality (AUROC 0,709 (95% CI 0,653-0,765),  $p < 0.01$ ). The prognostic value of lactate was comparable to the common CLIF C ACLF score. Lactate clearance, however, was less predictive with regards to mortality within the total cohort; none of the clearances determined (6h, 12h, 24h) displayed an AUROC larger than 0,6. However, patients with lactate levels at admission of  $\geq 3$  mmol/l or more showed an increased 28-day mortality (OR=3.19 (95% CI 2.02-5.03),  $p < 0.001$ ). Accordingly, lactate clearance in these patients was a suitable predictor of short-term mortality (6h-lactate clearance AUROC 0,706 (95% CI 0,641-0,798),  $p < 0.01$ ).

*Conclusion:* Lactate levels at admission are a strong independent predictor for the 28-day mortality in patients with ACLF. Moreover, lactate clearance showed good prognostic value in patients with elevated lactate levels ( $\geq 3$  mmol/l) on admission.

## 8 Verzeichnisse

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

**Kommentar [JB1]:** Die müssen wir noch mal ganz genau vergleichen...

#### **Abbildungen**

Tode durch Zirrhose in Europa	7
Pathophysiologie der Leberzirrhose	9
Klassische Auslöser eines ACLF	12
Konzept der sequenziellen Immundysregulation	14
Drug-induced liver injury (DILI)	17
Möglicher Pathomechanismus der alkoholischen Hepatitis	19
Grundlagen der Therapie des akuten Nierenversagens	21
Sterblichkeit unter der OP der unterschiedlichen Risikogruppen „Child A-C“	27
Energiebereitstellung in Abhängigkeit der Sauerstoffverfügbarkeit	34
Vereinfachte Darstellung des Cori-Zyklus	35
Flussdiagramm Studieneinschluss	42
Invasive Blutdruckmessung zur Überwachung der Kreislauffunktion	43
Charakterisierung der Kohorte	49
Organversagen nach CLIF-SOFA-Score	49
Anzahl der Organversagen nach SOFA Score	50
Therapie auf der ICU	50
Kumulatives Überleben nach Intensivstations-Aufnahme in Tagen	51
Serumlaktatwerte im zeitlichen Verlauf	53
Überleben	54

#### **Tabellen**

Definitionen des ACLF im Vergleich	10
Schweregradeinteilung des ACLF	11
Die Hepatische Enzephalopathie nach West-Haven-Kriterien	23
Aktualisierter Score nach Child-Turcotte-Pugh	27
Sepsis-related Organ Failure Assessment bzw. Sequential Organ Failure Assessment	30
Vereinfachter CLIF-SOFA-Score	31
Vereinfachter CLIF-C-OF-Score	32
Parameter der Analyse eines „ABL 90 Flex“-Blutgasanalysators	44
	63

Charakterisierung der Kohorte	48
Laktatwerte aller PatientInnen mit ACLF auf der ICU	52
Laktatclearance aller PatientInnen mit ACLF auf der ICU	53
Receiver-Operating-Characteristic-Kurven	55
Ergebnisse der Regressionsanalyse	56

## 8.2 Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akut auf chronisches Leberversagen
Eurostat	Statistisches Amt der Europäischen Union
WHO	Weltgesundheitsorganisation
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
EASL	European Association of the Study of the Liver
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
APASL	Asian Pacific Association for the Study of Liver
DILI	Drug induced liver injurys
NF- $\kappa$ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
HRS	Hepatorenale Syndrom
HE	Hepatische Enzephalopathie
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor
LTX	Lebertransplantation
ICU	Intensivstation
CTP	Child-Turcotte-Pugh
mCTP-Cr	Kreatinin korrigierter Child-Turcotte-Pugh-Score
MELD	Model for end-stage liver disease
MELDNa	Natrium korrigiertes Model for end-stage liver disease
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
ZNS	Zentrales Nervensystem
CLIF-SOFA	Chronic Liver Failure Sequential Organ Failure Assessment

INR	International Normalized Ratio
CLIF-C-OF	CLIF-SOFA Consortium Organ Failure
ATP	Adenosintriphosphat
IPGF	Initial poor graft function
ALA	Alkoholische Laktatazidose
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
HART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
LC	Laktat-Clearance
SOP	Standard Operating Procedure
NIBP	Nichtinvasive Blutdruckmessung
IBP	Invasive Blutdruckmessung
AUROC	Area under the Receiver Operating Characteristic
NAFLD/NASH	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

### 8.3 Literaturverzeichnis

#### Zeitschriften:

- Acharya, S. P., Pradhan, B., & Marhatta, M. N. (2007). Application of “the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score” in predicting outcome in ICU patients with SIRS. *Kathmandu University Medical Journal*, 5(20), 475–483.
- Acosta, S. (2010). Epidemiology of mesenteric vascular disease: Clinical implications. *Seminars in Vascular Surgery*, 23(1), 4–8.
- Adeva-Andany, M. M., Perez-Felpete, N., Fernandez-Fernandez, C., Donapetry-Garcia, C., & Pazos-Garcia, C. (2016). Liver glucose metabolism in humans. *Bioscience Reports*, 36(6).
- Aldridge, D. R., Tranah, E. J., & Shawcross, D. L. (2015). Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(Suppl 1), S7–S20.
- Allen, S. E., & Holm, J. L. (2008). Lactate: Physiology & clinical utility. *Journal of Veterinary Emergency & Critical Care*, 18(2), 123–132.
- Anand, A. C., & Dhiman, R. K. (2016). Acute on Chronic Liver Failure—What is in a “Definition”? *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 6(3), 233–240.
- Angeli, P., Gines, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T. D., Gerbes, A., ... Garcia-Tsao, G. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology*, 62(4), 968–974.
- Arroyo, V., Moreau, R., Jalan, R., & Ginès, P. (2015). Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of Hepatology*.
- Austin, M. J., & Shawcross, D. L. (2008). Outcome of patients with cirrhosis admitted to intensive care. *Current Opinion in Critical Care*, 14(2), 202–7.
- Bajaj, J. S. (2010). Review article: The modern management of hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.
- Bajaj, J. S., O’Leary, J. G., Reddy, K. R., Wong, F., Biggins, S. W., Patton, H., ... Kamath, P. S. (2014). Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*, 60(1), 250–256.
- Beg, A. A. (2002). Endogenous ligands of Toll-like receptors: Implications for regulating inflammatory and immune responses. *Trends in Immunology*,

- 23(11), 509–512.
- Berg, J., Tymoczko, J., & Stryer, L. (2007). *Stryer Biochemie* (6th ed., Vol. 6). München: Elsevier GmbH.
- Bernard, B., Grange, J. D., Khac, E. N., Amiot, X., Opolon, P., & Poynard, T. (1999). Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 29(6), 1655–1661.
- Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D. C., & Roudot-Thoraval, F. (2013). The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 58(3), 593–608.
- Blasco-Algora, S., Masegosa-Ataz, J., Gutierrez-Garcia, M. L., Alonso-Lopez, S., & Fernandez-Rodriguez, C. M. (2015). Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World Journal of Gastroenterology*, 21(42), 12125–12140.
- Block, T., Nilsson, T. K., Björck, M., & Acosta, S. (2008). Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 68(3), 242–248.
- Boca Raton News. (1977). Diabetic Drug linked to deaths banned. *Boca Raton News*, p. 16.
- Bohan, T. P., Helton, E., McDonald, I., Konig, S., Gazitt, S., Sugimoto, T., ... Koch, G. (2001). Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*, 56(10), 1405–1409.
- Boubaker, K., Flepp, M., Sudre, P., Furrer, H., Haensel, a, Hirschel, B., Telenti, a. (2001). Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 33(11), 1931–7.
- Brochard, L., Abroug, F., Brenner, M., Broccard, A. F., Danner, R. L., Ferrer, M., ... Polderman, K. H. (2010). An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: Prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: An international consensus conference in intensive care medicine. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 181, pp. 1128–1155).
- Cardenas, A., & Gines, P. (2011). Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Current Opinion in Critical Care*, 17(2), 184–189.

- Cederbaum, A. I. (2012). Alcohol Metabolism. *Clinics in Liver Disease*.
- Chalasanani, N. P., Hayashi, P. H., Bonkovsky, H. L., Navarro, V. J., Lee, W. M., & Fontana, R. J. (2014). ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*, *109*(7), 950–66
- Chaudhary, T., Hohenstein, C., & Bayer, O. (2014). The golden hour of sepsis. Initial therapy should start in the prehospital setting. *MEDIZINISCHE KLINIK-INTENSIVMEDIZIN UND NOTFALLMEDIZIN*, *109*(2), 104–108.
- Chavez-Tapia, N. C., Mendiola-Pastrana, I., Ornelas-Arroyo, V. J., Norena-Herrera, C., Vidana-Perez, D., Delgado-Sanchez, G., Barrientos-Gutierrez, T. (2015). Granulocyte-colony stimulating factor for acute-on-chronic liver failure: systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatology*, *14*(5), 631–641.
- Chen, T., He, Y., Liu, X., Yan, Z., Wang, K., Liu, H., ... Zhao, Y. (2012). Nucleoside analogues improve the short-term and long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Clinical and Experimental Medicine*, *12*(3), 159–164.
- Child CG, Turcotte JG, & Child CG, T. J. (1964). *The liver and portal hypertension. Surgery and portal hypertension*.
- Choi, S. Y. C., Collins, C. C., Gout, P. W., & Wang, Y. (2013). Cancer-generated lactic acid: A regulatory, immunosuppressive metabolite? *Journal of Pathology*.
- Chung, E., Chen, G., Alexander, B., & Cannesson, M. (2013). Non-invasive continuous blood pressure monitoring: a review of current applications. *Frontiers of Medicine*, *7*(1), 91–101.
- Cichoz-Lach, H., Celiński, K., Słomka, M., & Kasztelan-Szczerbińska, B. (2008). Pathophysiology of portal hypertension. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, *59 Suppl 2*, 231–8.
- Cohen, S. M., & Ahn, J. (2009). Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *30*(1), 3–13.
- Córdoba, J., García-Martínez, R., & Simón-Talero, M. (2010). Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metabolic Brain Disease*, *25*(1), 73–80.

- Cordoba, J., Ventura-Cots, M., Simon-Talero, M., Amoros, A., Pavesi, M., Vilstrup, H., Arroyo, V. (2014). Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *Journal of Hepatology*, *60*(2), 275–281.
- Craig, D. G. N., Reid, T. W. D. J., Wright, E. C., Martin, K. G., Davidson, J. S., Hayes, P. C., & Simpson, K. J. (2012). The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the model for end-stage liver disease (MELD) and MELD variants following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *35*(6), 705–713.
- Cui, Y.-L., Yan, F., Wang, Y.-B., Song, X.-Q., Liu, L., Lei, X.-Z., ... Feng, P. (2010). Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure. *Digestive Diseases and Sciences*, *55*(8), 2373–2380.
- D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, *44*(1), 217–231.
- Das, V., Boelle, P.-Y., Galbois, A., Guidet, B., Maury, E., Carbonell, N., Offenstadt, G. (2010). Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Critical Care Medicine*, *38*(11), 2108–2116.
- Davis, G. L., & Roberts, W. L. (2010). The healthcare burden imposed by liver disease in aging baby boomers. *Current Gastroenterology Reports*.
- Debray, F. G., Lambert, M., Chevalier, I., Robitaille, Y., Decarie, J. C., Shoubridge, E. A., Mitchell, G. A. (2007). Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases. *Pediatrics*, *119*(4), 722–733.
- Dell'Anna, A. M. *et al.* (2017) 'Prognostic implications of blood lactate concentrations after cardiac arrest: a retrospective study', *Annals of Intensive Care*, *7*(1)
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... Moreno, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*, *41*(2), 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
- Desai, A. P., & Reau, N. (2016). *The Burden of Rehospitalization for Patients*

- With Liver Cirrhosis. Hospital Practice* (Vol. 8331).
- Deutsche Stiftung Organtransplantation. (2015). Lebertransplantation.
- Donnino, M. W., Carney, E., Cocchi, M. N., Barbash, I., Chase, M., Joyce, N., ... Ngo, L. (2010). Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *Journal of Critical Care*, 25(4), 576–581.
- Drolz, A., Horvatiits, T., Roedl, K., Rutter, K., Staufer, K., Kneidinger, N., ... Fuhrmann, V. (2016). Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology*, 64(2), 556–568.
- Enescu, A., Petrescu, F., Mitrut, P., Petrescu, I. O., Padureanu, V., & Enescu, A. S. (2016). Hepatorenal Syndrome: Diagnosis and Treatment - newsreel. *Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine de Medecine Interne*, 54(3), 143–150.
- Espinoza, A. M., & Venook, A. P. (2011). Lactic acidosis and colon cancer: Oncologic emergency? *Clinical Colorectal Cancer*, 10(3), 194–197.
- Fall, P. J., & Szerlip, H. M. (2005). Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *Journal of Intensive Care Medicine*, 20(5), 255–71.
- Ferreira, F. L. (2001). Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*.
- Finkenstedt, A., Nachbaur, K., Zoller, H., Joannidis, M., Pratschke, J., Graziadei, I. W., & Vogel, W. (2013). Acute-on-chronic liver failure: Excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transplantation*, 19(8), 879–886.
- Foster, S. L., Hargreaves, D. C., & Medzhitov, R. (2007). Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature*, 447(7147), 972–8.
- Froissart, R., Piraud, M., Boudjemline, A., Vianey-Saban, C., Petit, F., Hubert-Buron, A., Labrune, P. (2011). Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 27.
- Fulop, M. (1989). Alcoholism, ketoacidosis, and lactic acidosis. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 5(4), 365–378.
- Galvin, R., Bråthen, G., Ivashynka, A., Hillbom, M., Tanasescu, R., & Leone, M. A. (2010). EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology*, 17(12), 1408–

1418.

- Garbuzenko, D. V. (2016). Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Current Medical Research and Opinion*, 32(3), 467–475.
- Garcia-Pagan, J. C., Reverter, E., Abraldes, J. G., & Bosch, J. (2012). Acute variceal bleeding. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 33(1), 46–54.
- Gines, P., Angeli, P., Lenz, K., Möller, S., Moore, K., Moreau, R., Hayes, P. (2010). EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 53(3), 397–417.
- Gordon, F. D. (2012). Ascites. *Clinics in Liver Disease*.
- Gunnell, D., Ho, D., & Murray, V. (2004). Medical management of deliberate drug overdose: a neglected area for suicide prevention? *Emergency Medicine Journal: EMJ*, 21(1), 35–8.
- Gunnerson, K. J. *et al.* (2006) 'Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients.', *Critical care (London, England)*, 10(1)
- Haas, S. A., Lange, T., Saugel, B., Petzoldt, M., Fuhrmann, V., Metschke, M., & Kluge, S. (2016). Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 42(2), 202–210.
- Habermehl, G. (2014). Pschyrembel klinisches wörterbuch. *Toxicon*.
- Hahn, M., Massen, O., Nencki, M., & Pawlow, J. (1893). Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Archiv Für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie*, 32(3), 161–210.
- Hartmann, A. F., & Senn, M. J. E. (1932). Studies in the metabolism of sodium r-lactate. II. Response of human subjects with acidosis to the intravenous injection of sodium r-lactate. *The Journal of Clinical Investigation*, 11(2), 337–344.
- Heinis, A. M. F., Spaanderman, M. E., Gunnewiek, J. M. T. K., & Lotgering, F. K. (2011). Scalp blood lactate for intra-partum assessment of fetal metabolic acidosis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 90(10), 1107–1114.

- Helto, K. (2009). [Alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis]. *Ugeskrift for Laeger*, 171(5), 318–319.
- Hillebrand, D. (2002). Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 5(6), 479–489.
- Hope, V. D., Eramova, I., Capurro, D., & Donoghoe, M. C. (2014). Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiology and Infection*, 142(2), 270–286.
- J.J., T., D., R., & D.R., S. (2010). Lactic acidosis in metastatic melanoma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(1).
- Jalan, R., Gines, P., Olson, J. C., Mookerjee, R. P., Moreau, R., Garcia-Tsao, G., ... Kamath, P. S. (2012). Acute-on chronic liver failure. *Journal of Hepatology*.
- Jalan, R., Saliba, F., Pavesi, M., Amoros, A., Moreau, R., Ginès, P., ... Arroyo, V. (2014). Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*, 61(5), 1038–1047.
- Jensen-Urstad, M., Ahlborg, G., & Sahlin, K. (1993). High lactate and NH<sub>3</sub> release during arm vs. leg exercise is not due to  $\beta$ -adrenoceptor stimulation. *Journal of Applied Physiology*, 74(6), 2860–2867.
- John, M., & Mallal, S. (2002). Hyperlactatemia syndromes in people with HIV infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 15(1), 23–9.
- John, M., Moore, C. B., James, I. R., Nolan, D., Upton, R. P., McKinnon, E. J., & Mallal, S. a. (2001). Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, 15(6), 717–23.
- Jones, A. E. *et al.* (2010) 'Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial.', *JAMA*, 303(8)
- Kamath, P. S., & Kim, W. R. (2007). The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(3), 797–805.
- Kaplan, D. E., Dai, F., Skanderson, M., Aytaman, A., Baytarian, M., D`Addeo, K., for the VOCAL Study Group. (2016). Recalibrating the Child-Turcotte-Pugh Score to Improve Prediction of Transplant-Free Survival in Patients with Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(11), 3309–3320.

- Katarey, D., & Verma, S. (2016). Drug-induced liver injury. *Clinical Medicine (London, England)*, 16(Suppl 6), s104–s109.
- Kher, A. (2003). Antiretroviral therapy (ART). *Indian Journal of Practical Pediatrics*, 5(4), 325–336.
- Kim, T. Y., & Kim, D. J. (2013). Acute-on-chronic liver failure. *Clinical and Molecular Hepatology*, 19(4), 349–359.
- Klein Gunnewiek, J., Heinis, A., Dinnissen, J., Spaanderman, M., & Lotgering, F. (2011). Validation of two point-of-care testing devices for fetal lactate assessment during labour. *Nederlands Tijdschrift Voor Klinische Chemie En Laboratoriumgeneeskunde*, 36(2), 71.
- Komatsu, H. (2014). Hepatitis B virus: Where do we stand and what is the next step for eradication? *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 20(27), 8998–9016.
- Kor, D. J., & Gajic, O. (2010). Blood product transfusion in the critical care setting. *Current Opinion in Critical Care*, 16(4), 309–316.
- Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2014). Lactic acidosis. *The New England Journal of Medicine*, 371(24), 2309–19.
- Kribben, A., Gerken, G., Haag, S., Herget-Rosenthal, S., Treichel, U., Betz, C., ... Rifai, K. (2012). Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*, 142(4), 782–789
- Krzymień, J., & Karnafel, W. (2013). Lactic acidosis in patients with diabetes. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 123(3), 91–97.
- Langham, R. G., Bellomo, R., D'Intini, V., Endre, Z., Hickey, B. B., McGuinness, S., Gallagher, M. P. (2014). KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 19(5), 261–265.
- Latt, N., & Dore, G. (2014). Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Internal Medicine Journal*, 44(9), 911–915.
- Lehman, L. H., Saeed, M., Talmor, D., Mark, R., & Malhotra, A. (2013). Methods of Blood Pressure Measurement in the ICU\*. *Critical Care Medicine*, 41(1), 34–40.
- Leon, D. A., & McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain

- from 1950 to 2002: An analysis of routine data. *Lancet*, 367(9504), 52–56.
- Levesque, E., Saliba, F., Ichai, P., & Samuel, D. (2014). Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *Journal of Hepatology*, 60(3), 570–578.
- Levy, B. (2006). Lactate and shock state: the metabolic view. *Current Opinion in Critical Care*, 12(4), 315–321.
- Li, L., Jick, S., Gopalakrishnan, C., Heide-Jørgensen, U., Nørrelund, H., Sørensen, H. T., Ehrenstein, V. (2016). Metformin use and risk of lactic acidosis in people with diabetes with and without renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*.
- Louvet, A., Naveau, S., Abdelnour, M., Ramond, M.-J., Diaz, E., Fartoux, L., Mathurin, P. (2007). The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(6), 1348–1354.
- Luft, F. C. (2001). Lactic acidosis update for critical care clinicians. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 12 Suppl 1, S15–S19.
- Lyu, X., Xu, Q., Cai, G., Yan, J., & Yan, M. (2015). [Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 95(7), 496–500.
- Maiwall, R., Sarin, S. K., & Moreau, R. (2016). Acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Hepatology International*, 10(2), 245–257.
- Mannucci, P. M. (2006). Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease : are they related ? No, 721–723.
- Marin-Valencia, I., Roe, C. R., & Pascual, J. M. (2010). Pyruvate carboxylase deficiency: Mechanisms, mimics and anaplerosis. *Molecular Genetics and Metabolism*.
- Mathurin, P., Abdelnour, M., Ramond, M.-J., Carbonell, N., Fartoux, L., Serfaty, L., ... Naveau, S. (2003). Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 38(6), 1363–1369.
- Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M. J., Degott, C., Bedossa, P., Erlinger, S., ... Poynard, T. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe

- alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology*, 110(6), 1847–1853.
- Mathurin, P., Mendenhall, C. L., Carithers, R. L. J., Ramond, M.-J., Maddrey, W. C., Garstide, P., Poynard, T. (2002). Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *Journal of Hepatology*, 36(4), 480–487.
- MATSUSHITA, T., & SAITO, H. (2006). Hemostasis in chronic liver disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(9), 2066–2067.
- McCullough, A. J., & O'Connor, J. F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *The American Journal of Gastroenterology*, 93(11), 2022–2036.
- McKendry, J. B. R., Kuwayti, K., & Rado, P. (1958). Clinical Experience with DBI (Phenformin) in the Management of Diabetes. *Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 773–778.
- McPhail, M. J. W., Shawcross, D. L., Abeles, R. D., Chang, A., Patel, V., Lee, G. H., Wendon, J. A. (2015). Increased Survival for Patients With Cirrhosis and Organ Failure in Liver Intensive Care and Validation of the Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Scoring System. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(7), 1353–1360.
- Mitchell, J. H., Wildenthal, K., & Johnson, R. L. (1972). The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney International*, 1(5), 375–389.
- Mizock, B. A. and Falk, J. L. (1992) 'Lactic acidosis in critical illness.', *Critical care medicine*, 20(1), pp. 80–93
- Mohacsi, P., Pedrazzini, G., Tanner, H., Tschanz, H. U., Hullin, R., & Carrel, T. (2002). Lactic acidosis following heart transplantation: A common phenomenon? *European Journal of Heart Failure*, 4(2), 175–179.
- Mokdad, A. A., Lopez, A. D., Shahrzad, S., Lozano, R., Mokdad, A. H., Stanaway, J., Naghavi, M. (2014). Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine*, 12(1), 145.
- Moore, K. P., Wong, F., Gines, P., Bernardi, M., Ochs, A., Salerno, F., Arroyo, V. (2003). The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of The International Ascites Club. *Hepatology*, 38(1), 258–266.

- Morales-Ruiz, M., Rodríguez-Vita, J., Jiménez, W., & Ribera, J. (2015). Pathophysiology of Portal Hypertension. In *PanVascular Medicine, Second Edition* (pp. 3631–3665).
- Moreau, R. (2015). Role of Infections in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Digestive Diseases, 33*(4), 577–581.
- Moreau, R., & Arroyo, V. (2015). Acute-on-chronic liver failure: a new clinical entity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 13*(5), 836–841.
- Moreau, R., Jalan, R., & Arroyo, V. (2015). Acute-on-chronic liver failure: Recent concepts. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*.
- Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., Arroyo, V. (2013a). Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology, 144*(7).
- Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., Arroyo, V. (2013b). Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology, 144*(7), 1426–1437.e9.
- Moreau, R., & Lebrech, D. (2003). Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology (Baltimore, Md.), 37*(2), 233–243.
- Moylan, C. a, Brady, C. W., Johnson, J. L., Alastair, D., Tuttle-newhall, J. E., & Muir, A. J. (2013). Introduction of the MELD Score. *JAMA, 300*(20), 2371–2378.
- Nadim, M. K., Durand, F., Kellum, J. A., Levitsky, J., O’Leary, J. G., Karvellas, C. J., Genyk, Y. S. (2016). Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *Journal of Hepatology, 64*(3), 717–735.
- Nordstrom, L., Ingemarsson, I., & Westgren, M. (1996). Fetal monitoring with lactate. *Bailliere’s Clinical Obstetrics and Gynaecology*.
- Odena, G., Chen, J., Lozano, J. J., Altamirano, J., Rodrigo-Torres, D., Affo, S., ... Bataller, R. (2016). LPS-TLR4 Pathway Mediates Ductular Cell Expansion in Alcoholic Hepatitis. *Scientific Reports, 6*, 35610.
- Olson, J. C., Wendon, J. A., Kramer, D. J., Arroyo, V., Jalan, R., Garcia-Tsao, G., & Kamath, P. S. (2011a). Intensive care of the patient with cirrhosis.

*Hepatology.*

Olson, J. C., Wendon, J. A., Kramer, D. J., Arroyo, V., Jalan, R., Garcia-Tsao, G., & Kamath, P. S. (2011b). Intensive care of the patient with cirrhosis.

*Hepatology.*

Oseini, A. M., & Sanyal, A. J. (2017). Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37 Suppl 1, 97–103.

Philips, C. A., & Sarin, S. K. (2014). Potent antiviral therapy improves survival in acute on chronic liver failure due to hepatitis B virus reactivation. *World Journal of Gastroenterology*, 20(43), 16037–16052.

Pinzani, M., Rosselli, M., & Zuckermann, M. (2011). Liver cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 25(2), 281–290.

Plataki, M., & Hubmayr, R. D. (2010). The physical basis of ventilator-induced lung injury. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 4(3), 373–385.

Pugh, R. N. H., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C., & Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, 60(8), 646–649.

Rambaldi, A., Saconato, H. H., Christensen, E., Thorlund, K., Wetterslev, J., & Gluud, C. (2008). Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27(12), 1167–1178.

Reddy, S., Weinberg, L., & Young, P. (2016). Crystalloid fluid therapy. *Critical Care (London, England)*, 20(1), 59.

Riede, U.-N., Werner, M., & Schäfer, H.-E. (2004). *Allgemeine und spezielle Pathologie* (5.Auflage). Stuttgart: Thieme.

Ritz, E., & Heidland, A. (1977). Lactic acidosis. *Clinical Nephrology*, 7(5), 231–240.

Ritz, J. P., Germer, C. T., & Buhr, H. J. (2005). Prognostic factors for mesenteric infarction: Multivariate analysis of 187 patients with regard to patient age. *Annals of Vascular Surgery*, 19(3), 328–334.

Ruf, A. E., Kremers, W. K., Chavez, L. L., Descalzi, V. I., Podesta, L. G., & Villamil, F. G. (2005). Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplantation*, 11(3),

336–343.

- Russ, K. B., Chen, N. W., Kamath, P. S., Shah, V. H., Kuo, Y. F., & Singal, A. K. (2016). Alcohol use after liver transplantation is independent of liver disease etiology. *Alcohol and Alcoholism*, *51*(6), 698–701.
- Saab, S., Hernandez, J. C., Chi, A. C., & Tong, M. J. (2009). Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, *104*(4), 993–1001; quiz 1002.
- Saliba, F., Ichai, P., Levesque, E., & Samuel, D. (2013). Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Current Opinion in Critical Care*, *19*(2), 154–160.
- Sarin, S. K., & Choudhury, A. (2016). Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *13*(3), 131–149.
- Sarin, S. K., Kumar, A., Almeida, J. A., Chawla, Y. K., Fan, S. T., Garg, H., Yuen, M.-F. (2009). Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatology International*, *3*(1), 269–282.
- Schindler, R., Hutagalung, R., Jorres, A., John, S., Quintel, M. I., Brunkhorst, F. M., & Heering, P. (2014). [Treatment of acute renal failure in Germany: a structural analysis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, *139*(34–35), 1701–1706.
- Schmidt, M. L., Barritt, A. S., Orman, E. S., & Hayashi, P. H. (2015). Original Research: Decreasing Mortality Among Patients Hospitalized With Cirrhosis in the United States From 2002 Through 2010. *Gastroenterology*, *148*, 967–977.
- Schramm, C., Wanitschke, R., & Galle, P. R. (1999). Thiamine for the treatment of nucleoside analogue-induced severe lactic acidosis. *European Journal of Anaesthesiology*, *16*(10), 733–735.
- Schuppan, D., & Afdhal, N. H. (2008). Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*, *371*(9615), 838–51.
- Shah, A. D., Wood, D. M., & Dargan, P. I. (2011). Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *71*(1), 20–28.

- Shasthry, S. M., & Sarin, S. K. (2016). New treatment options for alcoholic hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 22(15), 3892–3906.
- Shawcross, D. L., Sharifi, Y., Canavan, J. B., Yeoman, A. D., Abeles, R. D., Taylor, N. J., & Wendon, J. A. (2011). Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 54(4), 640–649.
- Sherman, D. S., Fish, D. N., & Teitelbaum, I. (2003). Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 41(2), 269–278.
- Simpson, S. Q., Gaines, M., Hussein, Y., & Badgett, R. G. (2016). Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *Journal of Critical Care*, 36, 43–48.
- Singal, A. K., & Shah, V. H. (2016). Therapeutic Strategies for the Treatment of Alcoholic Hepatitis. *Seminars in Liver Disease*, 36(1), 56–68.
- Stadlbauer, V., Davies, N. A., Sen, S., & Jalan, R. (2008). Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Seminars in Liver Disease*, 28(1), 96–109.
- Stang, M., Wysowski, D. K., & Butler-Jones, D. (1999). Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*, 22(6), 925–927.
- Tazi, K. A., Quioc, J. J., Saada, V., Bezeaud, A., Lebrec, D., & Moreau, R. (2006). Upregulation of TNF-alpha production signaling pathways in monocytes from patients with advanced cirrhosis: Possible role of Akt and IRAK-M. *Journal of Hepatology*, 45(2), 280–289.
- Te, H. S., & Jensen, D. M. (2010). Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin. Liver Dis*, 14(1), 1–21.
- ter Avest, E., Patist, F. M., Ter Maaten, J. C., & Nijsten, M. W. N. (2011). Elevated lactate during psychogenic hyperventilation. *Emergency Medicine Journal : EMJ*, 28(4), 269–73.
- Tesch, P. a, & Lindeberg, S. (1984). Blood lactate accumulation during arm exercise in world class kayak paddlers and strength trained athletes. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 52(4), 441–445.
- Thambisetty, M., & Newman, N. J. (2004). Diagnosis and management of

- MELAS. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 4(5), 631–644.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *The New England Journal of Medicine*, 342(18), 1301–1308.
- Tsan, M.-F., & Gao, B. (2004). Endogenous ligands of Toll-like receptors. *Journal of Leukocyte Biology*, 76(3), 514–519.
- Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. In *The Lancet* (Vol. 383, pp. 1749–1761).
- Tsochatzis, E. a, Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *Lancet*, 383(9930), 1749–61.
- Villanueva, C., Colomo, A., Bosch, A., Concepción, M., Hernandez-Gea, V., Aracil, C., Guarner, C. (2013). Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *New England Journal of Medicine*, 368(1), 11–21.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707–710.
- Vlachostergios, P. J., Oikonomou, K. G., Gibilaro, E., & Apergis, G. (2015). Elevated lactic acid is a negative prognostic factor in metastatic lung cancer. *Cancer Biomarkers*, 15(6), 725–734.
- Walker, C. A., Griffith, D. M., Gray, A. J., Datta, D., & Hay, A. W. (2013). Early lactate clearance in septic patients with elevated lactate levels admitted from the emergency department to intensive care: Time to aim higher? *Journal of Critical Care*, 28(5), 832–837.
- Weiler-Normann, C., & Schramm, C. (2011, October). Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. Netherlands.
- Wiegand, J., & Berg, T. (2013). The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(6), 85–91.
- Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Wegman, L. R. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and

- allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1), 91–96.
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*, 26(2), 19–39.  
[https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(03\)00128-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00128-7)
- Wong, D. K. H. (2012). Management of Ascites. In *Hepatology: Diagnosis and Clinical Management* (pp. 80–92).
- Wu, J. F., Wu, R. Y., Chen, J., Ou-Yang, B., Chen, M. Y., & Guan, X. D. (2011). Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 10(6), 587–589.
- Zatoński, W. A., Sulkowska, U., Mańczuk, M., Rehm, J., Boffetta, P., Lowenfels, A. B., & La Vecchia, C. (2010). Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *European Addiction Research*, 16(4), 193–201.
- Zhang, Q., Li, Y., Han, T., Nie, C., Cai, J., Liu, H., & Liu, Y. (2015). Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PloS One*, 10(3)
- Zhang, Z., Xu, X., & Chen, K. (2014). Lactate clearance as a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review study protocol. *BMJ Open*, 4(5)
- Zimmermann, H. W., & Trautwein, C. (2016). Akut-auf-chronisches Leberversagen. *Der Gastroenterologe*, 11(1), 28–33.
- Zinn, A. B., Kerr, D. S., & Hoppel, C. L. (1986). Fumarase deficiency: a new cause of mitochondrial encephalomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 364(15), 1387–1390.

#### **Monographien:**

- Berg, J., Tymoczko, J., & Stryer, L. (2007). *Stryer Biochemie* (6.Auflage). München: Elsevier GmbH.
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Höfler, G., Kreipe, H., & Moch, H. (2012). *Pathologie* (5.Auflage). München: Elsevier GmbH.
- Habermehl, G. (2014). Pschyrembel klinisches Wörterbuch. *Toxicon*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH

- Löffler, G., Petrides, P. E., & Heinrich, P. C. (2010). *Biochemie und Pathobiochemie* (8.Ausgabe). Heidelberg: Springer Germany.
- Marées, H. de. (2010). *Sportphysiologie* (9.Auflage). Köln: SPORT und BUCH Strauß.
- Möller, S., Sieberns, F., Siedler, S., & Kluge, S. (2014). *SOP 2.2.11 Administration der stationären Aufnahme*. Hamburg: Prof. Dr.S.Kluge.
- Nelson, D., & Cox, M. (2008). *Lehninger Biochemie* (3.Auflage). Berlin/Heidelberg: Springer Germany.
- Radiometer Medical ApS. (2016). *ABL90 FLEX Bedienerhandbuch 2.3* (D). Brønshøj: Radiometer Medical
- Rost, R., Appel, H.-J., Graf, C., Hartmann, U., Menke, W., Platen, P., Wilczkowiak, I. (2001). *Lehrbuch der Sportmedizin*. (1.Auflage). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag Köln.
- Siegenthaler, W., & Blum, H. E. (2006). *Klinische Pathophysiologie* (9.Auflage). Stuttgart.
- Statistisches Bundesamt, & Robert Koch Institut. (2003). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Organtransplantation und Organspende* (Heft 17). Berlin: Statistisches Bundesamt
- Thomas, L. (2008). *Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik* (7.Auflage). Frankfurt aM: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH.

### **Internetquellen:**

Deutsche Stiftung Organtransplantation. (2015/2016): Jahresbericht  
Organspende und Transplantation in Deutschland,  
[https://www.dso.de/uploads/tx\\_dsodl/JB\\_2016\\_Web.pdf](https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2016_Web.pdf) (Zugriff am:  
02.11.2017)

Eurostat, S. A. der E. U. (2017): Erste Bevölkerungsschätzung,  
<http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/8102200/3-10072017-AP-DE.pdf>. (Zugriff am: 02.11.2017)

Eurotransplant. (2017): Meld,  
[https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=public\\_meld](https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=public_meld) (Zugriff  
am: 9.01.2017)

Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,  
AWMF (2015): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren  
Krebserkrankung, [http://leitlinienprogramm-  
onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html) (Zugriff am: 05.08.2016)

Statistisches Bundesamt. (2016): Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000  
Einwohner, altersstandardisiert ab 1998), [http://www.gbe-bund.de/oowa921-  
install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_  
start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=36203087&nummer=6&p\\_sprache=D&p\\_indsp=4  
063&p\\_aid=88005269#SOURCES](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=36203087&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=4063&p_aid=88005269#SOURCES) (Zugriff am: 06.12.2016)

World Health Organisation. (2013): Status Report on Alcohol and Health in 35  
European Countries,  
[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0017/190430/Status-Report-  
on-Alcohol-and-Health-in-35-European-Countries.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/190430/Status-Report-on-Alcohol-and-Health-in-35-European-Countries.pdf) (Zugriff am  
01.12.2017)

## 9 Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Valentin Fuhrmann. Zum einen für die Überlassung dieses Promotionsthemas, zum anderen für das stets geduldige und gut gelaunte „Wiener Temperament“.

Im gleichen Atemzug will ich mich bei meinem wissenschaftlichen Betreuer Dr. med. Andreas Drolz bedanken, der zu jeder Tages- und Nachtzeit Fragen beantwortet, Paper verschickt, Zahlen jongliert und Entwürfe korrigiert hat.

Einen großen Respekt für das häufige Finden des roten Fadens!

Ich bedanke mich auch herzlich bei meiner Verlobten Johanna Blöcker, die nicht nur mein stetiger IT-Service und die Leiterin der Graphikabteilung, sondern auch an vielen Wochenenden als Motivationscoach für mich da war.

Und zu guter Letzt natürlich auch ein sehr, sehr großes Dankeschön an meine Familie, die mir nicht nur das Studium ermöglicht hat, sondern auch für diese Mischung aus Ablenkung und Bestätigung gesorgt hat, die für das Gelingen eines jeden Projektes so wertvoll ist.

## **10 Lebenslauf**

„Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten“

## **11 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....