

Prognostische Bedeutung und ätiologische Aspekte von Leberfunktionsstörungen bei internistischen Intensivpatienten

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Kerstin Wernken, geb. Franzel
aus
Krefeld

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Dipl.-Biochem. Siegfried Matern

Herr Professor
Dr. med. Jochen Riehl

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 2005

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

1 Einleitung	1
1.1 Ursachen von Leberfunktionseinschränkungen	2
1.1.1 Erkrankungen, die direkt oder indirekt die Leberfunktion beeinträchtigen können	2
1.1.2 Therapeutische Maßnahmen, die Auswirkungen auf die Leberfunktion haben können.....	3
1.2 Auswirkungen von Leberschädigungen auf die Funktion anderer Organsysteme	5
1.3 Prognose der Intensivpatienten und prognostische Scoring-Systeme	6
1.4 Problemstellung.....	11
2 Patienten und Methodik	12
2.1 Erfassung des Patientenkollektivs	12
2.2 Dokumentation.....	12
2.3 Auswertung der erhobenen Daten	14
2.3.1 Auswertung der dokumentierten Leberwerte	14
2.3.2 Auswertung der dokumentierten Nierenwerte.....	18
2.3.3 Auswertung der dokumentierten Krankheiten.....	19
2.4 Angewandte statistische Methoden	21
3 Ergebnisse	23
3.1 Patientenkollektiv.....	23
3.2 Veränderung der Leber- und Nierenparameter während der intensivmedizinischen Behandlung	24
3.2.1 Verlaufsdaten der Leberfunktion.....	24
3.3 Faktoren, die einen Einfluss auf den Verlauf der Leberwerte haben könnten.....	27
3.3.1 Das Geschlecht als möglicher Einflussfaktor auf die Leberfunktion	27
3.3.2 Das Alter als möglicher Einflussfaktor auf die Leberfunktion.....	29
3.3.3 Erkrankungen als mögliche Ursache einer Leberfunktionseinschränkung	30
3.3.4 Auswirkungen von Bluttransfusionen auf Leberwertveränderungen	35
3.3.5 Einfluss der parenteralen Ernährung auf Leberwertveränderungen	38
3.3.6 Einfluss von Medikamenten auf Leberwertveränderungen	40
3.4 Organinteraktionen bei Leberfunktionsveränderungen	47
3.4.1 Verlaufsdaten der Nierenfunktion	47
3.4.2 Auswirkungen der Leberfunktionsveränderungen auf die Nierenfunktion	49
3.5 Prognose.....	51
3.5.1 Behandlungszeiten auf der beobachteten Intensivstation	51
3.5.2 Mortalitätsraten in Abhängigkeit von der Leberfunktion.....	56
3.6 Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	58
4 Diskussion	61
4.1 Verlaufsdaten der Leberfunktion.....	61
4.2 Prognose.....	63
4.3 Faktoren, die einen Einfluss auf den Verlauf der Leberwerte haben könnten.....	66
4.3.1 Das Geschlecht als möglicher Einflussfaktor auf die Leberfunktion	66
4.3.2 Das Alter als möglicher Einflussfaktor auf die Leberfunktion.....	67
4.3.3 Erkrankungen als mögliche Ursache einer Leberfunktionseinschränkung	67
4.3.4 Auswirkungen von Bluttransfusionen auf Leberwertveränderungen	69
4.3.5 Einfluss von parenteraler Ernährung auf Leberwertveränderungen	71
4.3.6 Einfluss von Medikamenten auf Leberwertveränderungen	73
4.4 Verlaufsdaten der Nierenfunktion	79
4.5 Organinteraktionen bei Leberschädigungen.....	82
5 Zusammenfassung	86
Anhang A – Medikamente der Intensivstation.....	90
Literaturverzeichnis.....	106

1 Einleitung

Parameter des hepatischen Organsystems finden in den allgemeinen Scoring-Systemen wenig Anwendung, obwohl die Entwicklung eines Ikterus bzw. einer Leberfunktionsstörung bei Intensivpatienten allgemein als schlechtes prognostisches Zeichen gilt [1-4]. Des Weiteren ist eine prognostische Signifikanz für Parameter einer Leberschädigung wie Hyperbilirubinämie und erhöhter Prothrombinzeit auch bei Intensivpatienten mit anderen nicht direkt leberassoziierten Grunderkrankungen bekannt [5]. Die zentrale Bedeutung einer Leberfunktionsstörung für die Prognose von Intensivpatienten lässt sich aus den vielfältigen Prozessen ableiten, an denen die Leber beteiligt ist [4]. So kommt es zu einer Synthesestörung von Proteinen des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems bei Verlust von mehr als 30% der funktionellen Lebermasse. Störungen des Aminosäuren- und Eiweißstoffwechsels sind bei über 40%iger Funktionseinschränkung zu beobachten. Bei 80%iger Leberinsuffizienz ist der Glukose- und Fettstoffwechsel, sowie der Säure-Basen-Haushalt und Laktatmetabolismus beeinträchtigt [4, 6]. Des Weiteren ist die Leber ein protektives Organ für den ganzen Organismus, da das Versagen ihrer phagozytären Funktion im kritisch kranken Zustand die negativen Effekte von septischen Mediatoren auf andere Organsysteme verstärken kann [7]. Eine Erklärung hierfür liegt in der Schädigung des reticuloendothelialen Systems (RES), welches einen wichtigen Abwehrmechanismus darstellt. Es ist wahrscheinlich die wichtigste Komponente, um toxisches in der Blutzirkulation befindliches Material (Bakterien, Immunkomplexe, zerstörte Thrombozyten, verbrauchte Erythrozyten, denaturierte Proteine, Fibrinaggregate und Tumorzellen) zu eliminieren [8]. Daher kann die Leberfunktionsstörung als Indikator eines Multiorganversagens (MOV) bzw. der Schwere der Grunderkrankung angesehen werden [4]. Offensichtliche Veränderungen der Leberfunktion werden bei bis zu 54% der Intensivpatienten registriert [7]. Trotz dieser hohen Prävalenz, der zentralen Stellung der Leber im Organismus und der routinemäßig durchführbaren Bestimmung der Surrogatmarker der Leberfunktion stehen bei der Überwachung und Behandlung von Intensivpatienten die Parameter des kardialen, des pulmonalen und des renalen Systems im Vordergrund [7].

1. Einleitung

Bisher haben sich erst wenige Studien mit der Beobachtung einer Einschränkung der Leberfunktion bei Intensivpatienten befasst. Mit der vorliegenden retrospektiven Untersuchung sollte daher der Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Leberdysfunktion und ihrer Ätiologie, ihrer Auswirkung auf andere Organsysteme und ihrer prognostischen Wertigkeit bei Intensivpatienten dargestellt werden.

1.1 Ursachen von Leberfunktionseinschränkungen

Ursachen einer Funktionseinschränkung des hepatischen Organsystems bei intensivmedizinisch behandelten Patienten können sowohl primäre Erkrankungen der Leber als auch Veränderungen im Sinne einer reaktiven Hepatopathie sein. Bei letzterer handelt es sich um eine Leberfunktionsstörung, die durch multiple pathologische Veränderungen hervorgerufen werden kann und nicht auf einer primären Lebererkrankung beruht [8]. Des Weiteren wird eine Vielzahl von therapeutischen Maßnahmen mit einer Erhöhung der Surrogatmarker der Leberfunktion in Verbindung gebracht.

1.1.1 Erkrankungen, die direkt oder indirekt die Leberfunktion beeinträchtigen können

Neben den primären Erkrankungen der Leber (wie z.B. virale Hepatitiden, immunologische Erkrankungen, intrahepatische Cholestase oder Lebertumoren) können viele Krankheitsbilder sekundär zu einer Funktionseinschränkung der Leber mit Erhöhung leberspezifischer Parameter führen. Bereits 1836 wurden Leberwerterhöhungen in Form von Hyperbilirubinämien bei Patienten mit nicht-hepatischen Infektionen beschrieben [9]. Heute werden infekt-assoziierte Leberschädigungen zum einen durch die direkten Effekte der Bakterien und zum anderen durch die indirekten Wirkungen von Endotoxinen, welche aus dem Darm oder einem septischen Fokus in die Leber gelangen, erklärt [10]. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten kann es durch eine iatrogene Alkalinisierung des Magens, durch einen paralytischen Ileus sowie durch die Gabe eines großen Spektrums an Antibiotika zu einer Vermehrung der im gastrointestinalen Trakt befindlichen Bakterien kommen.

Diese gesteigerte Anzahl an Bakterien und Endotoxinen gelangt durch Penetration der Darmwand über die Portalvene zur Leber und führt hier zu einer Schädigung [3, 7, 11-13]. Außerdem können Endotoxine durch Interaktionen mit dem Bilirubintransportmechanismus eine Cholestase induzieren [7]. Eine starke Abnahme der Leberdurchblutung, wie sie z.B. bei schweren Schockzuständen, bei kardiorespiratorischem Arrest oder bei Hypokapnie beobachtet wird, geht mit zentrilobulären Nekrosen einher. Dies manifestiert sich laborchemisch als Anstieg der Transaminasen bei noch normalen oder nur leicht erhöhten Bilirubinwerten [4, 7, 8]. Das Ausmaß des Leberzellunterganges wird hierbei nicht von der Ursache des Schocks, sondern von seiner Dauer und Schwere geprägt. Nach Wiederherstellung einer suffizienten Leberdurchblutung kann sich ein hypoxischer Leberschaden wieder zurückbilden [8, 10].

Aus diesen Ausführungen wird ersichtlich, dass bei der Ursachenforschung einer Leberwerterhöhung nicht nur primäre Lebererkrankungen berücksichtigt werden dürfen, sondern dass auch Erkrankungen mit der Möglichkeit eines sekundären Lebersversagens in Betracht gezogen werden müssen. In unserer Studie wurden daher auch diejenigen Erkrankungen beachtet, die Ursache einer hepatischen Ischämie oder einer sekundären Schädigung der Leber durch die Wirkung von Endotoxinen und inflammatorischen Mediatoren hätten sein können.

1.1.2 Therapeutische Maßnahmen, die Auswirkungen auf die Leberfunktion haben können

Eine Reihe von Therapiemöglichkeiten wird mit einer Erhöhung von leberassoziierten Markern in Verbindung gebracht. So wird von vielen Autoren ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung einer totalen parenteralen Ernährung (TPN = total parenteral nutrition) und hepatischen Dysfunktionen beschrieben [14-17]. Leberfunktionsstörungen, vor allem Erhöhungen der Transaminasen, treten bei 68-93% der Patienten auf, die eine totale parenterale Ernährung über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen erhalten haben [7]. Als Ursache der hepatischen Funktionseinschränkung unter parenteraler Ernährung wird die exzessive Zufuhr von Kohlehydraten [4, 17], das Fehlen der enteralen Nahrungsaufnahme [18] und das

1. Einleitung

gleichzeitige Bestehen von gastrointestinalen Erkrankungen, Infektionen, Adipositas, Fettsäuredefizit, Proteindefizit, Diabetes mellitus und Alkoholismus vermutet [19-21].

Die mit Bluttransfusionen einhergehende Erhöhung der Leberwerte, vor allem der Bilirubinwerte, kann zum einen durch transfusionsbedingte Reaktionen wie z.B. Hämolyse hervorgerufen werden. Zum anderen besteht aber auch ein Zusammenhang zu der Ursache der Transfusionsbedürftigkeit, z.B. bei der Resorption einer transfusionspflichtigen Hämatomentwicklung. Da nach Transfusionen vor allem eine Erhöhung des konjugierten Bilirubins besteht [7], scheint die Kapazität der Bilirubinaufnahme und -konjugation der Hepatozyten weiterhin gewährleistet zu sein. Massive Transfusionen erhöhen das Bilirubinangebot an die Leberzelle, verstärken jedoch erst bei bereits gestörter Bilirubinsekretion den Bilirubinanstieg im Serum. Sie werden daher nicht als alleiniger Auslöser einer Leberfunktionsstörung angesehen [4, 7]. Ledgerwood et al. [22] beschrieben, dass es selbst bei massiv auftransfundierten Patienten nur in seltenen Fällen zu einer Erhöhung des Gesamtbilirubins von mehr als 4mg/dl kam, wenn keine schweren Krankheitszustände wie z.B. Sepsis bestanden. In der vorliegenden Studie sollte eine mögliche Assoziation zwischen Transfusionen und Leberwertveränderungen berücksichtigt werden.

Das Interesse an der hepatischen Toxizität von Medikamenten erwachte in den 20er Jahren, als Tetrachlorkohlenstoff - damals als Wurmmittel eingesetzt - zu Leberschädigungen mit Todesfolge führte. Die erste Meldung einer medikamenten-induzierten hepatischen Schädigung (durch Cinchophen verursacht) erschien 1923 und führte zu der Erkenntnis, dass Leberschädigungen ein Resultat von unerwarteten Anfälligkeiten (Idiosynkrasie) des Empfängers sein können. Die Entwicklung der therapeutischen Substanzen nach dem 2. Weltkrieg wurde von einem rapiden Anstieg der Meldungen von medikamenten-induzierten Leberschädigungen begleitet. ‚Auch wenn Leberschädigungen heute nur einen kleinen Anteil der Nebenwirkungen von Medikamenten ausmachen, so sind sie doch ein ernstes Problem, das mit wachsender Besorgnis gesehen wird‘ [23]. Die Hepatotoxizität ist eine potentielle Komplikation der meisten Medikamente und ist auf die zentrale Rolle, die die Leber im Medikamentenmetabolismus einnimmt, zurückzuführen [24]. Die Interpretation der biochemischen und klinischen Zeichen einer (medikamenten-induzierten)

Leberschädigung mittels biochemischer und klinischer Tests erweist sich jedoch als besonders kompliziert beim kritisch kranken Patienten [25]. Die klinischen Symptome wie Schmerzen im Abdomen, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Ikterus sind nicht spezifisch genug, um eine Leberschädigung zu erfassen. Daher wurden von einer Expertengruppe im Rahmen eines internationalen Konsensusmeetings Kriterien zusammengestellt, die der objektiven und reproduzierbaren Erfassung von arzneimittelbedingten Leberschädigungen dienen sollen [26, 27]. Diese Expertengruppe einigte sich darauf, allgemeine Leberschädigungen mittels biochemischer Tests der Leber zu bestätigen, wenn keine Leberhistologie zur spezifischen Diagnostik herangezogen werden kann. Diese Kriterien zur Erfassung einer medikamenteninduzierten Leberschädigung wurden in der vorliegenden Studie zur Auswertung der Surrogatmarker hinsichtlich der Leberfunktion herangezogen (s. Kapitel 2.3.1).

1.2 Auswirkungen von Leberschädigungen auf die Funktion anderer Organsysteme

Im Rahmen schwerer, intensivpflichtiger Erkrankungen werden häufig mehrere Organe beeinträchtigt. Aufgrund der zentralen Stellung der Leber im Organismus besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Leberdysfunktion einen prädisponierenden Faktor für das Versagen anderer Organsysteme darstellt [28], welches schließlich in einem Multiorganversagen enden kann [7]. Die globale Einschränkung der hepatischen Funktion führt häufig zu pathologischen Organinteraktionen, die die Möglichkeit der Erholung des Patienten limitieren [29].

In dieser Studie wurde die Nierenfunktion zur Beobachtung von Organinteraktionen bei Leberfunktionseinschränkungen herangezogen. Mechanismen der hepatorenenalen Kommunikation und Interaktion sind bereits unter physiologischen Bedingungen zu erwarten [30]. Ein renales Versagen ist häufig bei progressiver Leberdysfunktion erkennbar [5]. Des Weiteren werden laborchemische Marker der Nierenfunktion in Form von Kreatinin, Harnstoff und Kreatinin-Clearance routinemäßig erfasst.

1.3 Prognose der Intensivpatienten und prognostische Scoring-Systeme

Die Beurteilung des Zustandes und der Prognose von Patienten einer Intensivstation ist in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung. Daher wurden seit den 80er Jahren verschiedene Scoring-Systeme mit folgenden Zielen entwickelt:

- Quantitative und objektive Einschätzung der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten [31-35]
- Berechnung des Letalitätsrisikos [31, 32, 34, 35]
- Unterstützung der ärztlichen Entscheidungsfindung [32, 36]
- Identifikation von besonders gefährdeten Patienten [31]
- Bewertung der Erfordernis von Therapiemaßnahmen [31, 36, 37]
- Evaluation des Effektes einer neuen Therapie [35, 37]
- Effektivitäts- und Qualitätskontrollen [31, 32, 34, 36-38]
- Kosten-/Nutzenanalysen [31, 32]
- Bestimmung der optimalen Belegung von Intensivbetten und anderen Ressourcen [37]
- Für wissenschaftliche Untersuchungen, z. B. zur Stratifizierung von Patientengruppen [31, 32, 36, 37]
- Vergleich verschiedener Intensivpopulationen [36, 38]

Die derzeit verwendeten Scoring-Systeme können in zwei Haupttypen unterteilt werden. Der eine Typ - als ‚general scoring system‘ oder allgemeine Scoring-Systeme bezeichnet - fokussiert als harten Ausgangspunkt das Überleben. Der andere Typ, die organbezogenen Scores, beschreibt die Morbidität und deren Entwicklung eines einzelnen Patienten.

Die allgemeinen Scoring-Systeme wurden entwickelt, um während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation die Wahrscheinlichkeit des Überlebens während des intensivmedizinischen Aufenthaltes zu berechnen. Das erste Scoring-System dieser Art - der ‚Acute Physiology And Chronic Health Evaluation‘ (APACHE) Score - wurde 1981 von Knaus et al. [39] publiziert. Hierbei handelte es sich um eine Dokumentation von 34 (patho-)physiologischen Variablen, des Bewusstseinszustandes (mittels Glasgow Coma Scale ermittelt), des Alters und des chronischen Gesundheitszustands des Patienten. Dieser Score wurde 1985 und 1991

von Knaus et al. überarbeitet und modifiziert. Er liegt nun als APACHE II [40] bzw. APACHE III [41] vor. Das heute meistgebrauchte Scoring-System ist APACHE II. Es berechnet aus einem altersbezogenen Wert, aus einem Wert zur Beurteilung des chronischen Krankheitszustandes und aus 12 (patho-)physiologischen Parametern einen Gesamtwert. Hierzu ist es notwendig, den jeweils schlechtesten Wert während der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation zu erfassen. Der Gesamtwert wird dann auf eine von 34 Aufnahmediagnosen angewandt, um die erkrankungsspezifische Mortalitätswahrscheinlichkeit zu berechnen.

Weitere wichtige allgemeine Scoring-Systeme sind das ‚Mortality Prediction Model‘ (MPM I 1985 [42] und MPM II 1993 [43] von Lemeshow et al. entwickelt) und der ‚Simplified Acute Physiology Score‘ (SAPS I 1984 [44], SAPS II 1993 [45] von Le Gall et al. entwickelt). Die Auswahl und relative Gewichtung der Variablen dieser weitverbreiteten und gut validierten prädiktiven Indizes wurde durch stufenweise logistische Regressionsanalyse auf der Basis großer Patientendatenbanken entwickelt. Alle diese allgemeinen Scoring-Systeme legen als kritisches Ereignis die Mortalität zugrunde.

Bei dem zweiten Typ, den organbezogenen Scores, handelt es sich um Versuche, Organversagen quantitativ und objektiv zu erfassen. Jedoch gibt es keine allgemeine Übereinstimmung, welche Organsysteme beurteilt und welche Parameter genutzt werden sollten. Die Mehrheit der Scores beinhaltet sechs Schlüsselorgansysteme: das kardiovaskuläre, das respiratorische, das hämatologische, das zentralnervöse, das renale und das hepatische Organsystem [46]. Bei der Entwicklung von organbezogenen Scores sollten drei von Vincent et al. [47] beschriebene Prinzipien berücksichtigt werden:

1. Organversagen kann nicht einfach als Alles-oder-Nichts-Phänomen aufgefasst werden. Es existiert eher ein Spektrum oder Kontinuum der Organdysfunktion, die von sehr milder veränderter Organfunktion bis hin zum totalen Organversagen reicht.
2. Organversagen ist kein statischer Prozess. Der Grad der Dysfunktion kann während des Krankheitsverlaufes variieren, so dass die Score wiederholt berechnet werden muss.

1. Einleitung

3. Die Variablen, die zur Evaluation der Organfunktion herangezogen werden, müssen idealerweise objektiv, routinemäßig bestimmbar, spezifisch für das jeweilige Organsystem und unabhängig von den patientenspezifischen Faktoren sein, so dass die Scores leicht für jeden Patienten in jeder beliebigen Intensivstation berechnet werden können

Als Beispiele für organbezogene Scores sind der ‚Multiple Organ Dysfunction Score‘ (MODS) [48], der ‚Sequential Organ Failure Assessment‘ (SOFA)-Score [47] und das ‚Logistic Organ Dysfunktion System‘ (LODS) [49] anzuführen. Die täglichen Kalkulationen der organbezogenen Scores sollen eine objektivere Beurteilung der Reaktion auf intensivstationäre Therapien bieten können [48].

Ist die klinische Bedeutung von allgemeinen Scoring-Systemen, die auch in Deutschland immer mehr an Bedeutung gewinnen, zur Klassifizierung von Patienten wenig umstritten, wird ihr Wert für die individuelle Vorhersage recht kritisch beurteilt. Die klassischen Scoring-Systeme wie APACHE II, SAPS II oder MPM II sind bisher erfolgreich an großen heterogenen Patientenpopulationen statistisch validiert worden. Aber ihre Präzision in der Vorhersage des individuellen Outcomes konnte nicht bestätigt werden [50], wie auch die Studie von Lemeschow et al. [51] beim Vergleich zwischen APACHE II und MPM II zeigte. Eine Sensitivität von ca. 70% und eine Spezifität von 90%, wie sie bei den allgemeinen Score-Systemen erhoben werden können, eignen sich keinesfalls für die individuelle Prognosestellung mit daraus resultierender therapeutischer Konsequenz [52]. Für individualprognostische Aussagen ausschließlich auf der Basis von Scorewerten wäre eine hundertprozentige Prognosesicherheit zu fordern [53]. Intensivpatienten versterben oft unerwartet. Daher wird es nicht möglich sein, das Outcome eines individuellen Patienten durch einen Mortalitätswahrscheinlichkeits-Score hochzurechnen. Insbesondere wenn dieser Score bei Aufnahme auf die Intensivstation oder während der ersten Tage nach Aufnahme berechnet wird [37]. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass die große Anzahl von Patientendaten, mit denen z.B. das APACHE II-Programm die aktuellen Daten eines Patientenkollektivs oder einzelner Patienten abgleicht, Objektivität nur suggeriert. Es gibt Forschungsergebnisse, die an der vermeintlichen Objektivität der Computerprogramme gegenüber der subjektiven Einschätzung der Intensivmediziner Bedenken zulassen [31]. So fanden Marks et al. [54] heraus, dass die subjektive

Beurteilung von Ärzten und Pflegepersonal eine akkuratere Vorhersage des individuellen Patienten darstellte als die berechnete Wahrscheinlichkeit durch das APACHE II-Programm. Für die Beurteilung des einzelnen Patienten und für differentialdiagnostische Entscheidungen und Therapiestrategien ist gerade die differenzierte Kenntnis der einzelnen Parameter von entscheidender Wichtigkeit. Allgemeine Score-Systeme hingegen fassen diese Einzelinformationen in Form eines Scorewertes zusammen. Dieser sollte daher nur als eine Zusatzinformation bei der Beurteilung des einzelnen Patienten dienen. Die klinische Einschätzung der täglichen Zustandsänderung der Patienten wurde von allen allgemeinen Scores nicht ausreichend widergegeben [38]. Weitere Kritikpunkte, die einen Einsatz der allgemeinen Scoring-Systeme limitieren, sind:

- Der unverhältnismäßig hohe Arbeitsaufwand, wenn keine automatisierte Datenerhebung erfolgt, da die wichtigsten Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation erhoben werden müssen [55, 56].
- Die Art und Weise, wie die Parameter der Scoring-Systeme erfasst werden. So gibt es interpersonelle Unterschiede [57] und auch Differenzen bezüglich der Ergebnisse des gleichen Patienten, wenn die Parameter manuell oder durch Informationssysteme erfasst werden [55]. Beim APACHE II-Modell wurde eine fehlerhafte Datenerhebung aufgrund folgender Faktoren beobachtet [57]:
 - Unterschiedliche Vergabe der Punkte bezüglich der chronischen Erkrankungen
 - Daten, die nicht dem generellen Trend entsprachen, wurden nicht mit in die Datenerhebung übernommen
 - Definition, welche Daten bezüglich der ersten 24h erhoben werden sollen
 - Artefakte
 - Unterschiedliche Beurteilung der Glasgow Coma Score
 - Missachtung abnormaler Werte, die schon vor Aufnahme auf die Intensivstation bestanden
 - Normale Wertung fehlender Daten

1. Einleitung

- Einfache mathematische Fehler
- Der Zeitpunkt der Datenerhebung: Viele Patienten versterben auf der Intensivstation gerade während der ersten 24 Stunden. Dies ist die Zeitspanne, in der die Parameter der meisten allgemeinen Scoring-Systeme erhoben werden. Daher dienen sie zu diesem Zeitpunkt eher der Diagnose des Todes als seiner Vorhersage [55, 58]. Es kommt zu einer falsch hohen Sensitivität der Scoring-Systeme, wenn man diese Überlegung mit in Betracht zieht.

Zusätzlich kann die Mortalität als Parameter zur Messung des Outcomes wichtige Informationen über eine Besserung des Krankheitszustandes verdecken. So kann z.B. in einem klinischen Versuch zweier Gruppen von Patienten - Behandlung versus Placebo - die gleiche Gesamtmortalitätsrate bestehen und die Behandlung als ineffektiv deklariert werden. Bei genauerer Betrachtung könnte sich aber zeigen, dass bei der Gruppe, die eine Behandlung erfahren hat, eine kürzere Liegedauer, eine verringerte Zeit mechanischer Ventilation, eine reduzierte Antibiotikabehandlung usw. beobachtet werden kann. Dies sind die potentiell vorteilhaften Effekte der Behandlung. Aber durch die alleinige Betrachtung der Mortalität als Ausgangspunkt finden sie keine Beachtung [46]. Die Vorhersage des Outcomes mittels allgemeiner Score-Systeme scheint daher nur für die Beschreibung von Patientengruppen bei Studien, bei qualitätssichernden Maßnahmen und zur Voraussage des Outcomes großer Populationen von Intensivpatienten mit gemischtem Krankheitsspektrum geeignet zu sein.

Demgegenüber bieten Scores, die die Entwicklung der Organdysfunktion betrachten und eine wiederholte Beurteilung dieser erlauben, mehr Informationen bezüglich des einzelnen Patienten, der Entwicklung der Erkrankung und der Reaktion auf ein Therapieregime [46]. Auch wenn sie nicht entwickelt wurden, um die Mortalitätswahrscheinlichkeit vorherzusagen, so korrelieren doch viele dieser Morbiditätsvorhersage-Modelle gut mit dem Outcome des einzelnen Patienten. Dies bedeutet nicht, dass diese Modelle die allgemeinen Prognosesysteme ersetzen sollen. Die beiden Systemansätze bieten verschiedene Informationen und sollten daher komplementär verwendet werden [46]. Unter Berücksichtigung der von Vincent et al.

[46] geforderten Kriterien für die Entwicklung organbezogener Scores wurde in der vorliegenden retrospektiven Studie eine Gruppeneinteilung der Intensivpatienten vorgenommen. Diese erlaubte eine Beurteilung der Entwicklung der Leberfunktion mittels der routinemäßig bestimmten Surrogatmarker (s. Kapitel 2.3.1). Die Liegedauer und die Mortalität der Intensivpatienten dienten als Ausgangsfaktoren zur Klärung der prognostischen Wertigkeit von Veränderungen der Leberfunktion.

1.4 Problemstellung

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es, die Bedeutung der Leberfunktion bei internistischen Intensivpatienten im Hinblick auf die folgenden Fragen zu klären:

1. Welche prognostische Wertigkeit hat eine Veränderung der Leberfunktion im Verlauf der Erkrankung für den einzelnen Patienten? Kann aus der Dynamik der Leberwertveränderungen während eines intensivmedizinischen Aufenthaltes ein Rückschluss auf die Prognose der Patienten gezogen werden?
2. Welche Parameter zeigen eine kausale Assoziation zu Leberwertveränderungen? Können also auslösende Faktoren von Leberfunktionsstörungen identifiziert werden, so dass eine Exposition dieser Faktoren bei gefährdeten Patienten vermieden werden kann?
3. Sind Organinteraktionen bei Leberschädigungen zu beobachten? Zeigen sich insbesondere hepato-renale oder reno-hepatische Wechselwirkungen?

2 Patienten und Methodik

2.1 Erfassung des Patientenkollektivs

Während des Jahres 1997 wurden auf der Intensivstation (IM08) der Medizinischen Klinik III für Gastroenterologie / Endokrinologie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen 685 Patienten behandelt.

Für diese retrospektive Studie wurden die Krankenakten von 300 Patienten bearbeitet. Die Auswahl der Akten wurde anhand einer von der Datenverwaltung des Klinikums zur Verfügung gestellten Liste getroffen. Sie beinhaltet eine zufällig ausgewählte, über das gesamte Jahr 1997 verteilte Stichprobe.

2.2 Dokumentation

Zur Dokumentation der Daten wurde ein allgemeiner (s. Abbildung 2-1) und ein täglicher (s. Abbildung 2-2) Erfassungsbogen mit folgenden Daten der einzelnen Patienten erstellt:

- Patient – numerisch kodiert
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Dauer des Aufenthaltes auf der IM08
- Erkrankungen: Vorerkrankungen / akute Erkrankungen
- Dialysepflichtigkeit bei Aufnahme
- Mortalität
- Leberwerte: Bilirubin, GOT, GPT, γ GT, AP, PSCHE
- Nierenwerte: Harnstoff, Kreatinin, Kreatinin-Clearance
- Serologie
- Parenterale Ernährung
- Bluttransfusionen (EK)
- Medikamente (s. Anhang A)

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel® in Tabellen verwaltet.

Allgemeiner Erfassungsbogen
Patient (kodiert):
Geburtsdatum:
Geschlecht:
Diagnosen <ul style="list-style-type: none"> - Vorerkrankungen: - Akute Erkrankungen:
Liegedauer auf IM08 (Tage):
Verstorben (j/n):
Sonstiges / Anmerkungen:

Abbildung 2-1: Erfassungsbogen für allgemeine Daten der einzelnen Patienten.

Täglicher Erfassungsbogen
Patient (kodiert):
Tag:
Leberwerte: <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubin - GOT - GPT - γGT - AP - PSCHE
Nierenwerte: <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin - Harnstoff - Kreatinin-Clearance
Medikamente (kodiert – s. Anhang A) : <ul style="list-style-type: none"> - Medikament 1 - Medikament 2 -
Parenterale Ernährung (j/n) :
EK-Anzahl:
Sonstiges / Anmerkungen:

Abbildung 2-2: Erfassungsbogen zur täglichen Datenerhebung der einzelnen Patienten.

2.3 Auswertung der erhobenen Daten

Die in den Excel-Tabellen aufgeführten Daten wurden statistisch mit Hilfe von SAS 6.12® (Statistical Analysis System) ausgewertet. Hierbei handelt es sich um ein statistisches Auswertungsprogramm, welches für den Austausch und die Zusammenführung von unterschiedlichen Datenquellen die Schnittstelle darstellt. Eine eigene Programmiersprache und die Möglichkeit, die *Structured Query Language (SQL)* zu verwenden, erlauben nahezu jede beliebige Operation eines vorhandenen Datensatzes, sowie den Zugriff auf Daten, die noch nicht in anderen Systemen integriert vorliegen.

2.3.1 Auswertung der dokumentierten Leberwerte

Von vorrangigem Interesse war die Erfassung des Leberzustandes bei Aufnahme und dessen Veränderung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation.

Voraussetzungen für diese Erfassung waren:

- sie sollte anhand der klinisch-chemischen Parameter erfolgen
- die Leberschädigung sollte mit einer möglichst hohen Spezifität und Sensitivität erkannt werden
- eine durch Medikamente induzierte Leberwerterhöhung sollte ebenfalls erfasst werden

Die Erfüllung dieser Voraussetzungen stellte eine Herausforderung dar, da in der Literatur viele verschiedene Definitionen von labor-chemisch festgestellten Lebererkrankungen beschrieben werden. Des Weiteren hat ein einzelner Leberfunktionsparameter nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da z.B. Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase und Albumin auch durch zahlreiche extrahepatische Prozesse beeinflusst werden können [3, 59, 60]. Deshalb wurden die Daten hinsichtlich einer bestimmten Konstellation der Leberwerte ausgewertet. Diese Konstellation war 1989 bei einem Konsensusmeeting [27], welches sich mit der Frage beschäftigt hatte, wie man eine hepatotoxisch induzierte Leberschädigung erkennt, erarbeitet worden. In diesem Konsensusbeschluss war festgelegt worden, dass die Schädigung auf der Basis der histologischen Diagnose der Leberbiopsie erfasst und

benannt werden sollte. Da diese Möglichkeit meistens jedoch nicht zur Verfügung stehe, könne auch allgemein von einer Leberschädigung („liver injury“) gesprochen werden, wenn folgende Kombination klinisch-chemischer Parameter zutreffen würde:

Eine Leberschädigung läge auf jeden Fall dann vor, wenn GPT auf über das 2-fache der Norm anstiege oder wenn sowohl GOT, Bilirubin als auch AP erhöht seien. Voraussetzung hierfür wäre aber, dass mindestens einer dieser drei Werte ebenfalls mehr als das 2-fache ($>2N$) der Norm betrüge (Tabelle 2-1c). Nach Meinung der Experten des Konsensusmeetings handelt es sich hierbei um eine allgemeine Leberschädigung, die auch eine durch hepatotoxische Medikamente hervorgerufene Leberfunktionsstörungen erfasse.

Als ‚biochemische Abnormalität‘ wurde der alleinige Anstieg von GOT, AP oder Bilirubin auf über das zweifache der oberen Grenze bezeichnet. Dies sei nicht unbedingt ein Zeichen einer Leberschädigung (Tabelle 2-1a).

Um eine ‚Abnormalität der Tests‘ handle es sich, wenn sich die Werte von GOT, GPT, AP oder Bilirubin zwischen der oberen Grenze des Normbereichs und dem zweifachen des oberen Normwertes ($N < 2N$) befänden. Auch diese Konstellation der Leberwerte wurde als kein sicheres Zeichen einer Leberschädigung interpretiert (Tabelle 2-1b).

		GPT		GOT		Bilirubin		AP	
a	‚Biochemische Abnormalität‘			allein $>2N$	oder	allein $>2N$	oder	allein $>2N$	
b	‚Abnormalität der Tests‘	Zwischen N und 2N	oder	zwischen N und 2N	oder	zwischen N und 2N	oder	zwischen N und 2N	
c	Leberschädigung	$>2N$	oder	($>N^*$)	und	$>N^*$	und	$>N^*$)	

Tabelle 2-1: Zusammenstellung der labor-chemischen Leberwertkonstellationen in Anlehnung an das Konsensusmeeting von 1989 [27]. $N \cong$ obere Grenze des Referenzbereiches; * - mindestens einer dieser drei Parameter $>2N$.

2. Patienten und Methodik

Als Referenzwerte wurden die Bereiche des hausinternen Zentrallabors verwendet (Tabelle 2-2).

	Referenzbereich (<N)	N-2N	>2N
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	<17	17-34	>34
GOT (U/l)	<19	19-38	>38
GPT (U/l)	<22	22-44	>44
γGT (U/l)	<34		
AP (U/l)	<170	170-340	>340
PSCHE (U/l)	3500 – 8500		
Creatinin-Clearance (ml/min)	80-160		
Harnstoff (mmol/l)	2,07 – 7,65		
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	49 – 97		

Tabelle 2-2: Referenzbereiche des hausinternen Zentrallabors (N \equiv obere Grenze des Referenzbereiches).

Für jeden Patienten wurde für die Tage, an denen Leberwertmessungen in den Akten dokumentiert waren, der Zustand der Leber ermittelt. Diese komplexe Auswertung unter der Anwendung des Schema c) (Tabelle 2-1) wurde durch ein eigens hierfür konzipiertes Programm in der Programmiersprache von SAS ermöglicht. Zunächst wurde für die ersten beiden Tage semiquantitativ in Form einer Skala der Zustand der Leber bei Aufnahme dokumentiert und anschließend der Verlauf für jeden einzelnen Patienten protokolliert. Da diese Auflistung nur eine grobe Beurteilung des Leberzustandes während des Aufenthaltes erlaubte, wurde ebenfalls als leberspezifischster Parameter die GPT [59] zur korrekten Verlaufsbeurteilung herangezogen. Dies ließ erkennen, ob es zu einer Änderung (*Verbesserung* oder *Verschlechterung*) oder zu keiner Änderung (*Gleichbleibend*) des Aufnahmezustandes der Leber bei den einzelnen Patienten gekommen war.

Es wurde eine Einteilung des Patientenkollektivs in vier Gruppen vorgenommen, die sich auf den Aufnahmezustand der Leber und ihrer Veränderung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation bezog (s. Abbildung 2-3):

Gruppe I: Patienten, bei denen keine erhöhten Werte während des gesamten Verlaufes festgestellt worden waren

Gruppe II: Patienten, bei denen es zu einer stetigen Besserung der Leberwerte kam

Gruppe III: Patienten mit einer gleichbleibend persistierenden Leberwerterhöhung

Gruppe IV: Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Leberfunktion zu beobachten war

Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen wurden einander gegenübergestellt und miteinander verglichen. Die Gruppe I diente bei der Auswertung als Kontrollgruppe.

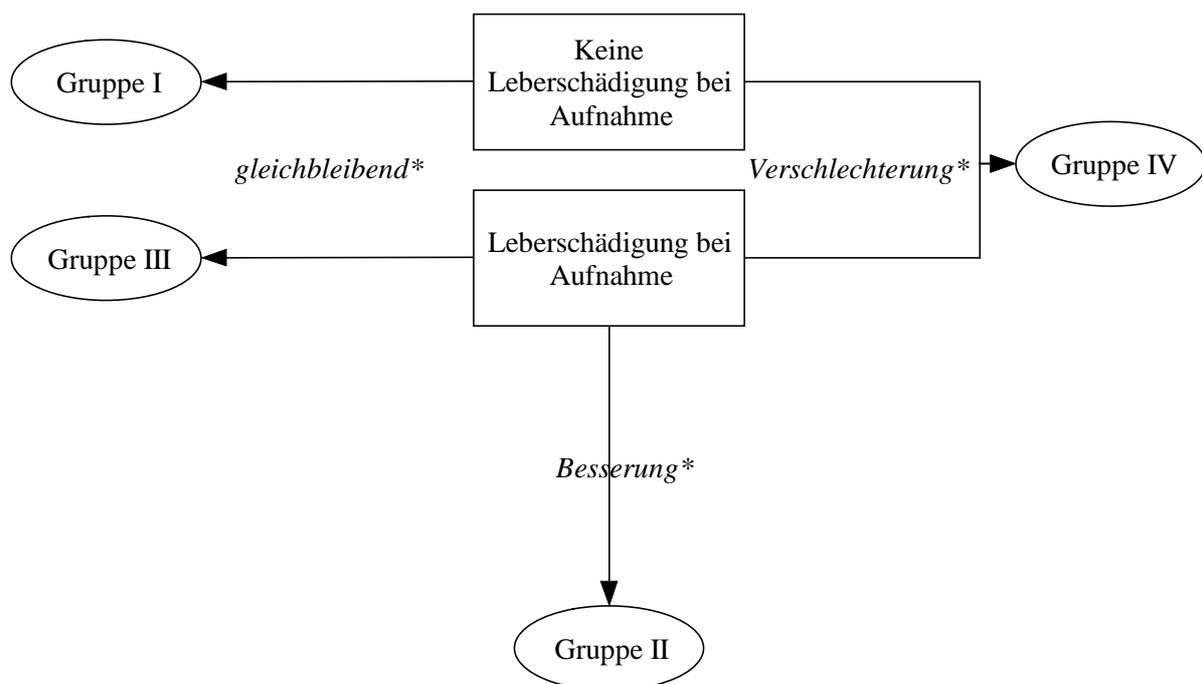


Abbildung 2-3: Schema zur Erstellung Gruppeneinteilung bzgl. der Leberwertveränderung (*-bezieht sich auf die Veränderung der Leberwerte).

2.3.2 Auswertung der dokumentierten Nierenwerte

Die Nierenfunktion wurde im Hinblick auf Veränderungen und Störungen untersucht, die durch den Einfluss einer Leberschädigungen hätten hervorgerufen werden können. Zur Erfassung des Zustandes der Nieren wurden sowohl die Laborwerte Harnstoff, Kreatinin und die Kreatinin-Clearance dokumentiert. Da die Bestimmung der Kreatinin-Clearance nicht regelmäßig durchgeführt bzw. dokumentiert worden war, wurde als Verlaufsparemeter der Nierenfunktion die Veränderung des Kreatinins betrachtet. Es ist derjenige Parameter, der erst bei starker Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) die obere Grenze des Referenzbereichs übersteigt und deshalb am besten eine Nierenschädigung widerspiegelt [61]. Für jeden einzelnen Tag wurde dokumentiert, ob eine Kreatininerhöhung bestand.

Die Einteilung der Verlaufsbeobachtung der Nierenfunktion erfolgte in Anlehnung an die Gruppeneinteilung der Leberwertauswertung:

N-Gruppe I: Patienten, bei denen keine erhöhten Werte während des gesamten Verlaufes festgestellt worden waren

N-Gruppe II: Patienten, bei denen es zu einer stetigen Besserung der Nierenfunktion kam

N-Gruppe III: Patienten mit einer gleichbleibend persistierenden Nierenwerterhöhung

N-Gruppe IV: Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu beobachten war

2.3.3 Auswertung der dokumentierten Krankheiten

Diejenigen Erkrankungen, die primär oder sekundär Ursache für eine Erhöhung der Leberwerte [3, 7, 8, 10] sein konnten, wurden gesondert aufgeführt (Tabelle 2-3).

Die mittels der Aktenaufzeichnung erfassten Erkrankungen sind in Tabelle 2-4 aufgelistet.

Erkrankung / Zustand	
Primär	Lebererkrankungen
	Viral Alkoholtoxisch Sonstige
	Gallenblase-/gangserkrankung
Sekundär	
<i>a) Erkrankungen mit potentieller Perfusionsstörung der Leber</i>	
	Kardiale Erkrankungen
	Herzinfarkt Herzrhythmusstörungen Peri-/Endocarditis Herzinsuffizienz
	Respiratorische Insuffizienz
	ARDS
	Schock
<i>b) parainfektiose / infektiöse Erkrankungen</i>	
	Infektiöse Erkrankungen
	Sepsis CMV Urosepsis Peritonitis Pankreatitis Pneumonie Cholecystitis

Tabelle 2-3: Ausgewählte Erkrankungen, die primär oder sekundär Ursache einer Erhöhung der Leberwerte sein konnten.

2. Patienten und Methodik

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	Glomerulonephritis, chronisch	Nephrotisches Syndrom
Alkoholkrankheit	Harnwegsinfekt	Nierenarterienstenose
Alkoholtoxische Lebererkrankung	Hashimoto Thyroiditis	Niereninsuffizienz
Allergischer Bronchospasmus	HAV-Infektion	Nierentransplantation
Anämie	HBV-Infektion	Nierenversagen, akut
Anaphylaktoide Reaktion	HCC	Nierenzell-Ca
Angina pectoris	HCV-Infektion	Non-Hodgkin-Lymphom
Anorexia nervosa, Bulimie	HELLP-Syndrom	OPSI-Syndrom
Apoplektischer Insult	Hepatomegalie	Panateritis nodosa
ARDS	Herzinfarkt	Pancreas-CA
Arterielle Hypertonie	Herzinsuffizienz	Pancreatitis, akut
Arterieller Verschluss (thromboembolisch)	Herzklappenersatz	Pancreatitis, chronisch
Autoimmunhepatitis	Herzklappeninsuffizienz	PAVK
Blutungen, gastrointestinal	HIT-Syndrom	Peritonitis
Bronchitis	Hodgkin-Lymphom	HPT primär
Cholangitis	Hyperthyreose	HPT sekundär
Cholecystitis	Hypertonie, renal	Plattenepithel-Ca, nicht näher bezeichnet
Choledocholithiasis	Hyperurikämie	Pleuraempyem
Cholestase	Hypothyreose	Pneumonie (Pilz, Bakterien)
Chronische Niereninsuffizienz, kompensierte Retention	Ikterus, posthepatisch	Prostata-Ca
CMV-Infektion	Ileus	Pseudomembranöse Colitis
Colitis, nicht näher bezeichnet	Intoxikation	Schock
COPD	KHK	Schwangerschaftsfettleberhepatitis
Cor pulmonale	Kryoglobulinämie	Sepsis
Depressive Erkrankung./ psychiatrische Erkrankung	Leberinsuffizienz/ - versagen	Siegelringcarcinom
Diabetes mellitus Typ I	Leberzirrhose	SM-Implantation
Diabetes mellitus Typ II	Leukopenie	Sprue
Diabetes mellitus, steroidinduziert	Luesinfektion	Status asthmaticus
Diverticulitis	Lungenembolie	Thrombosen (Beinvenen)
Elektrolytentgleisung	Lymphangiosis carcinomatosa	Tuberkulose
Encephalitis	M. Crohn	Tumoren, nicht näher bezeichnet
Encephalopathie, hepatisch	M. Ormond	Tumoren des ZNS
Endocarditis (bakt.)	M. Osler	Ulcus ventriculi
EPH-Gestose	M. Wegener	Urosepsis
Gastritis	Magenausgangsstenose	Venöse Insuffizienz, chronisch
	Morbus Addison	Verbrauchskoagulopathie
	Multiorganversagen	Viraler Infekt, unspezifisch
	Myelodysplastisches Syndrom	Zystenniere
	Myeloische Leukämie	
	Nephrektomie	
	Nephritis, akut	
	Nephrolithiasis	

Tabelle 2-4: In den Akten dokumentierte und erfasste Erkrankungen, alphabetisch sortiert.

2.4 Angewandte statistische Methoden

Mit Unterstützung des Instituts für Biometrie der RWTH Aachen erfolgte die statistische Auswertung der Datenbankinhalte mit Hilfe des Programmsystems SAS® (Statistical Analysis System). Nach Erlernen der Programmiersprache war es möglich, - anhand eines selbst konzipierten Programms - die komplexen Dateninhalte der einzelnen Excel-Tabellen zusammenzuführen, miteinander zu vergleichen und die Ergebnisse statistisch auszuwerten.

Bei dem Vergleich der Daten bezüglich des Leberzustandes im Verlauf, der Behandlung und den zu untersuchenden Merkmalen wurde das Prinzip der Kontingenztafel angewandt. Dabei wurden die absoluten oder relativen Häufigkeiten eines Merkmales X den absoluten oder relativen Werten eines Merkmales Y im Sinne eines Wertepaares gegenübergestellt. Sowohl X als auch Y können beide qualitative und beide quantitative, oder auch das eine qualitative und das andere quantitative Ausprägungen besitzen. Stetige Merkmale mit beliebig vielen Ausprägungen wurden klassifiziert. Bei der Einteilung der Merkmalsausprägungen in Klassen wurde beachtet, dass deren Anzahl kleiner als die Wurzel aus dem Stichprobenumfang $n=129$ war. Die Ergebnisse der Kontingenztafeln wurde entweder in Tabellen- und / oder Diagrammform dargestellt.

Um zu überprüfen, ob zwei Merkmale X und Y (z.B. Leberfunktion während der Behandlung und Geschlecht) voneinander abhängig sind oder nicht, wurde der **exakte Test von Fisher** herangezogen. Bei diesem analytischen Test handelt es sich um eine Alternative zu dem bekannteren χ^2 – Test für kreuzklassifizierte Merkmale. Letzterer ist angezeigt, wenn zwei Gruppen hinsichtlich eines Merkmals klassifiziert werden oder eine Gruppe hinsichtlich zweier Merkmale kreuzklassifiziert wird, aber auch, wenn mehr als zwei Gruppen oder mehr als zwei Merkmale kreuzklassifiziert werden. Mit dem **exakten Test von Fisher** können im Gegensatz zum χ^2 – Test korrekte Ergebnisse auch von Kontingenztafeln mit leeren Zellen und kleinen erwarteten Häufigkeiten berechnet werden. Analytisch getestet wird bei diesem Test die Nullhypothese, die besagt, dass in der Grundgesamtheit kein Zusammenhang zwischen den Prüfgrößen vorhanden ist. Bei einem p von unter 0,05 wird gemäß

2. Patienten und Methodik

internationaler Vereinbarung auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang geschlossen.

Für die Grundgesamtheit und die jeweiligen unterschiedlichen Gruppen bezüglich der Veränderung des Leberzustandes wurden Mittelwerte (\bar{X}) und Standardabweichungen (σ) für stetige Merkmale berechnet. Die Standardabweichung ist die Quadratwurzel aus der Varianz. Sie dient als Streumaß, das die mittlere Abweichung der Messwerte vom Mittelwert dokumentiert. Zur Signifikanzprüfung unterschiedlich ermittelter Mittelwerte kam der **Wilcoxon Vorzeichen-Rangtest** zur Anwendung. Hierbei handelt es sich um einen nichtparametrischen Hypothesentest, der keine Normalverteilung der zugrundeliegenden Population voraussetzt. Auch bei diesem Test wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden die Akten von 300 Patienten, die während des Jahres 1997 auf der Intensivstation IM08 des Klinikums der RWTH-Aachen gelegen haben, ausgewertet. Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, die weniger als 48 Stunden auf der IM08 behandelt wurden, da nicht genügend aussagekräftigen Daten vorlagen. Auch Patienten, bei denen in den ersten 48 Stunden keine Messungen der labor-chemischen Parameter stattgefunden hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen, da bei ihnen keine Bestimmung des Aufnahmezustandes möglich war. Außerdem konnten unvollständige Akten nicht mit in die Auswertung aufgenommen werden. Nach dem Ausschluss dieser Patienten ergab sich ein Stichprobenumfang von 129 Patienten.

Hierbei handelt es sich um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Frauen und Männern (64:65).

Die Liegezeit der beobachteten Patienten lag zwischen 3 und 106 Tagen (Durchschnitt: 13 ± 15 Tage).

Während des beobachteten Zeitraums wurden Patienten im Alter zwischen 13 und 81 Jahren (Durchschnitt: 56 ± 15 Jahre) auf der Intensivstation behandelt.

Von den Patienten besaßen bereits 22,5% (n=29) eine Erhöhung der Leberwerte bei Aufnahme auf die IM08. Anamnestisch war bei 59% (n=17) von diesen 29 betroffenen Patienten eine akute Lebererkrankung diagnostiziert worden.

Die Mortalität des gesamte Patientenkollektivs lag bei 21%.

3.2 Veränderung der Leber- und Nierenparameter während der intensivmedizinischen Behandlung

3.2.1 Verlaufsdaten der Leberfunktion

Die Verlaufsstatistik wurde anhand der Auswertung der Laborparameter GPT, GOT, AP und Bilirubin erstellt (s. Kapitel 2.3.1).

Bei allgemeiner Betrachtung des Patientenkollektives stellte sich heraus, dass es bei 65% der Patienten zu keiner Veränderung, bei 21% der Patienten zu einer Verschlechterung und bei 14% der Patienten zu einer Besserung der Leberwerte gekommen war.

Im gesamten Verlauf wurde bei insgesamt 60% der Patienten keine wesentliche Erhöhung der Leberwerte festgestellt, 40% der Patienten zeigten aber eine laborchemisch erfassbare Leberdysfunktion.

Keine Leberschädigung bei Aufnahme wiesen 77% (n=100) der Patienten des Gesamtkollektivs auf. Von diesen entwickelten im Verlauf 22% (n=22; 17% des Gesamtkollektivs) eine laborchemisch erfassbare Leberschädigung. Bei den restlichen 78% dieser Patienten (n=78; 60,5% des Gesamtkollektivs) wurde keine Leberschädigung während des stationären Aufenthaltes erfasst.

Bei den übrigen 23% (n=29) des Gesamtkollektivs konnte eine Leberdysfunktion bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation festgestellt werden. Bei ihnen war eine laborchemisch erfassbare Verschlechterung bei 17% (n=5; 4% des Gesamtkollektivs), keine wesentliche Änderung der bereits bestehenden Leberdysfunktion bei 21% (n=6; 5% des Gesamtkollektivs) und eine Besserung der Leberwerte bei 62% (n=18; 14% des Gesamtkollektivs) ermittelt worden. In Abbildung 3-1 wird dieser Zusammenhang noch einmal verdeutlicht.

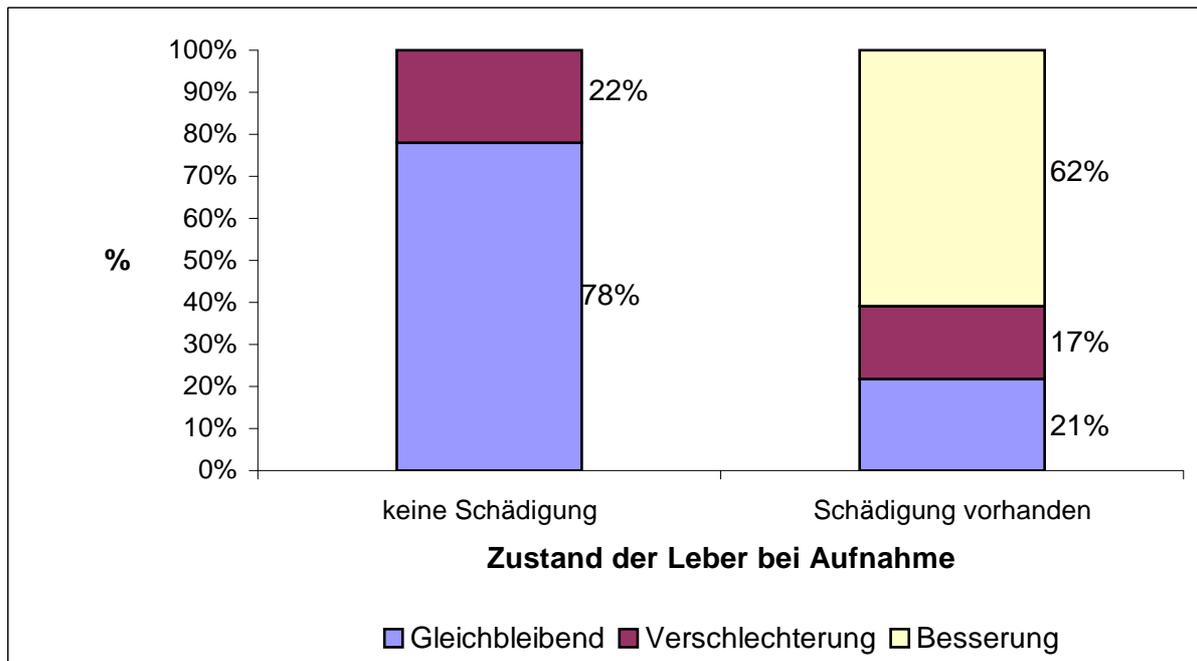


Abbildung 3-1: Verteilung der allgemeinen Veränderung der Leberwerte bezogen auf den Aufnahmezustand der Leber. Prozentuale Angaben beziehen sich auf das jeweilige Kollektiv: Keine Schädigung der Leber bei Aufnahme (n=100, 77% des Gesamtkollektivs), Schädigung der Leber bei Aufnahme vorhanden (n=29, 23% des Gesamtkollektivs).

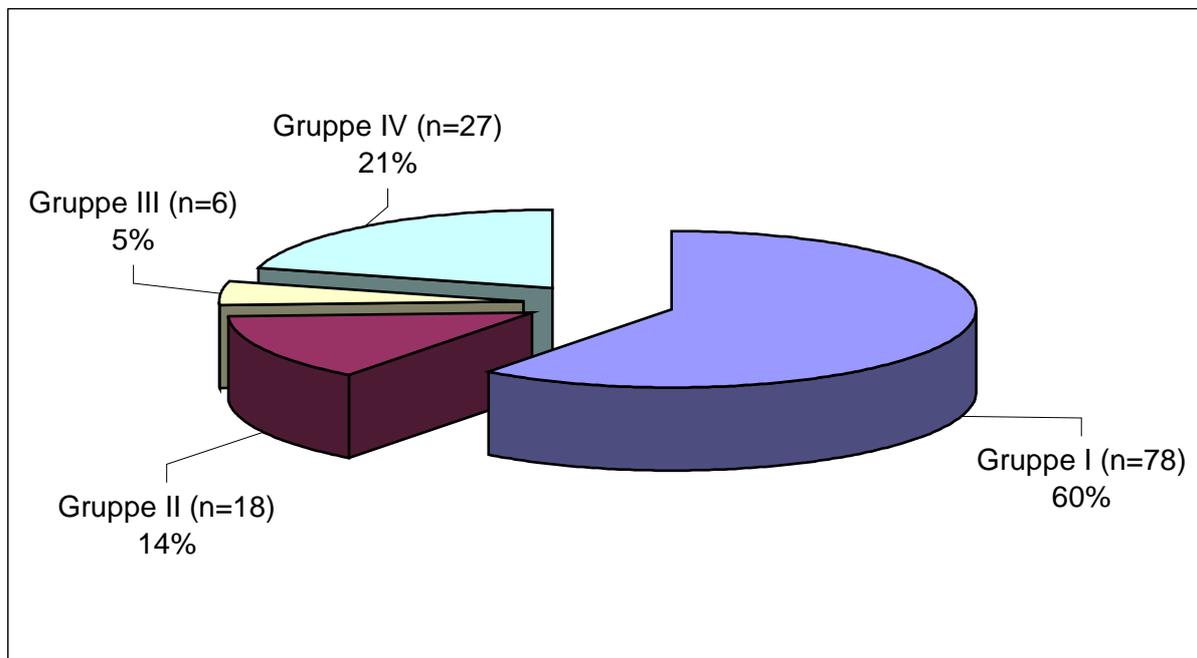


Abbildung 3-2: Prozentualer Anteil der Gruppen bezogen auf das Gesamtkollektiv.
 Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs
 Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung
 Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung
 Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

3. Ergebnisse

In Anlehnung an die Verlaufsbeurteilung und den Aufnahmezustand der Leber wurde das Patientengut in vier Gruppen eingeteilt (Abbildung 3-2).

Gruppe I: Bei 60% der Patienten wurde keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des gesamten Verlaufes festgestellt.

Die restlichen 40% der Patienten zeigten eine Erhöhung der Leberwerte, die sich in folgende Subgruppen aufteilen ließen:

Gruppe II: Bei 14% der Patienten kam es zu einer stetigen Besserung des Zustandes der Leber. Dies sind 60% der Patienten, bei denen bei Aufnahme eine Schädigung der Leber festgestellt worden war.

Gruppe III: 5% der Patienten hatten bei Aufnahme bereits eine Erhöhung der Leberwerte, die auf eine Leberschädigung hindeutete. Im Verlauf der Behandlung kam es zu keiner wesentlichen Veränderung der Werte.

Gruppe IV: 21% der Patienten zeigten eine stetige Verschlechterung der Leberfunktion.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mehr als die Hälfte der Patienten (60%) keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des gesamten Verlaufes aufwies. Bei den Patienten, die bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Leberschädigung hatten (23% des Gesamtkollektivs) kam es bei 62% (14% des Gesamtkollektivs) zu einer Besserung der Leberwerte im Verlauf. Bei 21% des Gesamtkollektivs war hingegen eine stetige Verschlechterung der Leberwerte zu erkennen.

3.3 Faktoren, die einen Einfluss auf den Verlauf der Leberwerte haben könnten

3.3.1 Das Geschlecht als möglicher Einflussfaktor auf die Leberfunktion

Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern war bei Betrachtung des Gesamtkollektives ausgeglichen (64 Frauen und 65 Männer).

Bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen ergaben sich folgende Ergebnisse (Abbildung 3-3):

Gruppe I: In der Gruppe der Patienten ohne Schädigung der Leber während der Behandlung war ebenfalls eine ausgeglichene Geschlechterverteilung zu beobachten gewesen (w=39, m=39).

Gruppe II: In der Gruppe der Patienten mit einer Besserung des Zustandes der Leber waren von den Patienten fast 80% (n=14) weiblichen und knapp 20% (n=4) männlichen Geschlechts.

Gruppe III: In der Gruppe der Patienten, die eine gleichbleibende Leberwerterhöhung von Beginn an aufwiesen, waren 33% (n=2) weiblich und 67% (n=4) männlich.

Gruppe IV: Bei den Patienten, die eine Verschlechterung der Leberfunktion zeigten, waren 33% (n=9) der Patienten weiblich und 67% (n=18) der Patienten männlich.

Es zeigte sich, dass bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen Gruppe I (keine Schädigung der Leber) und Gruppe IV (Verschlechterung der Leberwerte) kein signifikanter Unterschied ($p=0,179$) vorlag.

Auffallend war, dass es sich beim Auftreten einer Verbesserung der Leberwerte vorwiegend um Patientinnen handelte. Es konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,038$) zwischen der Gruppe II (Besserung der Leberwerte) und der Gruppe I (keine Schädigung der Leber) und ein signifikanter Unterschied ($p=0,00058$) zwischen der Gruppe II (Besserung der Leberwerte) und Gruppe IV (Verschlechterung der Leberwerte) festgestellt werden.

3. Ergebnisse

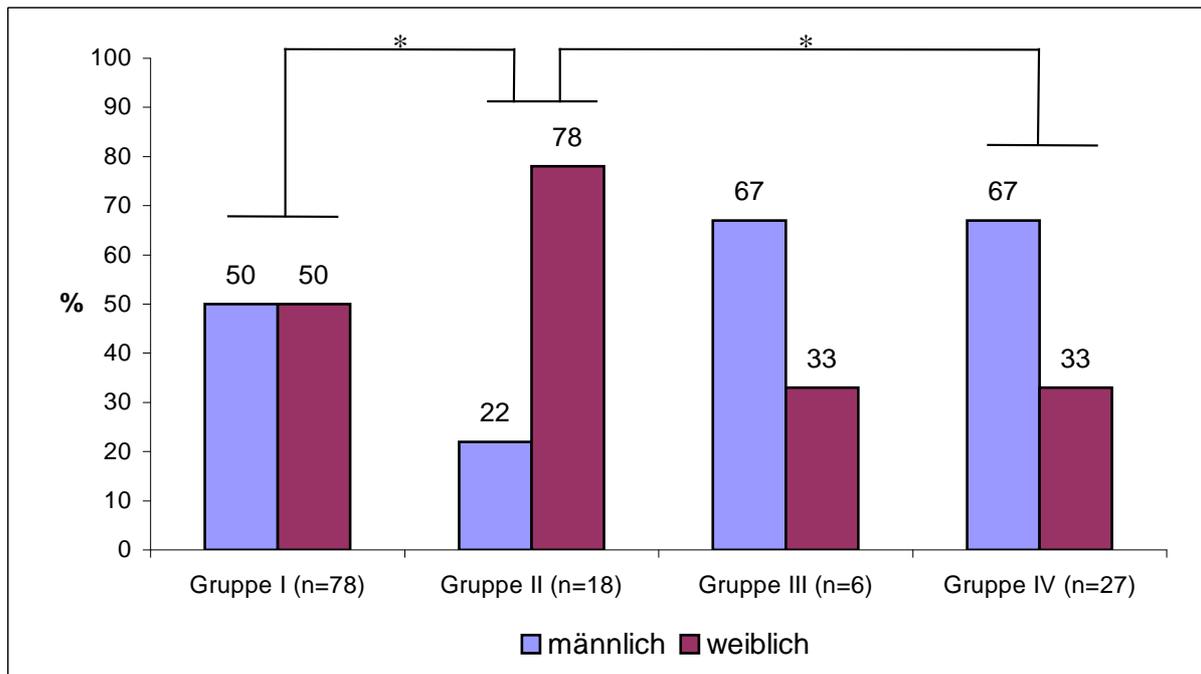


Abbildung 3-3: Verteilung der Geschlechter bezogen auf die Entwicklung der Leberfunktion. Prozentuale Angaben beziehen sich auf die jeweilige Gruppe.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

* - $p < 0,05$ bezogen auf die Merkmalsausprägung hinsichtlich der verglichenen Gruppen.

Es zeigte sich also, dass hinsichtlich der Geschlechterverteilung ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Insbesondere unterscheiden sich die Gruppe I (keine Schädigung der Leber) und Gruppe II (Besserung einer bestehenden Leberschädigung), sowie die Gruppe II (Besserung einer bestehenden Leberschädigung) und Gruppe IV (Verschlechterung der Leberwerte).

3.3.2 Das Alter als möglicher Einflussfaktor auf die Leberfunktion

Der Altersdurchschnitt des gesamten Patientenkollektivs lag bei 56 Jahren mit einer Spanne von 13 bis 81 Jahren. 51% der Patienten waren jünger als 60 Jahre, die restlichen 49% älter als 60 Jahre, wobei sich hiervon der größte prozentuale Anteil der Patienten (35%) in der 7. Lebensdekade (61 bis 70 Jahre) befand. Wie Tabelle 3-1 und Abbildung 3-4 zeigen, war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Durchschnittsalters im Gruppenvergleich zu erkennen. Es konnte auch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Altersverteilung im Vergleich der einzelnen Gruppen festgestellt werden.

Zusammenfassend zeigten die Leberfunktionsveränderungen keine Altersabhängigkeit.

	Gruppe I (n=78)	Gruppe II (n=18)	Gruppe III (n=6)	Gruppe IV (n=27)
X	57,5	52,8	47,8	55,6
σ	$\pm 14,5$	± 17	$\pm 17,7$	$\pm 15,5$
V	25%	32%	37%	28%
Spanne	13-81	21-73	19-67	20-79

Tabelle 3-1: Mittelwert (X), Standardabweichung (σ), Variationskoeffizient (V) des Alters. Angaben in Jahren.

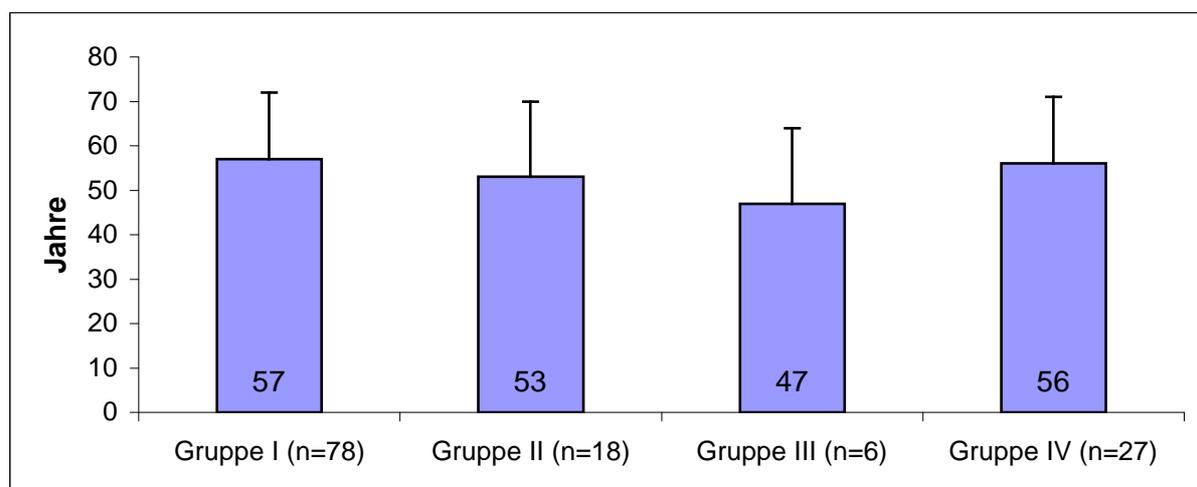


Abbildung 3-4: Mittelwert (X) und Standardabweichung (σ) des Alters in den einzelnen Gruppen. Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

3.3.3 Erkrankungen als mögliche Ursache einer Leberfunktionseinschränkung

Insgesamt wurden bei den 129 Patienten 111 Krankheitsfälle registriert, die zu einer Leberwerterhöhung hätten führen können. Dabei handelt es sich in 23% dieser Fälle um Erkrankungen, die eine primäre Leberschädigung zur Folge hätten haben können. In 34% der Fälle wurden Krankheitsbilder mit einer möglichen Störung der Blutzirkulation der Leber registriert. Bei 43% der Fälle handelte es sich um infektiöse bzw. parainfektiöse Krankheitsbilder.

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs hatten 26% der Patienten eine primäre Lebererkrankung. Eine potentiell sekundäre Ursache einer Leberwerterhöhung in Form einer Störung der Leberdurchblutung wurde bei 44% der Patienten festgestellt. 59% der Patienten zeigten die Form infektiöser bzw. parainfektiöser Erkrankungen.

Die in den Akten anamnestisch erhobenen und dokumentierten Krankheitsbilder mit potentiell leberschädigendem Einfluss sind in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Erkrankung / Zustand		Zahl der Fälle	Prozentualer Anteil
Primär	Lebererkrankungen	19	17%
	Viral	3	
	Alkoholtoxisch	6	
	Sonstige	10	
	Gallenblase-/gangserkrankung	7	6%

Sekundär

a) Erkrankungen mit potentieller Perfusionsstörung der Leber

Kardiale Erkrankungen	29	26%
Herzinfarkt	6	
Herzrhythmusstörungen	15	
Peri-/Endocarditis	1	
Herzinsuffizienz	7	
Respiratorische Insuffizienz	5	5%
ARDS	5	
Schock	3	3%

b) parainfektiose / infektiöse Erkrankungen

Infektiöse Erkrankungen	48	43%
Sepsis	17	
CMV	2	
Urosepsis	2	
Peritonitis	4	
Pankreatitis	1	
Pneumonie	20	
Cholecystitis	2	

Tabelle 3-2: Erkrankungen, die primär oder sekundär zu einer Erhöhung der Leberwerte führen können. Die Angaben beziehen sich auf die in den Akten dokumentierten Erkrankungen.

3. Ergebnisse

Abbildung 3-5 zeigt den Vergleich der drei möglichen Ursachen einer Leberwerterhöhung (1. primäre Lebererkrankung, 2. Erkrankungen mit möglicher Störung der Leberperfusion, 3. infektiöse / parainfektiöse Erkrankungen) bezogen auf die einzelnen Gruppen.

In Gruppe I ist der jeweilige Anteil der verschiedenen potentiellen Ursachen einer Leberschädigung im Vergleich zu den anderen Gruppen prozentual gesehen am geringsten.

Gruppe II (Besserung der Leberwerte) und Gruppe IV (Verschlechterung der Leberwerte) unterscheiden sich bezüglich der Verteilung der verschiedenen fakultativen Ursachen einer Leberwerterhöhung nicht wesentlich voneinander.

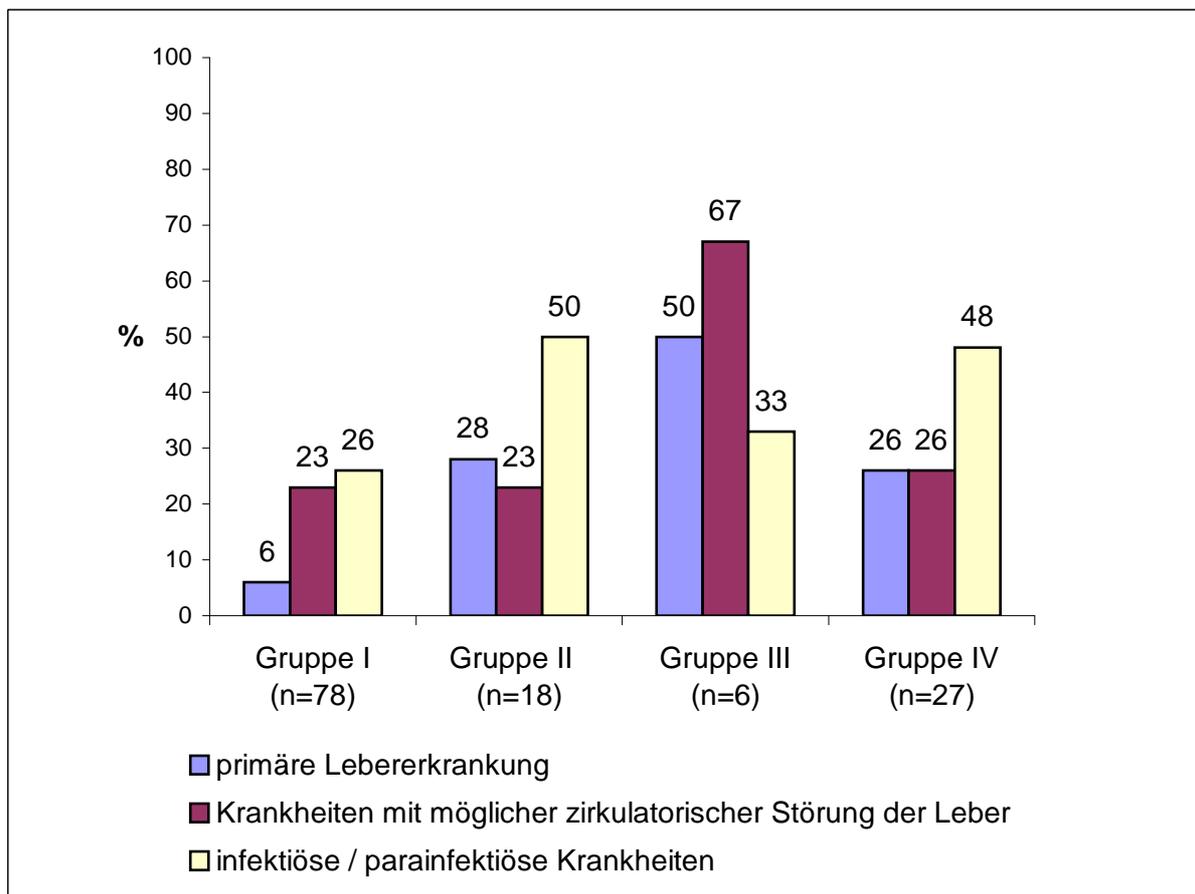


Abbildung 3-5: Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich des Vorkommens der verschiedenen potentiellen Ursachen einer Leberwerterhöhung. Prozentuale Angaben beziehen sich auf die jeweilige Gruppe.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

Es ist zu bemerken, dass fast 60% (n=75) der Patienten eine oder mehr Erkrankungen aufwiesen, die zu einer Leberwerterhöhung hätten führen können. Für jedoch 42% der Patienten (n=54) war kein Krankheitsbild, das zu einer Leberwerterhöhung hätte führen können, dokumentiert worden (Abbildung 3-6).

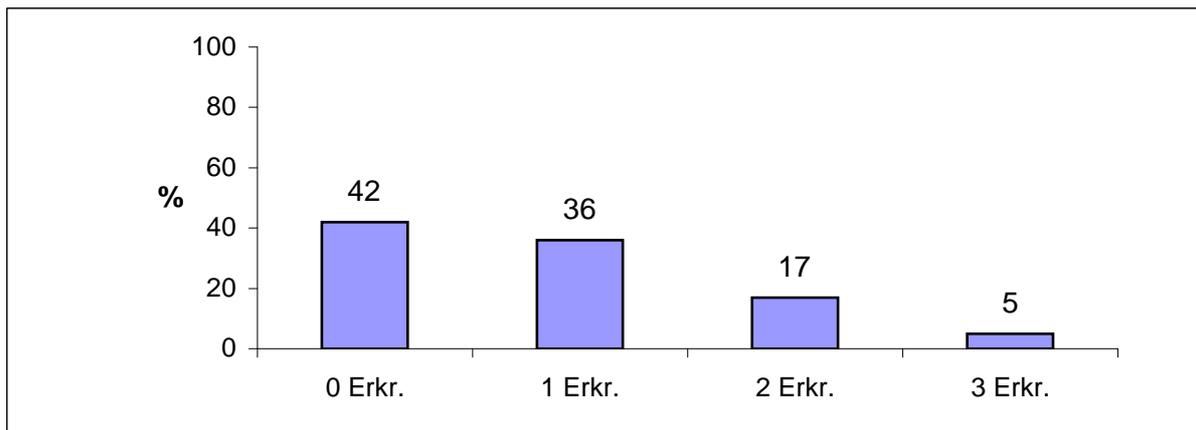


Abbildung 3-6: Prozentuale Verteilung der Risikoerkrankungen pro Patient, die zu einer Leberwerterhöhung führen können. Prozentuale Angaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv. Erkr. = Risikoerkrankung.

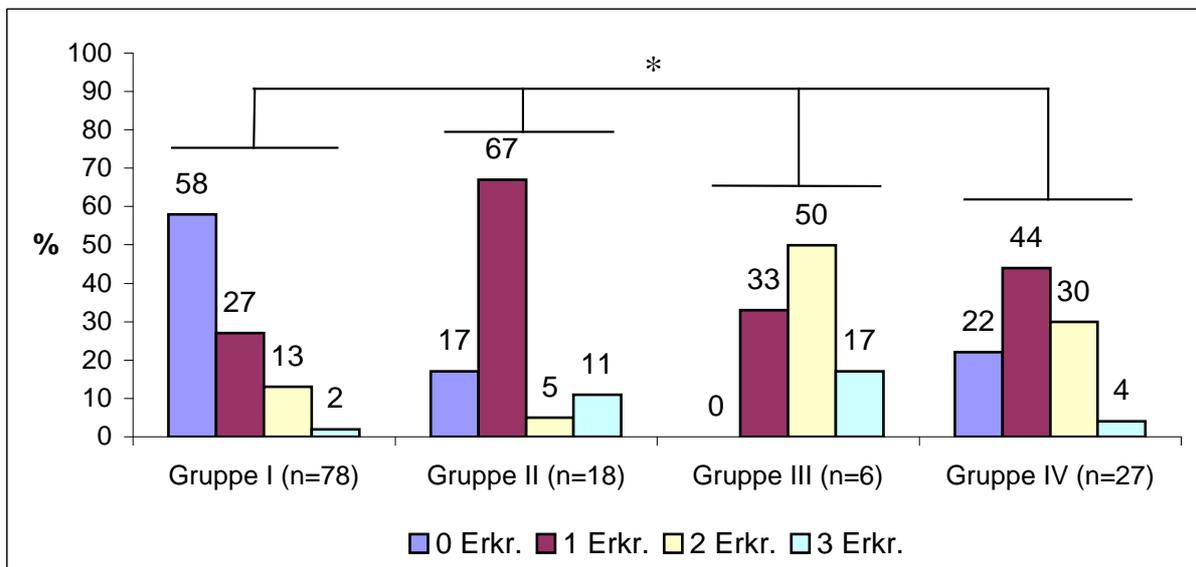


Abbildung 3-7: Prozentuale Verteilung der möglichen Ursachen einer Leberwerterhöhung bezogen auf die einzelnen Gruppen. (Erkr. = Risikoerkrankung)

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

* - $p < 0,05$ bezogen auf die Merkmalsausprägung hinsichtlich der verglichenen Gruppen.

3. Ergebnisse

Vergleicht man die prozentuale Verteilung der ‚Risikoerkrankung‘ pro Patient in den einzelnen Gruppen, so lässt sich folgendes feststellen (Abbildung 3-7):

Gruppe I: Patienten ohne Leberwerterhöhung im gesamten Verlauf besaßen in 85% (n=66) der Fälle keine (58%; n=45) oder nur eine (27%; n=21) Risikoerkrankung.

Gruppe II: Patienten mit einer Verbesserung der Leberwerte während des Aufenthaltes auf der Intensivstation hatten in 84% (n=15) der Fälle keine (17%; n=3) oder nur eine (67%; n=12) Risikoerkrankung. 16% (n=3) der Patienten dieser Gruppe wiesen mehr als eine Risikoerkrankung auf.

Gruppe III: Alle Patienten mit gleichbleibender Leberdysfunktion von Beginn an wiesen mindestens eine Risikoerkrankung auf. In 2/3 (n=4) der Fälle wurden zwei oder drei dieser Risikoerkrankungen registriert.

Gruppe IV: Patienten, bei denen im Verlauf eine Verschlechterung der Leberwerte zu beobachten war, hatten in 66% (n=18) der Fälle keine (22%; n=6) oder nur eine (44%; n=12) Risikoerkrankung. Bei den übrigen 1/3 (n=9) der Patienten dieser Gruppe waren zwei oder mehr Risikoerkrankungen dokumentiert.

Hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Risikoerkrankungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$).

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen stellte sich Folgendes heraus: Zwischen Gruppe I (keine erfassbare Leberschädigung) und Gruppe II (Besserung der Leberwerte) sowie zwischen der Gruppe I und Gruppe III (keine Veränderung einer bereits bestehenden Leberdysfunktion) als auch zwischen Gruppe I und Gruppe IV (stetige Verschlechterung der Leberwerte) bestand ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0014$; $p = 0,0028$; $p < 0,001$) hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Anzahl an Risikoerkrankungen.

3.3.4 Auswirkungen von Bluttransfusionen auf Leberwertveränderungen

Laut Aktenlage wurden den 129 Patienten insgesamt 354 Erythrozytenkonzentrate (EKs) verabreicht. Der Durchschnitt lag bei $X = 3$ Erythrozytenkonzentraten ($\sigma = \pm 5$ EKs) pro Patient.

54% (n=70) der Patienten erhielten während ihres Aufenthaltes auf der IM08 mindestens einmal eine Transfusion. Betrachtet man diese Gruppe von Patienten separat, so lag die durchschnittliche Erythrozytenkonzentratgabe bei $X = 5$ ($\sigma = \pm 6$ EKs).

Bei denjenigen Patienten, die keine Schädigung der Leber aufwiesen (Gruppe I), war die durchschnittliche Erythrozytenkonzentratgabe am geringsten ($X = 1,7$ EKs; $\sigma = \pm 2,8$ EKs). Diese Gruppe wies auch den niedrigsten Anteil der Patienten auf, die während der Behandlung Bluttransfusionen erhalten haben (49%). Im Gegensatz dazu bekamen die Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Leberwerte festgestellt wurde (Gruppe IV), im Mittel die meisten Erythrozytenkonzentrate ($X = 6$ EKs; $\sigma = \pm 9$ EKs). In dieser Gruppe war auch der Anteil der Patienten, die mindestens eine Bluttransfusion erhielten, am größten (70%). In Tabelle 3-3 ist dieser Zusammenhang zusammengefasst.

Gruppe	Durchschnittliche EK-Gabe pro Patient (X)	Standardabweichung (σ)	Minimale Anzahl der EK-Gabe pro Gruppe	Maximale Anzahl der EK-Gabe pro Gruppe	Summe aller EK-Gaben pro Gruppe	Anteil der Patienten, die EKs bekommen haben
I (n=78)	1,7	$\pm 2,8$	0	12	133	49 %
II (n=18)	2,6	$\pm 4,6$	0	19	47	56%
III (n=6)	2	$\pm 3,1$	0	8	12	50 %
IV (n=27)	6	$\pm 8,9$	0	40	162	70%

Tabelle 3-3: Erythrozytenkonzentratgabe (EK) in den einzelnen Gruppen; Mittelwert (X), Standardabweichung (σ).

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

3. Ergebnisse

Abbildung 3-8 und Abbildung 3-9 zeigen den Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der durchschnittlichen Erythrozytenkonzentratgabe bzw. dem prozentualen Anteil der Patienten, die mindestens eine Bluttransfusion erhalten haben.

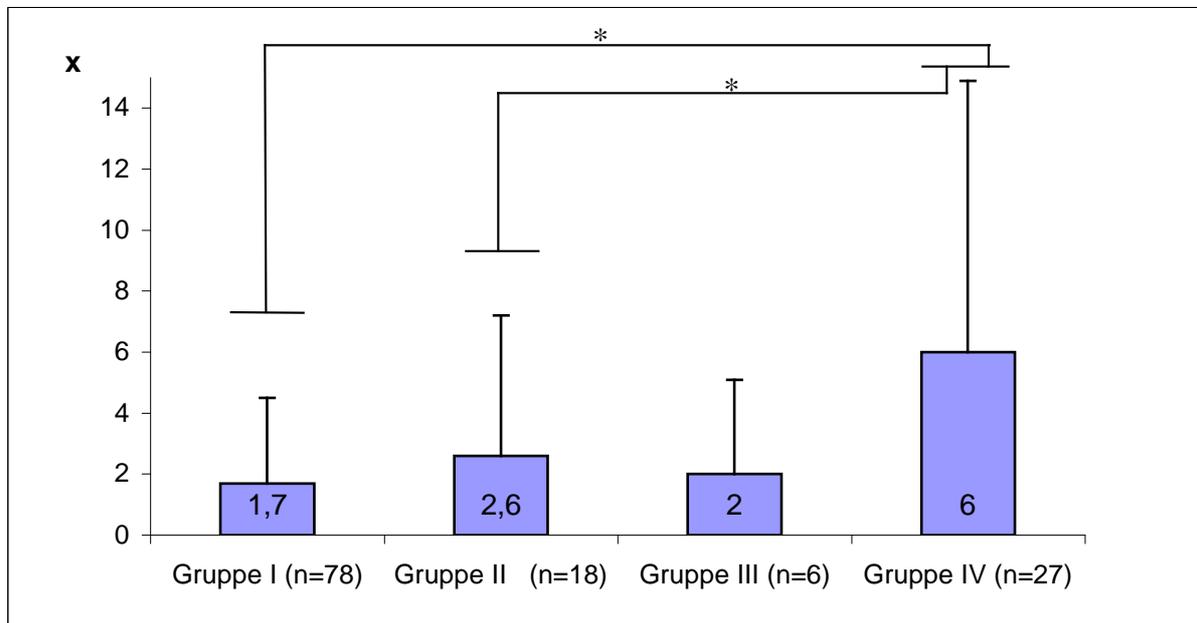


Abbildung 3-8: Mittelwert (X) und Standardabweichung (σ) der Anzahl an Erythrozytenkonzentraten pro Patient in den einzelnen Gruppen.

* - $p < 0,05$ bezogen auf die Merkmalsausprägung hinsichtlich der verglichenen Gruppen

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

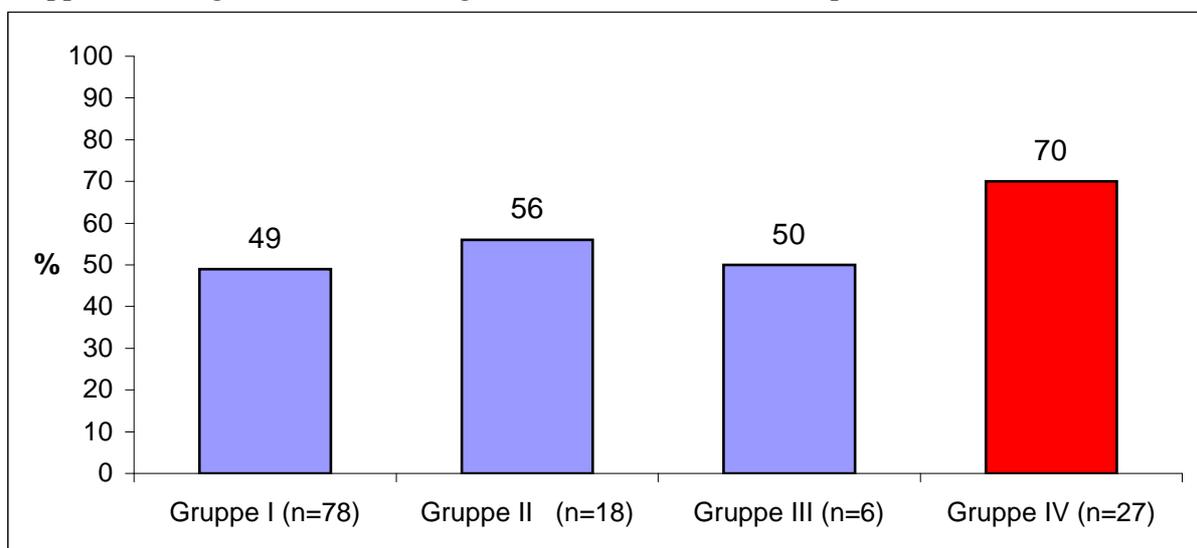


Abbildung 3-9: Prozentualer Anteil der Patienten pro Gruppe, die mindestens eine Bluttransfusion erhalten haben. Prozentuale Angaben beziehen sich auf die jeweilige Gruppe.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

Beim Vergleich der Gruppe I mit den Gruppe II, III und IV fiel auf, dass nur zwischen Gruppe I (keine erfassbare Leberschädigung im Verlauf) und Gruppe IV (Verschlechterung der Leberfunktion) ein signifikanter Unterschied ($p=0,0042$) bezüglich der durchschnittlichen Anzahl an Erythrozytenkonzentraten pro Patient bestand. Des weiteren wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,0024$) zwischen der Gruppe II (Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung) und der Gruppe IV festgestellt (stetige Verschlechterung der Leberwerte).

Es zeigte sich also, dass insbesondere die Patienten mit einer stetigen Verschlechterung der Leberwerte (Gruppe IV) prozentual am häufigsten Transfusionen bekamen. Pro Patient erhielten sie auch, im Vergleich zu den anderen Gruppen, durchschnittlich die meisten Erythrozytenkonzentrate. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der mittleren Erythrozytenkonzentratgabe bestand zwischen der Gruppe I (keine erfassbare Leberschädigung im Verlauf) und Gruppe IV (Verschlechterung der Leberfunktion), sowie zwischen Gruppe II (Besserung einer bestehenden Leberdysfunktion) und Gruppe IV (Verschlechterung der Leberfunktion).

3.3.5 Einfluss der parenteralen Ernährung auf Leberwertveränderungen

In den Akten von Intensivpatienten findet routinemäßig keine Dokumentation statt, wenn Patienten eine orale Ernährung erhalten; aufgeführt sind lediglich die Tage an denen Patienten (vollständig) parenteral ernährt werden bzw. eine parenterale Nahrungsergänzung erhalten. Daher konnten lediglich diejenigen Patienten erfasst werden, die während ihrer Behandlung über einen längeren Zeitraum eine parenterale Ernährung erhalten haben, d.h. für mindestens sieben Tage bzw. für mindestens die Hälfte der Zeit der intensivmedizinischen Behandlungstage, wenn die Liegezeit weniger als sieben Tagen betrug.

Insgesamt erhielten so 43% der Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation über einen Zeitraum von mehr als sieben Tagen bzw. für mindestens die Hälfte der Zeit der intensivmedizinischen Behandlungstage eine (totale) parenterale Ernährung.

Bei Patienten, die keine Anzeichen einer Schädigung der Leber aufwiesen (Gruppe I), lag der Anteil mit überwiegend parenteraler Ernährung bei 29%. Auffällig war, dass im Gegensatz dazu fast 74% der Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte während ihrer Behandlung (Gruppe IV) hauptsächlich parenteral ernährt wurden. Allerdings erhielten auch 61% der Patienten, die eine Besserung der Leberwerte zeigten (Gruppe II), eine parenterale Ernährungsform (Abbildung 3-10).

Hinsichtlich des prozentualen Anteils an Patienten, die überwiegend eine parenterale Ernährungsform erhielten, bestand zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander wurde nur zwischen der Gruppe I (keine erfassbare Leberschädigung) und der Gruppe IV (Verschlechterung der Leberwerte) bzw. der Gruppe I (keine erfassbare Leberschädigung) und der Gruppe II (Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung) ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,015$) hinsichtlich des prozentualen Anteils der Patienten, die überwiegend parenteral ernährt wurden, festgestellt.

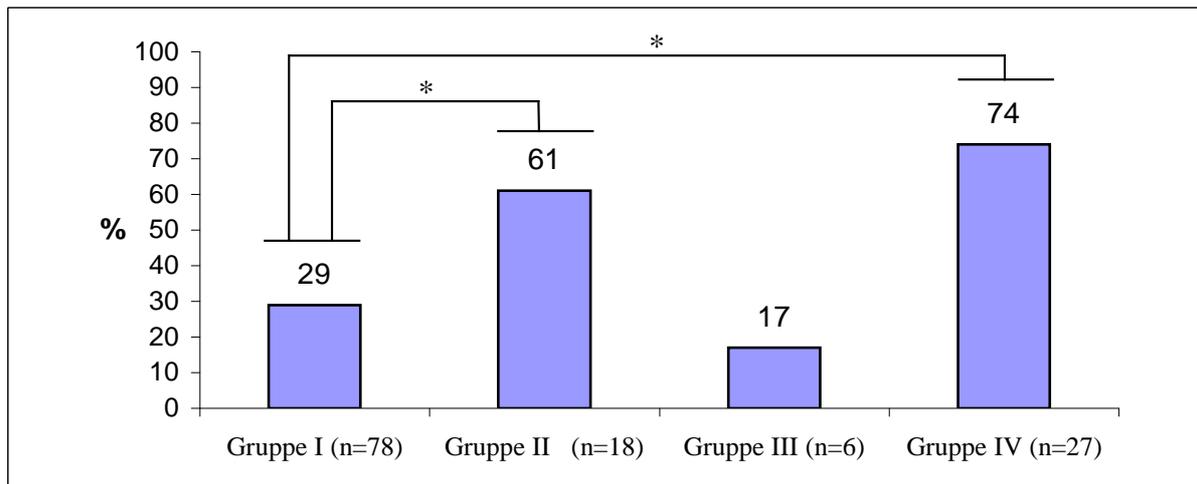


Abbildung 3-10: Patienten, die während der Behandlung überwiegend parenteral ernährt wurden. Prozentuale Angaben beziehen sich auf die jeweilige Gruppe.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

* - $p < 0,05$ bezogen auf die Merkmalsausprägung hinsichtlich der verglichenen Gruppen

Zusammenfassend zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich des prozentualen Anteils an Patienten, die überwiegend eine parenterale Ernährungsform erhielten.

3. Ergebnisse

3.3.6 Einfluss von Medikamenten auf Leberwertveränderungen

Für jeden Patienten wurden diejenigen Medikamente, die länger als 48 Stunden verabreicht wurden, dokumentiert. In Anlehnung an das Hauptgruppenverzeichnis der ‚Roten Liste 2000‘ [62] wurden die Medikamente klassifiziert (Anhang A – Medikamente der Intensivstation). Es wurde überprüft und dokumentiert, ob bei den einzelnen Medikamenten eine potentielle Toxizität auf die Leber bekannt ist [62-65].

Insgesamt wurden laut Aktenlage den 129 untersuchten Patienten der Intensivstation 280 verschiedene Medikamente 1533-mal für die Dauer von mindestens 48 Stunden verabreicht. Die Spanne lag zwischen 0 und 57 Medikamenten pro Patient. Abbildung 3-11 zeigt die prozentuale Verteilung der Medikamentenanzahl pro Patient, die während der Behandlung verabreicht wurde. Die den gleitenden Durchschnitt darstellende Kurve in Abbildung 3-11 lässt erkennen, dass der Modalwert bei 10 bis 12 verschiedenen Medikamenten pro Patient lag.

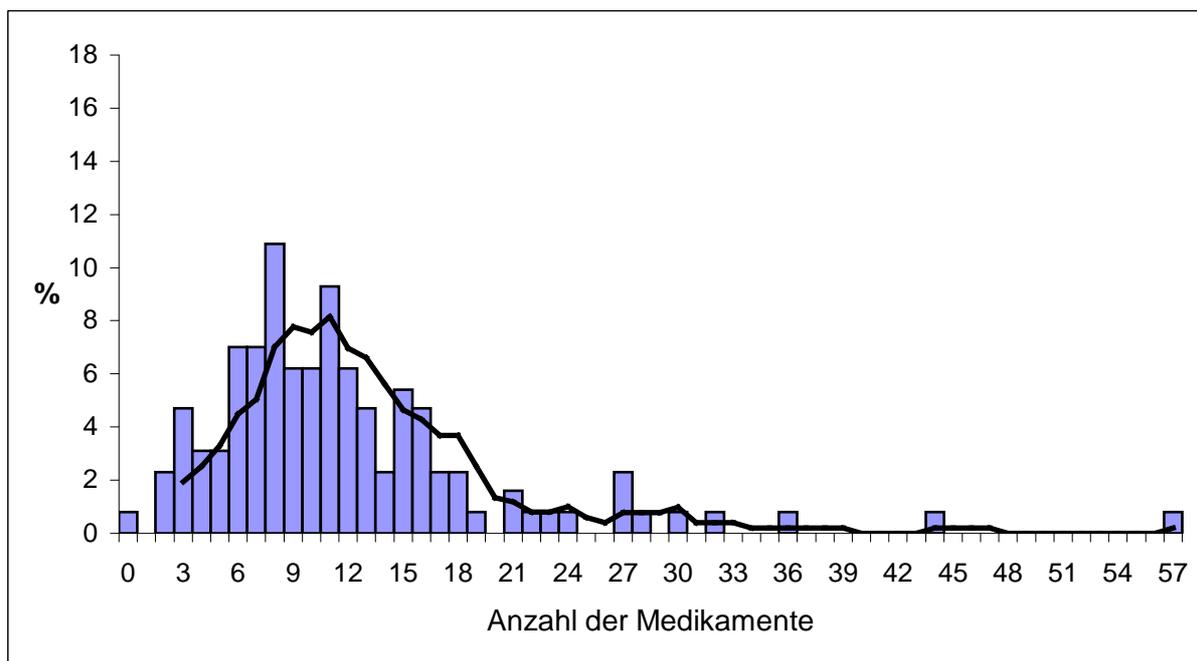


Abbildung 3-11: Prozentuale Verteilung der Anzahl der verabreichten Medikamente pro Patient bezogen auf das gesamte Patientengut.

Die Kurve stellt den gleitenden über alle 4 Perioden gemittelten Durchschnitt dar.

Im Mittel wurden jedem Patienten insgesamt 12 ($\sigma = \pm 8$) verschiedene Medikamente während der Behandlung auf der IM08 verabreicht (Tabelle 3-4 und Abbildung 3-12).

Gruppe I: Patienten, bei denen keine Leberwerterhöhung während der Behandlung zu beobachten war, bekamen im Mittel auch die niedrigste Medikamentenanzahl pro Patient ($X=10,6$).

Gruppe IV: Im Gegensatz zu Gruppe I war bei den Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte die höchste durchschnittliche Anzahl ($X=14,8$) an unterschiedlichen Medikamenten pro Patient zu verzeichnen.

Gruppe II und III: Die durchschnittliche Medikamentengabe pro Patient unterschied sich in diesen beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander ($X=12,7$ bzw. $X=13$). Sie bewegte sich zwischen den bereits erwähnten mittleren Medikamentenanzahlen der Gruppen I und Gruppe IV.

	Gruppe I (n=78)	Gruppe II (n=18)	Gruppe III (n=6)	Gruppe IV (n=27)	Gesamt (n=129)
X	10,6	12,7	13	14,8	11,9
σ	$\pm 6,6$	$\pm 6,9$	$\pm 9,6$	$\pm 11,6$	$\pm 8,1$
Spanne	0-44	3-27	7-32	2-57	0-57

Tabelle 3-4: Mittelwert (X), Standardabweichung (σ) und Spanne der verabreichten Anzahl unterschiedlicher Medikamente pro Patient.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

3. Ergebnisse

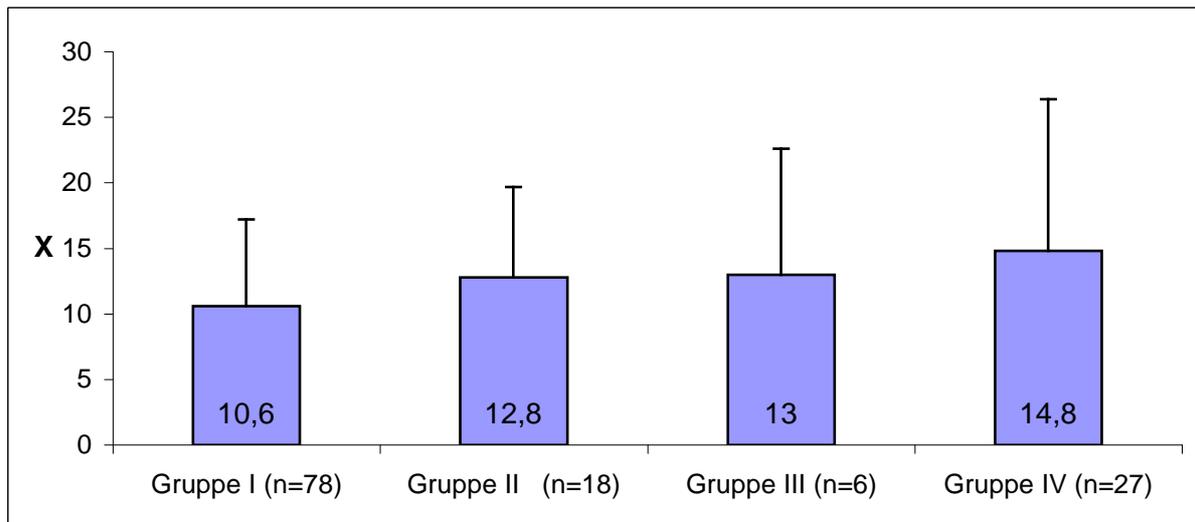


Abbildung 3-12: Mittelwert (\bar{X}) und Standardabweichung (σ) der verabreichten unterschiedlichen Medikamente pro Patient bezogen auf die einzelnen Gruppen.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

Es wurden die Mittelwerte der Gruppen II, III und IV mit dem Mittelwert der Gruppe I verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass trotz der großen Differenzen zwischen den Mittelwerten kein signifikanter Unterschied der Gruppen II ($p=0,3632$), III ($p=0,8125$) und IV ($p=0,2266$) im Vergleich zu Gruppe I vorlag.

Bei den Medikamenten handelte es sich in 133 Fällen (47,5%) um solche, die potentiell eine Leberwerterhöhung hervorrufen können (Anhang A – Medikamente der Intensivstation; potentiell hepatotoxische Medikamente gesondert gekennzeichnet). Diese fakultativ hepatotoxischen Medikamente wurden insgesamt 710-mal für die Dauer von mindestens 48 Stunden verabreicht. In Tabelle 3-5 sind die Hauptgruppen dieser fakultativ hepatotoxischen Medikamente und der jeweilig prozentuale Anteil aufgelistet. Antibiotika wurden mit einem Anteil von 44% am häufigsten, Diuretika, Analgetika, β -Blocker, Ca-Kanalblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und Psychopharmaka wurden jeweils mit ungefähr 10% zu einem etwa gleich hohen Anteil verabreicht. Abbildung 3-13 stellt die prozentuale Verteilung der potentiell hepatotoxische Medikamentenanzahl dar, die den Patienten während ihrer Behandlung verabreicht wurden. Der Modalwert der Anzahl an fakultativ hepatotoxischen Medikamenten lag bei 6 bis 7 Medikamente pro Patient.

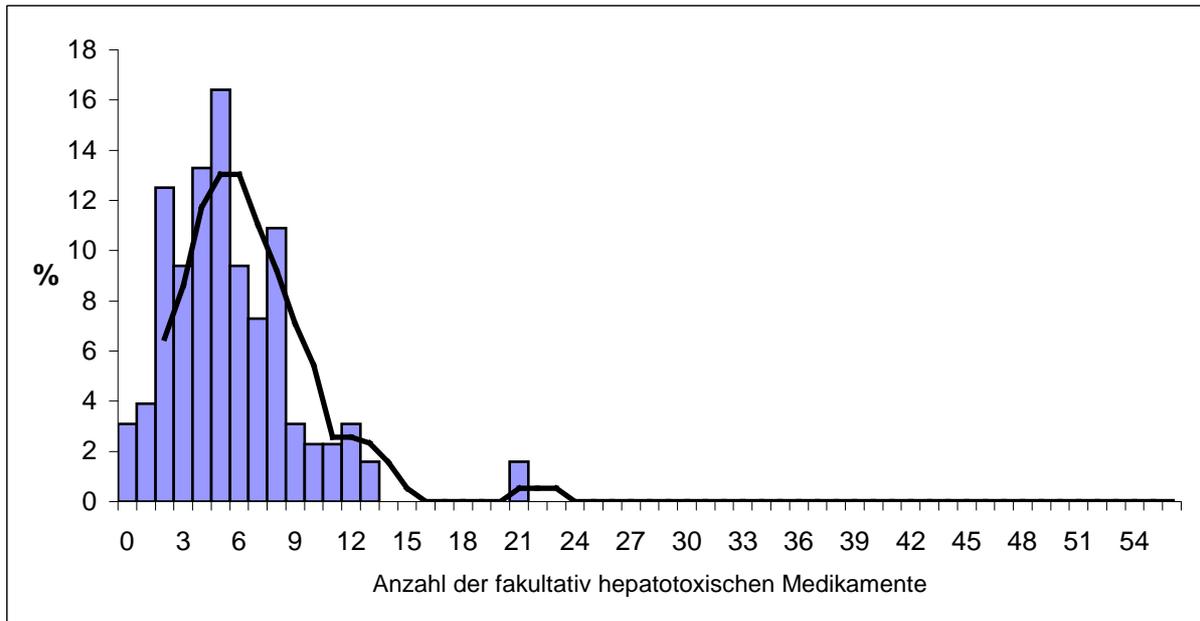


Abbildung 3-13: Prozentuale Verteilung der Anzahl der verabreichten fakultativ hepatotoxischen Medikamente pro Patient bezogen auf das gesamte Patientengut. Die Kurve stellt den gleitenden über alle 3 Perioden gemittelten Durchschnitt dar.

3. Ergebnisse

Hauptgruppe	Anzahl der unterschiedlichen Medikamente in der entsprechenden Hauptgruppe	Anzahl der Verabreichungen pro Hauptgruppe	Prozentualer Anteil der Verabreichungen bezogen auf die Gesamtzahl der Medikamente (n=1533)	Prozentualer Anteil der Verabreichungen bezogen auf die Gesamtzahl der potentiell hepatotoxischen Medikamente (n=710)
10) Antibiotika	34	312	20%	44%
36) Diuretika	7	78	5%	11%
5) Analgetika / NSAID	7	63	4%	9%
27) β -Blocker, Ca-Kanalblocker, Hemmstoffe des RAS	16	55	3,5%	8%
71) Psychopharmaka	14	59	3,8%	8%
51) Immunmodulatoren	6	43	2,8%	6%
21) Antimykotika	5	18	1%	3%
15) Antiepileptika	5	12	<1%	2%
49) Hypnotika / Sedativa	1	11	<1%	2%
60) Magen-Darm-Mittel	2	11	<1%	2%
80) Tuberkulosemittel	4	11	<1%	2%
12) Antidiabetika	3	8	<1%	1%
44) Gichtmittel	1	8	<1%	1%
74) Schilddrüsen-therapeutika	3	4	<1%	1%
86) Zytostatika u.ä.	3	4	<1%	1%
9) Antiarrhythmika	3	4	<1%	1%
17) Antihypertonika	3	1	<1%	<1%
31) Corticoide	1	1	<1%	<1%
37) Durchblutungsfördernde Mittel	1	1	<1%	<1%
58) Lipidsenker	8	3	<1%	<1%
7) Antiallergika	1	1	<1%	<1%
76) Sexualhormone und Hemmstoffe	1	1	<1%	<1%
79) Thrombozytenaggregationshemmer	1	2	<1%	<1%

Tabelle 3-5: Fakultativ hepatotoxische Medikamente, eingeteilt nach dem Hauptgruppenverzeichnis der ‚Roten Liste 2000‘ [62]

Im Mittel erhielt jeder der 129 Patienten 5,5 ($\sigma = \pm 3,6$) potentiell hepatotoxische Medikamente. Es handelte sich hier um eine Spanne von 0 bis 21 Medikamente pro Patient, die gegeben wurden. In Tabelle 3-6 und Abbildung 3-14 sind die Mittelwerte für die einzelnen Gruppen dargestellt. Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Leberwerte erkannt worden war (Gruppe IV), erhielten durchschnittlich mehr potentiell hepatotoxische Medikamente als die Patienten der anderen drei Gruppen. Aus diesem Grund wurde der Mittelwert der Gruppe I ($X=4,8$) mit den Mittelwerten der Gruppen II ($X=5,9$), III ($X=5$) und IV ($X=7,4$) verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass ein signifikanter Unterschied ($p=0,0051$) zwischen Gruppe I (keine erfassbare Leberschädigung) und Gruppe IV (stetige Verschlechterung der Leberfunktion) hinsichtlich des Mittelwertes der Anzahl fakultativ hepatotoxischer Medikamente bestand. Zwischen Gruppe II (Patienten mit einer Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung) bzw. Gruppe III (Patienten mit einer gleichbleibenden Leberfunktionseinschränkung) und Gruppe I (Patienten ohne erfassbare Leberfunktionseinschränkung) wurde kein signifikanter Unterschied ($p=0,2237$ bzw. $p=0,8125$) festgestellt.

	Gruppe I (n=78)	Gruppe II (n=18)	Gruppe III (n=6)	Gruppe IV (n=27)	Gesamt (n=129)
X	4,8	5,9	5	7,4	5,5
σ	$\pm 2,7$	$\pm 3,4$	$\pm 3,9$	± 5	$\pm 3,6$
Spanne	0-12	2-12	0-13	1-21	0-21

Tabelle 3-6: Mittelwert (X), Standardabweichung (σ) und Spanne der verabreichten fakultativ hepatotoxischen Medikamentenanzahl pro Patient.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

3. Ergebnisse

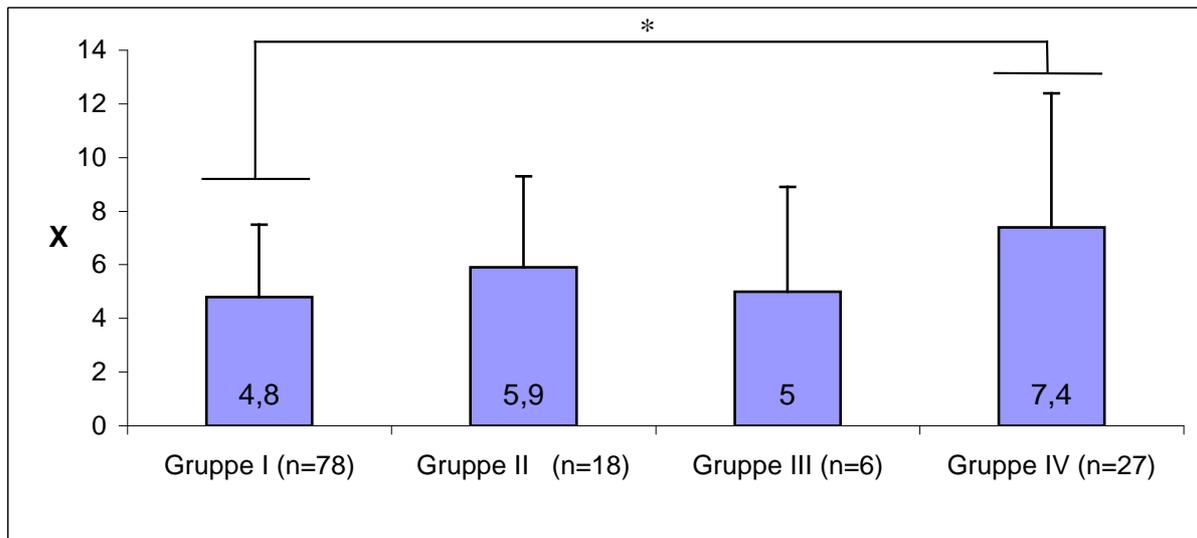


Abbildung 3-14: Mittelwert (X) und Standardabweichung (σ) der verabreichten fakultativ hepatotoxischen Medikamente pro Patient in den einzelnen Gruppen.

* - $p < 0,05$ bezogen auf die Merkmalsausprägung hinsichtlich der verglichenen Gruppen

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

Es zeigte sich daher, dass ein Zusammenhang zwischen erfassbarer Verschlechterung der Leberfunktion und der Anzahl an potentiell hepatotoxischen Medikamenten bestand.

3.4 Organinteraktionen bei Leberfunktionsveränderungen

Mit folgender Untersuchung sollte überprüft werden, ob Veränderungen der Leberfunktion einen Einfluss auf die Funktion anderer Organsysteme haben. Als Referenzorgan für ein anderes Organsystem wurde die Niere herangezogen. Ihre Funktion wurde mit den Veränderungen des Leberzustandes während der Behandlung auf der Intensivstation verglichen.

3.4.1 Verlaufsdaten der Nierenfunktion

Die Verlaufsstatistik der Nierenfunktion wurde anhand der Beobachtung des Laborwertes Kreatinin erstellt.

Die allgemeine Verlaufsbeobachtung der Kreatininwerte ergab, dass sich bei 41% der Patienten keine Veränderung der Nierenfunktion einstellte. Zu einer Verschlechterung sowie zu einer Verbesserung der Kreatininwerte kam es bei jeweils 30% der Patienten. Im Verlauf wurde bei insgesamt 32% der Patienten keine wesentliche Erhöhung der Nierenwerte festgestellt, 68% der Patienten zeigten aber eine laborchemisch erfassbare Einschränkung der Nierenfunktion.

Eine normale Nierenfunktion bei Aufnahme wiesen 42% (n=54) der Patienten des Gesamtkollektivs auf. Hiervon entwickelten im Verlauf 24% (n=13; 10% des Gesamtkollektivs) eine laborchemisch erfassbare Nierenfunktionseinschränkung. Bei den restlichen 76% dieser Patienten (n=41; 32% des Gesamtkollektivs) war keine Nierenfunktionseinschränkung im Verlauf erfasst worden.

Bei den übrigen 58% (n=75) der Patienten des Gesamtkollektivs wurde eine Einschränkung der Nierenfunktion bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation festgestellt. Bei ihnen war eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion bei 33% (n=25; 19% des Gesamtkollektivs), keine wesentliche Änderung der Nierenfunktion bei 16% (n=12; 9% des Gesamtkollektivs) und eine Besserung der Nierenfunktion bei 51% (n=38; 29% des Gesamtkollektivs) ermittelt worden. Abbildung 3-15 stellt diesen Zusammenhang noch einmal dar.

3. Ergebnisse

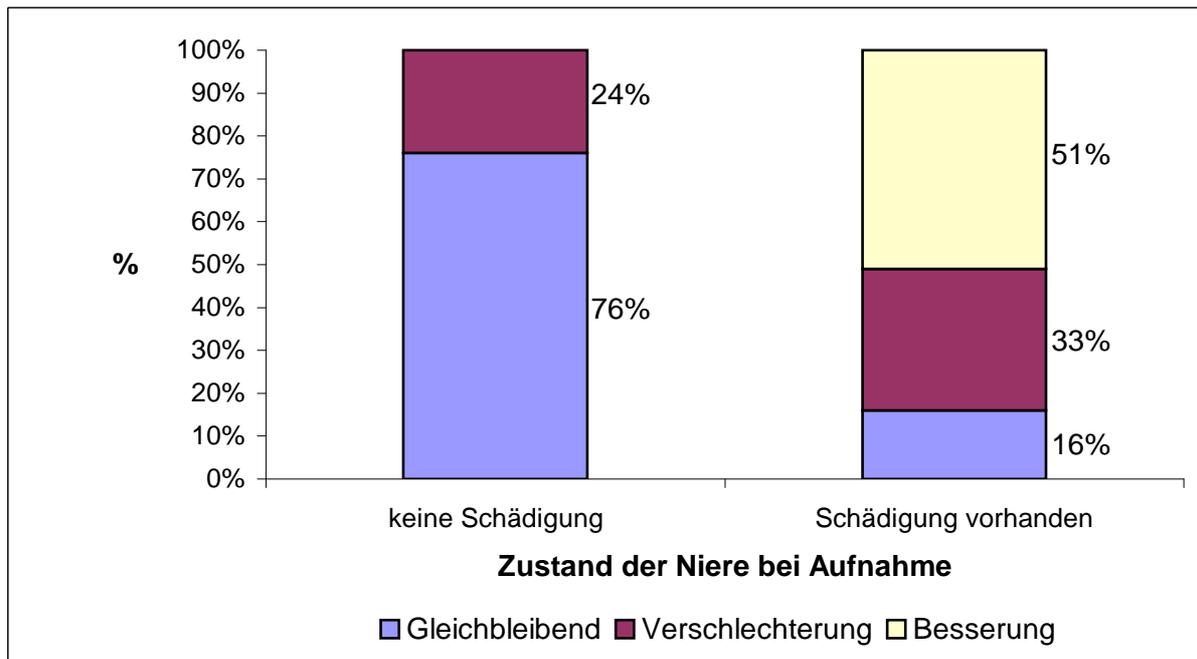


Abbildung 3-15: Verteilung der allgemeinen Veränderung der Nierenwerte bezogen auf den Aufnahmezustand der Niere. Prozentuale Angaben beziehen sich auf das jeweilige Kollektiv: Keine Schädigung der Nierenfunktion bei Aufnahme (n=54; 42% des Gesamtkollektivs); Schädigung der Nierenfunktion bei Aufnahme vorhanden (n=75; 58% des Gesamtkollektivs).

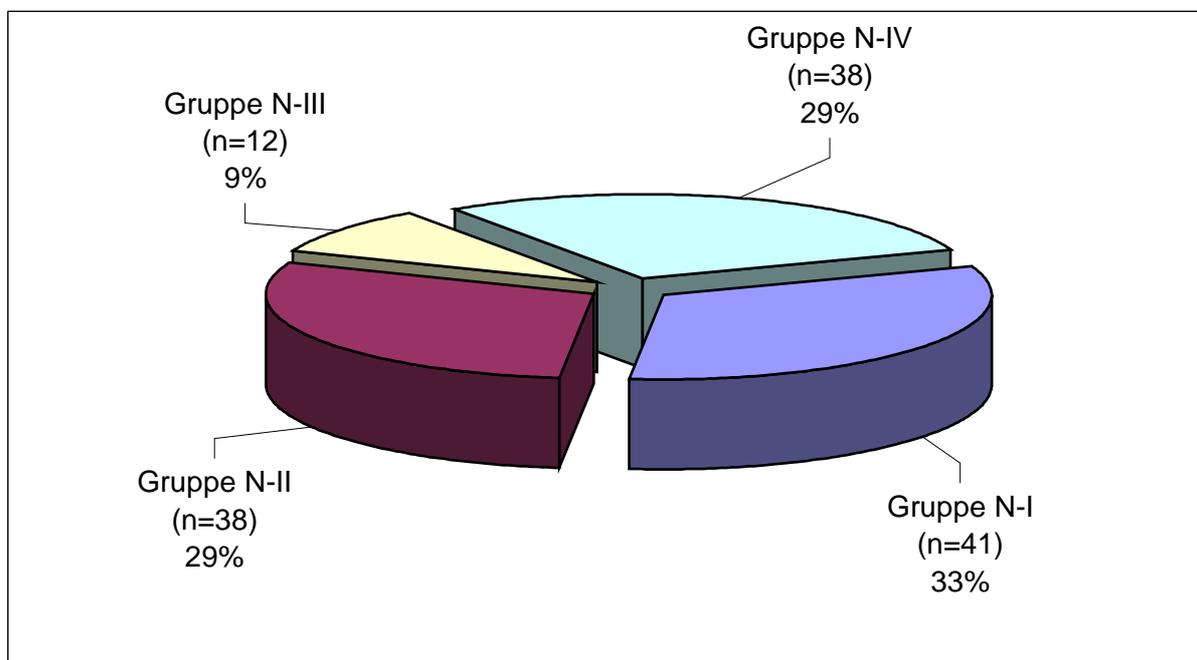


Abbildung 3-16: Prozentualer Anteil der Gruppen (Einteilung hinsichtlich der Veränderung der Nierenfunktion) bezogen auf das Gesamtkollektiv.

Gruppe N-I: Keine laborchemisch erfassbare Nierenschädigung während des Verlaufs

Gruppe N-II: Besserung einer bereits bestehenden Nierenschädigung

Gruppe N-III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Nierenschädigung

Gruppe N-IV: Stetige Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter

Wie bei der Verlaufsbeurteilung bezüglich der Leberfunktion gliederte sich das Patientengut auch hinsichtlich der Nierenfunktion in vier Gruppen:

Gruppe N-I: Keine Erhöhung der Kreatininwerte während der gesamten Behandlung auf der IM08 wiesen 32% (n=41) der Patienten auf.

Die restlichen 68% der Patienten zeigten eine Erhöhung des Kreatinins:

Gruppe N-II: Eine Verbesserung der Kreatininwerte stellte sich bei 29% (n=38) der Patienten ein.

Gruppe N-III: 9% (n=12) der Patienten hatten bereits bei Aufnahme eine Erhöhung der Kreatininwerte, aber zeigten diesbezüglich keine wesentliche Veränderung im Verlauf der Behandlung.

Gruppe N-IV: Eine stetige Verschlechterung der Kreatininwerte war bei 29% (n=38) der Patienten zu beobachten gewesen.

Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 3-16 noch einmal näher dargestellt.

Zusammenfassend zeigt sich hinsichtlich der Nierenfunktion, dass nur 1/3 der Patienten keine laborchemisch erfassbare Schädigung während des gesamten Verlaufes aufwies. Der größere Anteil an Patienten (58% des Gesamtkollektivs) wies bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Nierenschädigung auf, jedoch kam es bei 51% (29% des Gesamtkollektivs) zu einer Besserung der Nierenwerte im Verlauf. Bei 29% der Patienten des Gesamtkollektivs war hingegen eine stetige Verschlechterung der Nierenwerte zu erkennen.

3.4.2 Auswirkungen der Leberfunktionsveränderungen auf die Nierenfunktion

Gruppe I: Bei Patienten ohne Leberschädigung im Verlauf wurden in 62% der Fälle (n=48) entweder keine (35%; n=27) Nierenschädigung oder eine Besserung der Nierenfunktion (27%; n=21) beobachtet. Bei 28% (n=22) der Patienten dieser Gruppe wurde jedoch eine stetige Verschlechterung der laborchemischen Nierenparameter erfasst.

Gruppe II: Patienten mit einer Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung zeigten in 77% der Fälle (n=14) entweder keine erhöhten Nierenparameter (33%; n=6) oder eine stetige Besserung der Nierenfunktion (44%; n=8).

3. Ergebnisse

Bei 22% (n=4) dieser Patienten kam es zu einer stetigen Verschlechterung der laborchemisch erfassten Nierenparameter.

Gruppe III: Die Hälfte der Patienten mit gleichbleibender Leberfunktionsstörung (n=3) hatte entweder keine Nierenfunktionseinschränkung (17%, n=1) oder wies eine Besserung der Nierenfunktion (33%, n=2) auf. Bei 33% (n=2) wurden gleichbleibend erhöhte Nierenwerte von Beginn an beobachtet. Ein Patient (17%) zeigte eine Verschlechterung der Nierenfunktion.

Gruppe IV: 52% Patienten dieser Gruppe hatten - trotz einer Verschlechterung der Leberfunktion - weder erhöhte Nierenparameter (26%; n=7) noch zeigte sich eine Besserung der Nierenfunktionseinschränkung (26%; n=7). Bei 41% (n=11) verhielt sich die Nierenfunktion entsprechend der Leberfunktion.

Es fiel auf, dass sich bei den Patienten die Leber- und Nierenfunktion oft entsprechend verhielten (Abbildung 3-17). So befand sich im Vergleich zu den anderen Gruppen in der Gruppe IV (Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte) der höchste prozentuale Anteil an Patienten, die auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufwiesen (41% der Patienten der Gruppe IV).

In der Gruppe II (Patienten mit einer Verbesserung der Leberwerte) war bei 77% der Patienten entweder keine Erhöhung oder eine Besserung der Kreatininwerte während der gesamten Behandlung zu beobachten.

Es zeigte sich also die Tendenz, dass Leber- und Nierenfunktion sich entsprechend verhalten. Eine signifikante Abhängigkeit der Veränderung der Nierenfunktion hinsichtlich der Leberfunktion konnte jedoch nicht festgestellt werden.

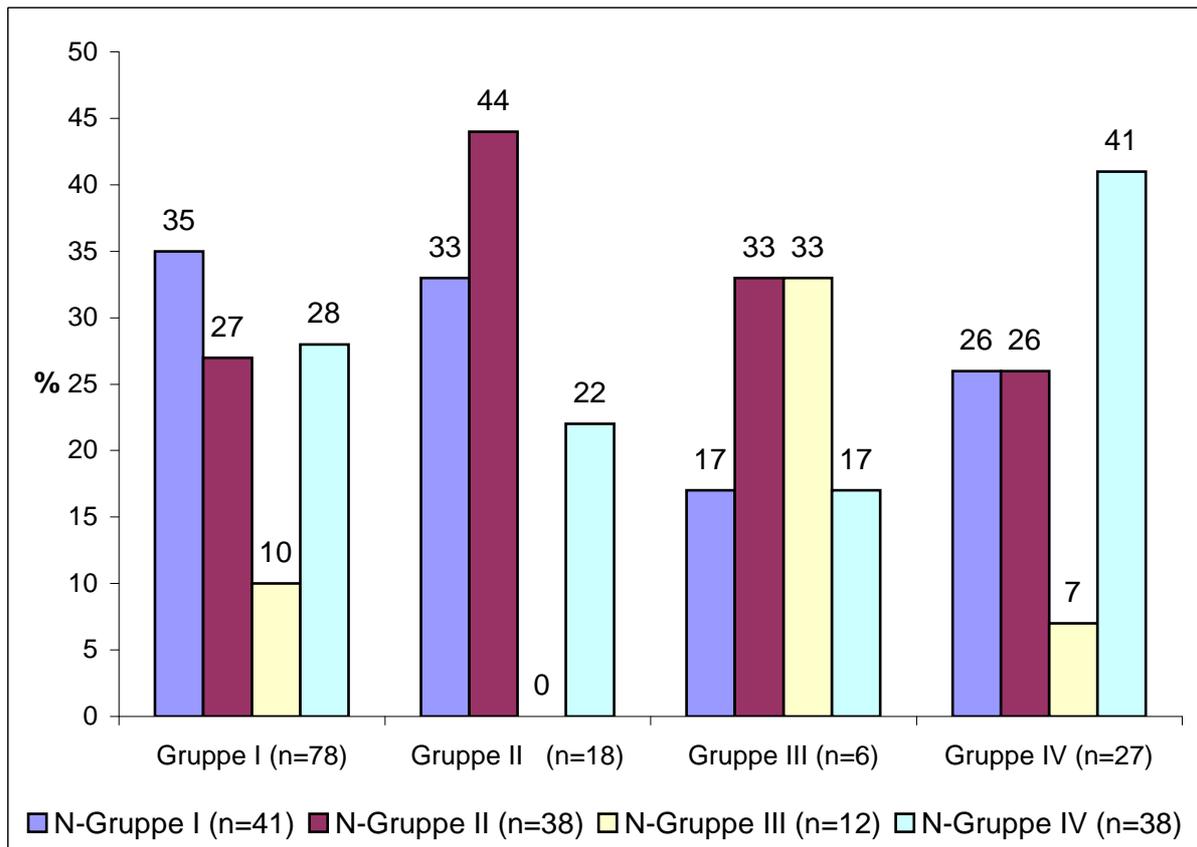


Abbildung 3-17: Veränderung der Nierenfunktion in Bezug auf die einzelnen Gruppen hinsichtlich der Leberwertveränderung. Prozentuale Angaben beziehen sich auf die jeweilige Gruppe hinsichtlich der Veränderung des Leberzustandes.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

N-Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Nierenschädigung während des Verlaufs

N-Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Nierenschädigung

N-Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Nierenschädigung

N-Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Nierenparameter

3.5 Prognose

3.5.1 Behandlungszeiten auf der beobachteten Intensivstation

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten berücksichtigt, die für eine Dauer von mindestens 48 Stunden auf der IM08 behandelt wurden. Daher wurden für die Patienten Liegezeiten von 3 bis 106 Tagen registriert. Für fast 60% der Patienten betrug die Liegedauer höchstens 10 Tagen auf der Intensivstation (Abbildung 3-18). Es ist ein deutlich geringerer Anteil an Patienten zu erkennen, bei denen die Liegezeit

3. Ergebnisse

10 Tage auf der Intensivstation überstieg. Der Anteil an Patienten mit längeren Liegezeiten pendelt sich auf ein sehr niedriges Niveau ein.

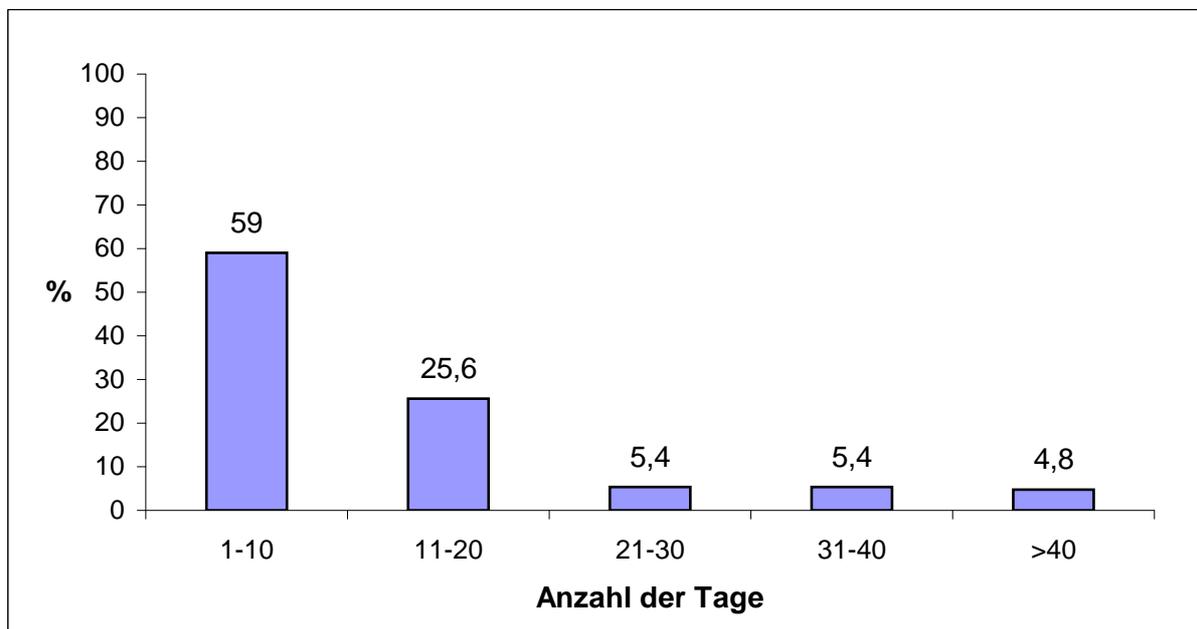


Abbildung 3-18: Prozentuale Verteilung der Liegezeiten bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte (Gruppe IV; $X=19,9$ Tage, $\sigma = \pm 21,5$ Tage) war fast doppelt so lang wie bei den Patienten, die keine erhöhten Leberwerte (Gruppe I; $X=10,8$ Tage, $\sigma = \pm 12,4$ Tage) aufwiesen. Die Streuung um diese Mittelwerte ist jedoch sehr groß (siehe Standardabweichung in Tabelle 3-7 und Abbildung 3-19), so dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten festgestellt werden konnte.

	Gruppe I (n=78)	Gruppe II (n=18)	Gruppe III (n=6)	Gruppe IV (n=27)	Gesamt (n=129)
X	10,8	15,7	13,5	19,9	13
σ	$\pm 12,4$	$\pm 12,6$	$\pm 12,8$	$\pm 21,5$	± 15
V	114%	80%	94%	108%	111%
Spanne	3-89	4-44	3-37	4-106	3-106

Tabelle 3-7: Mittelwert (X), Standardabweichung (σ), Variationskoeffizient (v) der Liegezeiten bezogen auf die einzelnen Gruppen.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

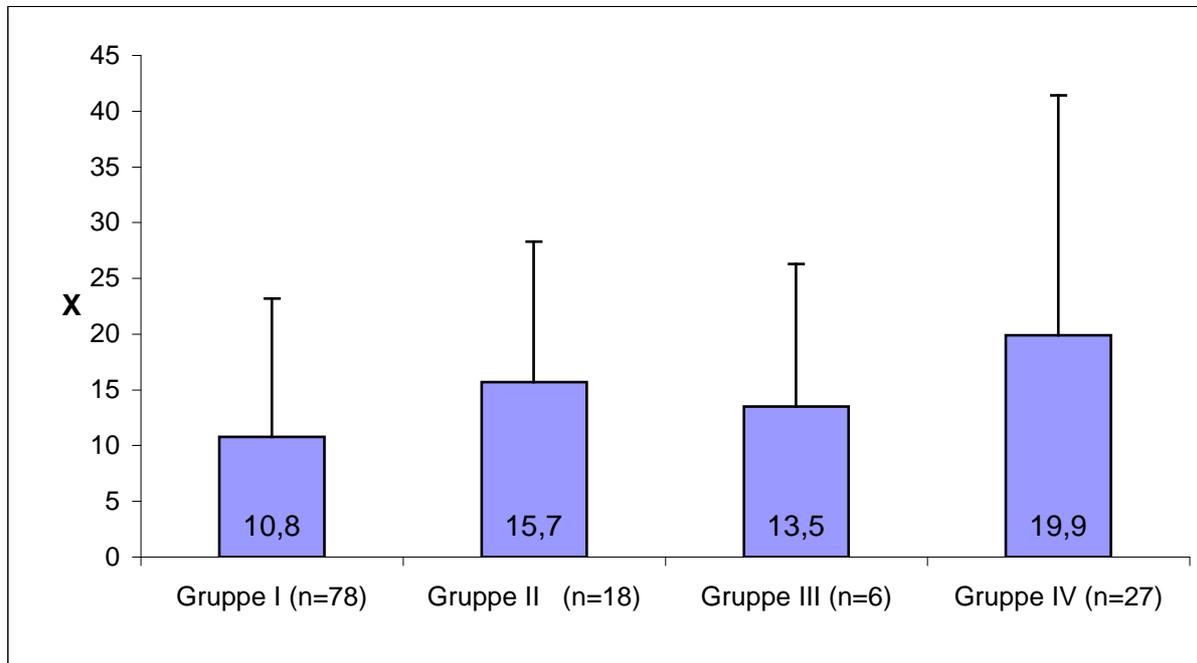


Abbildung 3-19: Mittelwerte (\bar{X}) und Standardabweichung (σ) der Liegezeiten in den einzelnen Gruppen. Angaben in Tagen.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

3. Ergebnisse

Abbildung 3-20 zeigt die unterschiedliche Verteilung der Liegezeiten in den einzelnen Gruppen.

Gruppe I: 70% der Patienten ohne erfassbare Leberschädigung haben nur bis zu 10 Tagen auf der Intensivstation gelegen. Der Anteil an Patienten dieser Gruppe mit höheren Liegezeiten ist wesentlich geringer.

Gruppe IV: Im Vergleich zu Gruppe I sind Liegezeiten bis zu 10 Tagen nur bei 35% der Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte zu finden. Der Abfall des Anteils an Patienten mit höheren Liegezeiten ist nicht so gravierend und pendelt sich bei längeren Liegezeiten auf einem höheren Niveau ein.

Der Vergleich der Gruppe I (keine erfassbare Leberschädigung) mit Gruppe IV (stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter) bzw. der Gruppe II (Besserung einer bestehenden Leberschädigung) mit Gruppe IV hinsichtlich der Verteilung der Liegezeiten ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,0021$ bzw. $p=0,012$). Beim Vergleich der Gruppe II (Besserung einer bestehenden Leberschädigung) bzw. der Gruppe III (keine laborchemischen Veränderungen einer bereits bestehenden Leberschädigung) mit der Gruppe I (keine erfassbare Leberschädigung) bzw. der Gruppe IV (stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter) waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Es kann daher festgestellt werden, dass Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion tendenziell längere Liegezeiten aufwiesen.

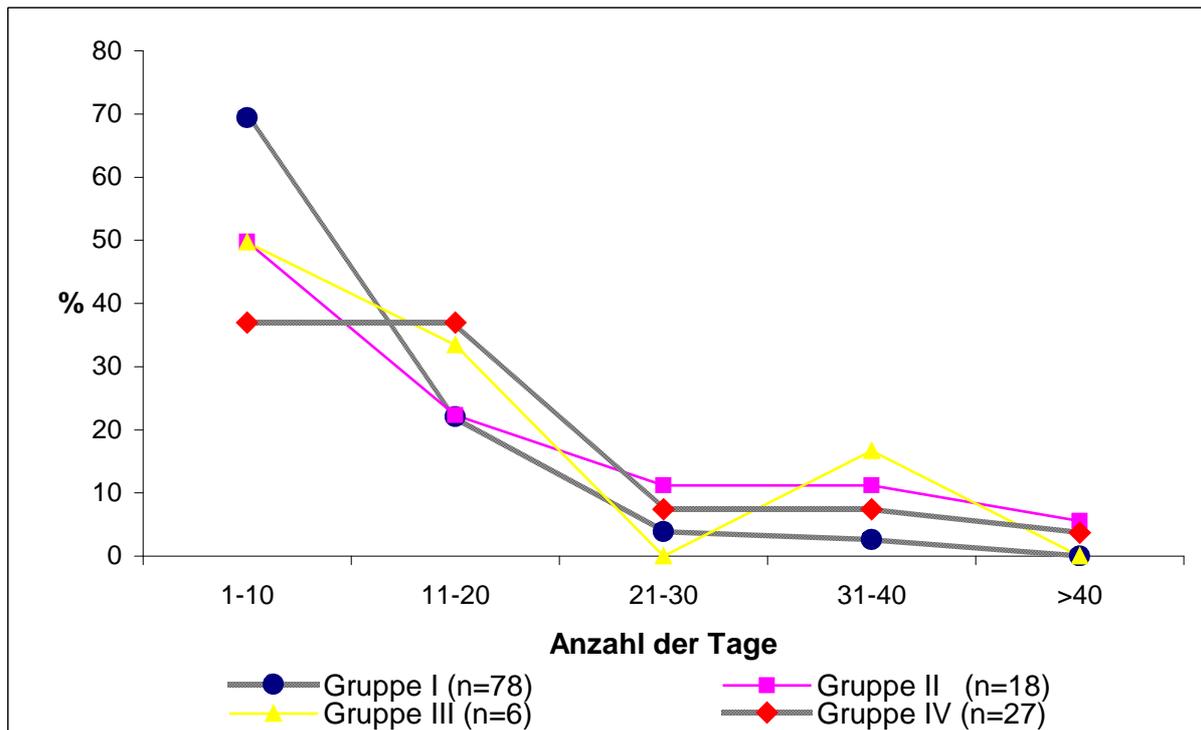


Abbildung 3-20: Verteilung der Liegezeiten. Prozentuale Angaben beziehen sich auf die einzelnen Gruppen.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

3. Ergebnisse

3.5.2 Mortalitätsraten in Abhängigkeit von der Leberfunktion

Von den 129 Patienten sind während ihrer Behandlung 21% (n=27) verstorben. Die Mortalitätsrate in den einzelnen Gruppen ist in Abbildung 3-21 dargestellt.

Gruppe I: Patienten, die keine Leberfunktionsstörung aufwiesen, besaßen im Vergleich zu den anderen Gruppen mit 15% die niedrigste Mortalitätsrate.

Gruppe II und Gruppe III: Die Mortalitätsrate in diesen beiden Gruppen betrug jeweils 17%. Sie unterschied sich nur unwesentlich von derjenigen der Gruppe I.

Gruppe IV: Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion besaßen die höchste Mortalitätsrate mit 41%.

Beim Vergleich der Gruppe I (keine erfassbare Leberschädigung im Verlauf) mit der Gruppe IV (stetige Verschlechterung der Leberfunktion) hinsichtlich der Mortalität stellte man einen signifikanten Unterschied (exakter Fisher-Test: $p=0,013$) fest. Der Vergleich zwischen Gruppe II (Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung) bzw. III (keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung) mit Gruppe IV (stetige Verschlechterung der Leberfunktion) ließ keinen signifikanten Unterschied erkennen.

Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion insbesondere im Vergleich zu Patienten ohne Leberschädigung ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen.

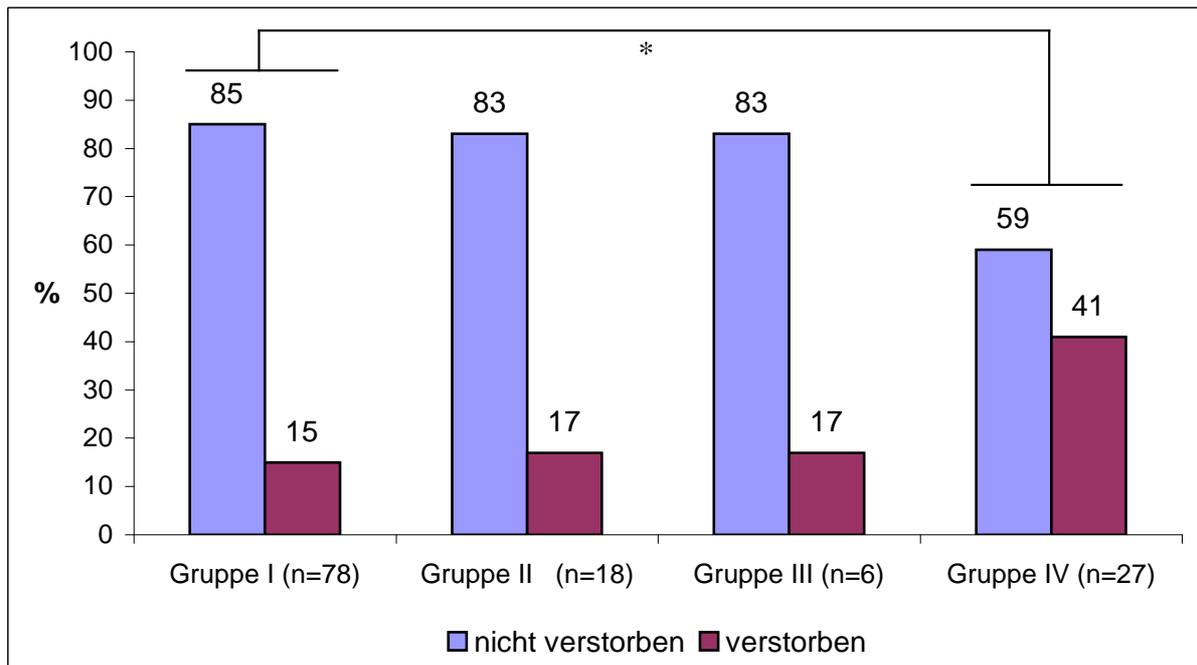


Abbildung 3-21: Vergleich der Mortalitätsraten. Prozentuale Angaben beziehen sich auf die einzelnen Gruppen.

Gruppe I: Keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des Verlaufs

Gruppe II: Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe III: Keine laborchemische Veränderung der bereits bestehenden Leberschädigung

Gruppe IV: Stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter

* - $p < 0,05$ bezogen auf die Merkmalsausprägung hinsichtlich der verglichenen Gruppen

3.6 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Bei der Auswertung der vorliegenden retrospektiven Studie zeigte sich im Hinblick auf den Verlauf der leberspezifischen Surrogatmarker, dass 60% der Patienten keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des gesamten intensivmedizinischen Verlaufs aufwiesen. Bei 23% des Gesamtkollektivs war bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Leberschädigung zu beobachten. Es kam jedoch bei 62% dieser Patienten (14% des Gesamtkollektivs) zu einer Besserung der Leberwerte. Eine stetige Verschlechterung der Leberfunktion entwickelte sich bei 21% der Patienten des Gesamtkollektivs.

Zur Klärung der prognostischen Bedeutung der Leberfunktion bei Intensivpatienten wurde sowohl die Liegezeit als auch die Mortalitätsrate der Patienten beobachtet. Es zeigt sich, dass die Liegezeiten bei Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion ($X=19,9$ Tage) tendenziell länger waren als bei Patienten ohne Leberschädigung ($X=10,8$ Tage) beziehungsweise als bei Patienten mit einer Besserung der Leberfunktion ($X=15,7$ Tage). Das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion war mit einer Mortalitätsrate von 41% insbesondere im Vergleich zu Patienten ohne Leberschädigung (Mortalitätsrate: 15%) deutlich erhöht.

Als Faktoren, die einen Einfluss auf die Leberfunktion haben könnten, wurden - neben patientenspezifischen Parametern wie Alter und Geschlecht - Erkrankungen (primäre und sekundäre Lebererkrankungen) sowie therapeutische Maßnahmen (Bluttransfusionen, parenterale Ernährungsform und Medikamentengabe) beobachtet. Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen hinsichtlich der Leberfunktionsentwicklung während des intensivmedizinischen Aufenthaltes. Insbesondere handelte es sich bei der Gruppe mit einer Verbesserung der Leberwerte vorwiegend um Patientinnen (Gruppe II: 78% weiblich, 22% männlich) und bei der Gruppe mit einer Verschlechterung der Leberwerte vorwiegend um Patienten (Gruppe IV: 67% männlich, 33% weiblich). Bei Betrachtung des Alters im Zusammenhang mit Leberwertveränderungen konnte keine Abhängigkeit erkannt werden. Die prozentuale Verteilung der Risikoerkrankungen in den einzelnen Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied

zwischen den einzelnen Gruppen. So hatten nur 15% der Patienten ohne Verschlechterung der Leberfunktion mehr als eine Risikoerkrankung, während in der Gruppe mit einer kontinuierlichen Verschlechterung der Leberfunktion 34% der Patienten mindestens zwei Risikoerkrankungen aufwiesen. Ein signifikanter Zusammenhang konnte auch zwischen Erythrozytenkonzentratgabe (EK) und Veränderung der Leberfunktion gezeigt werden. So bekamen insbesondere Patienten mit einer stetigen Verschlechterung der Leberwerte im Vergleich zu Patienten der anderen Gruppen prozentual am häufigsten Transfusionen (70% der Patienten mit Verschlechterung der Leberfunktion wurden im Gegensatz zu 41% Patienten ohne Leberschädigung im gesamten Verlauf transfundiert). Sie erhielten pro Patient im Mittel auch die höchste Anzahl an Erythrozytenkonzentraten (Patienten mit Verschlechterung der Leberfunktion: $X=6$ EKs pro Patient versus Patienten ohne Leberschädigung: $X=1,7$ EKs pro Patient). Im Hinblick auf die parenterale Ernährungsform zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich des prozentualen Anteils an Patienten. Bei Patienten, die keine Anzeichen einer Schädigung der Leber aufwiesen, lag der Anteil mit überwiegend parenteraler Ernährung bei 29%. Im Gegensatz dazu wurden fast 74% der Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte während ihrer Behandlung hauptsächlich parenteral ernährt. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen Anzahl an potentiell hepatotoxischen Medikamenten und Verschlechterung der Leberfunktion festgestellt werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe ohne Leberschädigung ($X=4,8$ fakultativ hepatotoxische Medikamente pro Patient) und der Gruppe mit progredienter Leberschädigung ($X=7,4$ fakultativ hepatotoxische Medikamente pro Patient) hinsichtlich der Anzahl an fakultativ hepatotoxischen Medikamenten pro Patient.

Im Hinblick auf eine mögliche Organinteraktion wurde die Veränderung der Leberfunktion der Nierenfunktion gegenübergestellt. Nur 1/3 der Patienten zeigte keine laborchemisch erfassbare Schädigung der Niere während des gesamten Verlaufs. Der größere Anteil an Patienten (58% des Gesamtkollektivs) wies bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation erhöhte Nierenretentionswerte auf. Im Verlauf kam es jedoch bei 51% (29% des Gesamtkollektivs) zu einer Besserung der Nierenfunktion. Bei 29% der Patienten des Gesamtkollektivs war hingegen eine stetige Verschlechterung der Nierenfunktion zu erkennen. In der vorliegenden Studie konnte

3. Ergebnisse

die Tendenz, dass sich Leber- und Nierenfunktion entsprechend verhalten, dargelegt werden. So befand sich im Vergleich zu den anderen Gruppen bei Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte auch der höchste prozentuale Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Denn 41% der Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte zeigten auch eine Funktionseinschränkung des renalen Organsystems. Bei den Patienten mit einer Verbesserung der Leberwerte war bei 77% der Patienten entweder keine Erhöhung oder eine Besserung der Nierenretentionsparameter während der gesamten intensivmedizinischen Behandlung zu beobachten. Eine signifikante Abhängigkeit der Veränderung der Nierenfunktion hinsichtlich der Leberfunktion konnte jedoch nicht festgestellt werden.

4 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Studie wurde im Hinblick auf die Bedeutung der Leberfunktion bei internistischen Intensivpatienten durchgeführt. Insbesondere sollten die prognostische Wertigkeit der Veränderung der Leberfunktion, die ursächlichen Parameter von Leberwertveränderungen und mögliche Organinteraktionen bei Leberschädigungen untersucht werden.

4.1 Verlaufsdaten der Leberfunktion

Die retrospektive Beurteilung des Leberzustandes der Patienten gestaltete sich kompliziert. In der Literatur wird den Leberbiopsien und Parametern wie ICG-Clearance (Indocyaningreen-Clearance) und MEGX (monoethylglycinexylidide Formation zur Messung der Lidocain-Clearance als ein dynamischer Parameter des hepatischen Blutflusses und der hepatischen Funktion) eine hohe Sensitivität in Bezug auf die Leberdysfunktion bei kritisch kranken Patienten [3] zugeschrieben. Diese diagnostischen Verfahren werden auf einer Intensivstation jedoch nicht zur Verlaufskontrolle der Leberfunktion routinemäßig durchgeführt. Aus diesem Grund und um dem Argument, dass die konventionelle Beobachtung der Leberfunktion mittels einer Gruppe von statischen biochemischen Tests (Bilirubin, Plasmaalbuminkonzentration, Leberenzyme und PTT) keine präzise Aussage über die Funktion des Organs in der Situation von schwerkranken Patienten (z.B. mit Multiorganversagen, Sepsis) wiedergäbe [3, 60], Rechnung zu tragen, wurden die laborchemischen Parameter zur Erkennung einer Leberschädigung nach dem von Benichou [27] beschriebenen Konzept (s. Kapitel 2.3.1) ausgewertet. Durch diese komplexe Auswertung wurden die zuvor in Kapitel 2.3.1 beschriebenen Voraussetzungen für die Erfassung des Leberzustandes und dessen Veränderung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation erfüllt:

1. Es wurden klinisch-chemische Parameter ausgewertet.
2. Durch den Gebrauch einer Reihe von Leberfunktionstests verminderte man die falsch negativen und falsch positiven Ergebnisse auf ein Minimum und erreichte eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität [59].

4. Diskussion

3. Durch die Beobachtung der speziellen Kombination von laborchemischen Leberwerten wäre auch eine Erfassung von medikamentös bedingten Leberschädigungen möglich gewesen [27].

Zum besseren Vergleich wurde das Patientenkollektiv in vier Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung bezog sich auf den Aufnahmezustand und die Veränderung der Leber während des Aufenthaltes auf der Intensivstation:

Gruppe I (60%): Patienten, bei denen keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des gesamten Verlaufes festgestellt worden war

Gruppe II (14%): Patienten mit vorbestehender Leberfunktionseinschränkung, bei denen es zu einer stetigen Besserung der Leberwerte kam

Gruppe III (5%): Patienten mit einer gleichbleibend persistierenden Leberwerterhöhung

Gruppe IV (21%): Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Leberfunktion zu beobachten war

Diese Gruppeneinteilung stellte sich am sinnvollsten heraus, da es hierdurch möglich war, die einzelnen Gruppen miteinander zu vergleichen. Gruppe I wurde hierbei als Kontrollgruppe angesehen.

60% der Patienten des Gesamtkollektivs (Gruppe I) wiesen keine Leberschädigung während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation auf. Aufgrund der multiplen pathologischen Veränderungen, die vor allem bei dem multimorbiden Patientengut eine Leberfunktionsstörung hervorrufen können, ist dieser Anteil als relativ hoch anzusehen.

Bei den übrigen 40% der Intensivpatienten zeigte sich eine erfassbare Leberdysfunktion. Bereits bei Aufnahme besaßen mehr als die Hälfte dieser Patienten (23% des Gesamtkollektivs) erhöhte Leberwerte. Bei diesen wurde jedoch in 60% (14% des Gesamtkollektivs) eine Besserung der Leberfunktion im Verlauf festgestellt. Diese Beobachtung zeigte, dass auch eine vorgeschädigte Leber noch ein großes Potential bezüglich der Besserung ihrer Funktion aufweisen kann. Bei dem schwer kranken Patientengut mit vielfältigen Eingriffen und Medikamentenverabreichungen war diese Konstellation zunächst nicht erwartet worden.

21% des Gesamtkollektivs zeigte im Verlauf eine Verschlechterung der Leberparameter (Gruppe IV). Es ist hervorzuheben, dass die prozentuale Verteilung der fortschreitenden Funktionseinschränkung unabhängig vom Ausgangszustand der Leber war. Bei 22% der Patienten ohne eine erfassbare Leberschädigung bei Aufnahme und bei 17% der Patienten mit einer Leberschädigung bei Aufnahme auf die Intensivstation wurde eine Verschlechterung der Leberfunktion beobachtet.

Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass der Ausgangszustand der Leber selber keinen Rückschluss auf die weitere Entwicklung der Leberfunktion im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung zulässt.

4.2 Prognose

Parameter des hepatischen Organsystems finden in den allgemeinen Scoring-Systemen wenig Anwendung, obwohl die Entwicklung eines Ikterus bzw. einer Leberfunktionsstörung bei Intensivpatienten allgemein als schlechtes prognostisches Zeichen gilt [1-4] und eine prognostische Signifikanz von Hyperbilirubinämie und erhöhter Prothrombinzeit auch bei Intensivpatienten mit anderen nicht direkt leberassoziierten Grunderkrankungen bekannt ist [5]. Daher werden spezifische Parameter der Leberfunktion in APACHE II gar nicht und in APACHE III (beinhaltet Albumin- und Bilirubinkonzentration) nur in sehr geringem Umfang berücksichtigt. Dies lässt sich damit erklären, dass das hepatische Versagen generell einen längeren zeitlichen Verlauf zu haben scheint und daher Veränderungen dieser Variablen nicht realistisch in den ersten 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erwartet werden können [134]. Da die Erhebung der Parameter der allgemeinen Scoring-Systeme in den ersten 24 Stunden durchgeführt wird, würde durch die Erfassung der Leberwerte kein weiterer Informationsgewinn erfolgen. Die Bestimmung von leberspezifischen Scores zum Aufnahmezeitpunkt hat daher wenig Aussagekraft bezüglich der Mortalitätswahrscheinlichkeit. Dies wurde auch in einer von Zauner et al. [135] durchgeführten Studie bestätigt. Diese verglich das allgemeine Scoring-System APACHE II mit zwei organbezogenen, die Schwere der Lebererkrankungen klassifizierenden Scoring-Systemen. Man fand heraus, dass APACHE II das akkurateste der drei Scoring-Systeme war, um die Prognose von Patienten mit dekompenzierter Leberfunktion während der ersten 24 Stunden auf einer

4. Diskussion

Intensivstation vorherzusagen. Bei den beiden organbezogenen Scoring-Systemen handelte es sich um die ‚Mayo Risk Score‘ [136], die ursprünglich für Patienten mit primärer biliärer Zirrhose entwickelt wurde. Als relevante Parameter beinhaltet sie das Patientenalter, Gesamtserumbilirubin, Serumalbuminkonzentration, Prothrombinzeit und Schwere der Ödeme. Als weiteres organbezogenes Scoring-System wurde der ‚Composite Clinical and Laboratory Index‘ [137] herangezogen, der ursprünglich für Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose entwickelt wurde und auf dem Konzept basiert, dass die Schwere der Erkrankung proportional zu der Anzahl an abnormalen klinischen und laborchemischen Parametern ist. Auch Singh et al. [5] fanden heraus, dass die CHILD-Pugh-Klassifizierung (Erfassung der Serumalbuminkonzentration, Prothrombinzeit, Bilirubinkonzentration, Aszites, hepatische Enzephalopathie - zur Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose im klinischen Alltag) im Gegensatz zur APACHE II-Score nicht signifikant zwischen Überlebenden und Verstorbenen auf einer Intensivstation zu unterscheiden vermochte. Aggarwal [138] stellte in seiner Studie ebenfalls fest, dass die CHILD-Pugh-Einteilung als Klassifikation der Schwere der Leberzirrhose kein unabhängiger Vorhersageparameter der Mortalität ist. Singh und Zauner [5, 135] erklärten ihre Ergebnisse damit, dass der Mangel der prädiktiven Präzision der leberspezifischen Scores auf die extrahepatische Schwere der Erkrankung zurückzuführen ist, die von diesen Scores nicht erfasst wird. Jedoch wird in diesen Studien lediglich der Status quo der Lebererkrankung zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation berücksichtigt und es werden keine Angaben zu weiteren Veränderungen der Leberfunktion gemacht. Als Ergänzung hierzu fanden Shellman et al. [111] in ihrer Studie heraus, dass eine Verschlechterung des CHILD-Pugh-Stadiums während des Aufenthaltes auf einer Intensivstation mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert war. In dieser Studie wurde also eine grobe Verlaufsbeurteilung der Lebererkrankung während intensivmedizinischer Behandlung mit einer erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht.

Anhand der retrospektiven Dokumentation von einfachen, routinemäßig bestimmbar, im Zusammenhang betrachteten leberspezifischen Parametern erfolgte in unserer Studie ebenfalls eine Verlaufsbeurteilung der Leberfunktion bei Intensivpatienten. Unsere Beobachtungen zeigen, dass die Mortalitätsrate von Patienten mit einer sich (weiter)entwickelnden Einschränkung der Leberfunktion

(Gruppe IV) während des Aufenthaltes auf der Intensivstation bei 41% lag. Sie sind im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Daten – Mortalitätsraten von Intensivpatienten mit Leberzirrhose bzw. chronischer Lebererkrankung 43% [5], 63% [135, 139] bzw. 40%-90% [138] und mit schwerer Leberdysfunktion 54% [111] – als realistisch einzuschätzen. Allerdings ist zu beachten, dass in dieser Studie diejenigen Patienten nicht erfasst wurden, die während der ersten 48 Stunden verstarben. Bezüglich der Mortalitätsrate stellte sich heraus, dass ein signifikanter Unterschied ($p=0,013$) zwischen diesen Patienten (Gruppe IV – Mortalität: 41%) und den Patienten ohne wesentliche Einschränkung der Leberfunktion während des intensivstationären Aufenthaltes (Gruppe I – Mortalität: 15%) bestand. Diese signifikante Diskrepanz zeigt auf, dass bei sequentieller Betrachtung die Dysfunktion des hepatischen Organsystems durchaus mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist. Auch die auffällig niedrigen Mortalitätsraten in Gruppe II (stetige Besserung der Leberfunktion) und Gruppe III (gleichbleibend persistierende Leberwerterhöhung) von jeweils 17% unterstreichen diese Beobachtung. Dass es sich hierbei um keinen signifikanten Unterschied zu Gruppe IV handelt, ist wahrscheinlich auf eine zu geringe Patientenanzahl in diesen beiden Gruppen zurückzuführen.

Auch der Vergleich der Liegezeiten zwischen den verschiedenen Gruppen spiegelt bereits Erwähntes wider. Die weitaus längste durchschnittliche Liegezeit auf der Intensivstation wurde bei den Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion (Gruppe IV; $X=19,9$ Tage) dokumentiert, im Gegensatz zu der Gruppe von Patienten ohne laborchemisch erfassbare Leberschädigung (Gruppe I; $X=10,8$ Tage), der Gruppe von Patienten mit Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung (Gruppe II; $X=15,7$ Tage) und der Gruppe von Patienten ohne laborchemische Veränderung einer bereits bestehenden Leberschädigung (Gruppe III; $X=13,5$ Tage). Dass es sich hierbei nicht um signifikante Unterschiede handelt, liegt am ehesten an der großen Streuung um die Mittelwerte. Diese Tendenz der längeren durchschnittlichen Liegezeiten bei Patienten mit Verschlechterung der Leberfunktion erlangt jedoch bei der Betrachtung der Verteilung der Liegezeiten Signifikanz zwischen den Gruppen I (keine laborchemische erfassbare Leberschädigung) und Gruppe IV (stetige Verschlechterung der laborchemischen Leberparameter), sowie zwischen den Gruppen II (Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung) und Gruppe IV.

4. Diskussion

Diese Beobachtungen der signifikant erhöhten Mortalität und der längeren Liegezeiten bei Intensivpatienten mit Verschlechterungen des Leberzustandes können Folge einer erhöhten Morbidität dieser Patienten sein. Eine mögliche Erklärung hierfür kann eine Funktionsänderung der Leber bei vielen Krankheitsprozessen aufgrund ihrer zentralen Stellung im Organismus (s. Kapitel 4.3.3) sein. Die Beobachtung der Leberfunktionsveränderung mittels der Surrogatmarker kann durch deren einfache und routinemäßige Bestimmung eine Ergänzung bei der Beurteilung des individuellen Patienten darstellen. Dies gilt nicht nur für Patienten mit einer bereits bestehenden Lebererkrankung. Leberwertverschlechterungen sollten daher unter dem Gesichtspunkt der Zunahme der Morbidität des einzelnen Patienten und gegebenenfalls bei der Entwicklung von organbezogenen Scoringsystemen nicht außer Acht gelassen werden. Im Gegensatz hierzu lässt sich die untergeordnete Rolle der Leberfunktion bei den allgemeinen Scores durch die geringe Aussagekraft der statischen Erfassung des Leberzustandes zum Aufnahmezeitpunkt erklären. Sie scheint keinen direkten Rückschluss auf die Entwicklung der Morbidität bzw. korrelierenden Mortalität des einzelnen Patienten zu erlauben. Wie bereits von Vincent et al. [46] postuliert, schließen sich allgemeine und organbezogene Systemansätze – hier die Betrachtung der Leberwertentwicklung – jedoch nicht aus, sondern sollten ergänzend verwendet werden. Letztendlich liegt die Beurteilung des klinischen Bildes jedes einzelnen Patienten jedoch auf der Seite des Arztes, auch wenn anhand vom Scoring-Systemen versucht wird, die Schwere der Erkrankung eines einzelnen Patienten und die damit korrelierende Mortalitätswahrscheinlichkeit zu objektivieren bzw. das Mortalitätsrisiko zu berechnen.

4.3 Faktoren, die einen Einfluss auf den Verlauf der Leberwerte haben könnten

4.3.1 Das Geschlecht als möglicher Einflussfaktor auf die Leberfunktion

Auch wenn kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Patienten ohne Leberschädigung (Gruppe I) und der Gruppe mit Patienten, die eine stetige Verschlechterung der Leberfunktion aufweisen (Gruppe IV), bezüglich des Geschlechts vorlag, schienen vor allem die männlichen Patienten von einer Verschlechterung der Leberwerte betroffen zu sein. Diese Tendenz wird deutlich,

wenn man die Ergebnisse berücksichtigt, dass 67% der Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte männlichen Geschlechts und fast 80% der Patienten mit einer Verbesserung der Leberwerte weiblichen Geschlechts waren. Der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen II und IV ($p < 0,001$) bezüglich des Geschlechts unterstützt diese Beobachtung. Kleinberger et al. [10] kommen zu dem Ergebnis dass eine Erhöhung von Serumbilirubin auf über 3,0 mg/dl bei Patienten ohne eine primäre Lebererkrankung eher bei Männern als bei Frauen zu beobachten war (60% Männer, 40% Frauen). Dieses Ergebnis unterstützt ebenfalls die Beobachtung dieser Studie. Epstein et al. [69] fanden in ihrer Studie heraus, dass ein akutes Leberversagen eher bei Frauen als bei Männern eintrat. Dies ist jedoch kein Widerspruch zu den vorliegenden Ergebnissen, die nicht nur das akute Leberversagen berücksichtigen.

4.3.2 Das Alter als möglicher Einflussfaktor auf die Leberfunktion

Bei dem Patientengut einer Intensivstation handelt es sich überwiegend um ältere Patienten [70-73]. Diese allgemeine Aussage bezüglich des Alters konnte auch durch unsere Studie belegt werden, da 49% der Patienten über 60 Jahre bzw. 35% über 70 Jahre alt waren. In der Literatur wird die Altersverteilung von Intensivpatienten unterschiedlich angegeben. Sie reicht von einem sehr niedrigen Anteil älterer Patienten (24% der Intensivpatienten älter als 65 Jahre, nur 7,8% über 75 Jahre [74]) bis zu einer unseren Beobachtungen sehr ähnlichen Altersverteilung von 50% an über 60-Jährigen [70] bzw. 30-40% an über 70-Jährigen [75].

Bezogen auf die Leberfunktion konnte in unserer Studie weder ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des Alters der einzelnen Gruppen noch der Altersverteilung der einzelnen Gruppen beobachtet werden. Dies lässt vermuten, dass das Alter eher eine untergeordnete Rolle bei der Entwicklung einer Leberschädigung bei Intensivpatienten spielt.

4.3.3 Erkrankungen als mögliche Ursache einer Leberfunktionseinschränkung

Wichtig war zu beachten, dass nicht nur Lebererkrankungen selber (als primäre Erkrankungen bezeichnet), sondern auch sogenannte sekundäre Erkrankungen wie

4. Diskussion

generalisierte Perfusionsstörungen und infektiöse Krankheitsbilder Erhöhungen der Leberwerte nach sich ziehen können.

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten kann durch eine iatrogene Alkalinisierung des Magens, durch einen paralytischen Ileus sowie durch die Gabe eines großen Spektrums an Antibiotika eine Vermehrung der im gastrointestinalen Trakt befindlichen Bakterien hervorgerufen werden. Diese gesteigerte Anzahl an Bakterien und Endotoxinen kann durch Penetration der Darmwand über die Portalvene zur Leber gelangen und hier zu einer Schädigung führen [3, 7, 11-13]. Außerdem können Endotoxine durch Interaktionen mit dem Bilirubintransportmechanismus eine Cholestase induzieren [7]. Des Weiteren geht eine starke Abnahme der Leberdurchblutung, wie sie z.B. bei schweren Schockzuständen, bei kardiorespiratorischem Arrest, oder bei Hypokapnie beobachtet wird, mit zentrilobulären Nekrosen einher, die sich laborchemisch als Anstieg der Transaminasen bei noch normalen oder nur leicht erhöhten Bilirubinwerten manifestiert [4, 7, 8]. Das Ausmaß des Leberzellunterganges wird hierbei nicht von der Ursache des Schocks, sondern von seiner Dauer und Schwere geprägt. Nach Wiederherstellung einer suffizienten Leberdurchblutung kann sich ein hypoxischer Leberschaden wieder zurückbilden [8, 10].

Ein Vergleich mit den wenigen in der Literatur beschriebenen Beziehungen zwischen Erkrankungen und Leberwerterhöhung konnte nicht direkt vorgenommen werden, da sich die Patientenkollektive deutlich voneinander unterschieden. So handelte es sich z. B. bei der Studie von Brooks [76] um chirurgische und bei der Studie von Kleinberger [10] zwar ebenfalls um kritisch kranke internistische aber primär lebergesunde Patienten.

Auffällig war in der vorliegenden Untersuchung, dass bei 77% (n=101) des Gesamtkollektivs keine (41%; n=54) oder nur eine (36%; n=47) Risikoerkrankung, die primär oder sekundär zu Leberwerterhöhungen hätte führen können, in den Akten dokumentiert war. Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Gruppen stellte sich heraus, dass sowohl die Gruppe I (Patienten ohne Leberschädigung) mit 85% als auch die Gruppe II (Patienten mit einer Besserung der Leberfunktion) mit 84% einen sehr hohen Anteil an Patienten aufwiesen, die keine oder nur eine Risikoerkrankungen hatten. Der Anteil der Patienten, die keine Risikoerkrankung besaßen, war in Gruppe I

(Patienten ohne Leberschädigung) mit 58% im Gegensatz zu 17% bezogen auf Gruppe II (Besserung einer bestehenden Leberschädigung) deutlich höher. Dies wird ebenfalls durch den signifikanten Unterschied bei Betrachtung der Verteilung der Risikoerkrankungen dieser beiden Gruppen bestätigt. Im Gegensatz zu den Gruppen I und II betrug der Anteil an Patienten, die höchstens eine Risikoerkrankung aufwiesen, in der Gruppe mit einer kontinuierlichen Verschlechterung der Leberparameter (Gruppe IV) nur 66% (22% keine Risikoerkrankung, 44% eine Risikoerkrankung). Aufgrund dieser Beobachtungen und der signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Anzahl an Risikoerkrankungen ($p=0,0014$, $p=0,0028$ respektive $p<0,001$) lässt sich ein Zusammenhang zwischen erhöhter Anzahl an Risikoerkrankungen und Leberwerterhöhungen im Verlauf des intensivmedizinischen Aufenthaltes vermuten. Zur Bestätigung dieser Tendenz wäre jedoch eine differenziertere Dokumentation mit ausführlicherer Beschreibung des Ausmaßes der Erkrankungen, des Schocks bzw. der Infektion nötig gewesen. Dies konnte jedoch im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung nicht erreicht werden.

4.3.4 Auswirkungen von Bluttransfusionen auf Leberwertveränderungen

Der Anteil an Patienten einer Intensivstation, die Erythrozytenkonzentrate (EK) benötigen, wird in der Literatur mit 37% [77] bis 53% [78] angegeben. Auf der beobachteten Intensivstation wurden 54% der Patienten Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Dieser relativ hohe Anteil an transfusionsbedürftigen Patienten ist Ausdruck des spezifischen Patientenkollektivs eines Krankenhauses der Maximalversorgung, wie es das Klinikum der RWTH-Aachen darstellt.

Bei den Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte (Gruppe IV) ist der Anteil der Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhalten haben (70%) sowie auch die durchschnittliche Erythrozytenkonzentrat-Gabe ($X = 6$ EKs/Patient) im Vergleich zu den anderen Gruppen am höchsten. Die durchschnittliche Erythrozytenkonzentratanzahl dieser Gruppe weist einen signifikanten Unterschied ($p=0,0042$ bzw. $p=0,0024$) zu den Ergebnissen der Gruppe I (keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung im Verlauf) und der Gruppe II (Besserung einer bereits bestehenden Leberschädigung) auf.

4. Diskussion

Die mit Bluttransfusionen einhergehende Erhöhung der Leberwerte, vor allem der Bilirubinwerte, kann zum einen durch transfusionsbedingte Reaktionen wie z.B. Hämolyse hervorgerufen werden. Zum anderen besteht aber auch ein Zusammenhang zu der Ursache der Transfusionsbedürftigkeit, z.B. bei der Resorption einer transfusionspflichtigen Hämatomentwicklung. Da nach Transfusionen vor allem eine Erhöhung des konjugierten Bilirubins besteht [7], scheint die Kapazität der Bilirubinaufnahme und -konjugation der Hepatozyten weiterhin gewährleistet zu sein. Massive Transfusionen erhöhen das Bilirubinangebot an die Leberzelle, verstärken jedoch erst bei bereits gestörter Bilirubinsekretion den Bilirubinanstieg im Serum. Sie werden daher nicht als alleiniger Auslöser einer Leberfunktionsstörung angesehen [4, 7]. Ledgerwood et al. [22] beschrieben, dass es selbst bei massiv auftransfundierten Patienten nur in seltenen Fällen zu einer Erhöhung des Gesamtbilirubins von mehr als 4mg/dl kam, wenn keine schweren Krankheitszuständen wie z.B. Sepsis bestanden.

Transfusionen selber tragen daher sicherlich zu einer Verschlechterung der Bilirubinwerte bei, sind aber nach den Ausführungen von Hawker, Ziegenfuss und Ledgerwood et al. [4, 7, 22] nicht der ursächliche Faktor einer Leberfunktionsveränderung. Eher scheint nach ihrem Dafürhalten die Schwere der Erkrankung einen Einfluss auf die Assoziation der Leberwertveränderungen und Transfusionsmenge zu haben.

Die Verschlechterung der Leberwerte bei den Patienten der Gruppe IV ist daher eher nicht auf die hohe durchschnittliche Erythrozytenkonzentratgabe zurückzuführen. Die hohe Erythrozytenkonzentratanzahl und -gabe dieser Gruppe beruht wahrscheinlich vielmehr auf der Schwere der Grunderkrankungen mit höherem Transfusionsbedarf. Diese Hypothese wurde von Vincent et al. [77] in einer prospektiven Studie bestätigt. Sie fanden heraus, dass eine signifikante Assoziation zwischen der Schwere der Erkrankung und der Transfusionsrate bestand. Die Verschlechterung der Leberfunktion in Zusammenhang mit einer erhöhten Transfusionsrate spiegelt in der vorliegenden Untersuchung somit in erster Linie die Schwere der auslösenden Erkrankung wider (wie z.B. Hämatomentwicklung, Blutungsschock). Diese kann wiederum ursächlich für die Leberfunktionsstörung anzusehen sein.

4.3.5 Einfluss von parenteraler Ernährung auf Leberwertveränderungen

In verschiedenen Publikationen [4, 17] wurde beschrieben, dass die exzessive Zufuhr von Kohlenhydraten, wie in vielen Lösungen der totalen parenteralen Ernährung (TPN) vorhanden, eine verstärkte Lipogenese hervorruft, die zu einer Leberverfettungen und hieraus resultierenden Leberfunktionsstörung mit Enzym- und Bilirubinanstieg führt. Mok [21] fand in seiner Studie heraus, dass es unter parenteraler Therapie bei Patienten mit bereits geschädigter Leberfunktion vor Gabe von parenteraler Nahrung zu einer weiteren Verschlechterung kam, während die Leberwerte bei den meisten Patienten mit normaler Leberfunktion vor Gabe von parenteraler Nahrung nicht anstiegen. Parenterale Ernährung selbst scheint daher primär nicht zu einer hepatischen Dysfunktionen zu führen [21]. Als Ursachen der hepatischen Funktionseinschränkung unter parenteraler Ernährung werden eher gastrointestinale Erkrankungen, Nahrungskarenz, Infektionen, Adipositas, Fettsäuredefizit, Proteindefizit, Diabetes mellitus und Alkoholismus vermutet [19-21]. Als hauptsächlich ätiologischer Faktor wird hierbei das Fehlen der enteralen Nahrungsaufnahme angesehen [18]. Aufgrund der hierdurch verminderten Stimulation des Gastrointestinaltraktes kommt es zu einer Einschränkung der Hormonsekretion, die indirekt zu einer Atrophie der Enterozyten führt [79-81]. Dies kann eine intestinale Überwucherung mit Bakterien [82] und eine erhöhte bakterielle Translokation aus dem Darm [83, 84] zur Folge haben. Diese unerwünschten Veränderungen gefährden das Immunsystem, insbesondere das reticuloendotheliale System des Patienten, so dass eine erhöhte Inzidenz der im gastrointestinalen Bereich entstehenden Infektionen resultiert [85-87]. Diese darmassoziierten Infektionen mit Endotoxinämie des portalen Systems haben eine signifikante Assoziation zu hepatischen Schädigungen [12, 85, 86, 88, 89]. Es wird suggeriert, dass die Elimination von darmassoziierten Bakterien und Endotoxinen eine Präventivmaßnahme bei der Verminderung von hepatischen Dysfunktionen der Patienten mit ausschließlich parenteraler Ernährung darstellt [21]. Das Outcome, welches sich in einer erhöhten Morbidität und Mortalität widerspiegelt, ist für überwiegend parenteral ernährte Patienten mit abnormaler Leberfunktion schlechter als für überwiegend parenteral ernährte Patienten mit normaler Leberfunktion. Da die Morbidität, Mortalität und das Organversagen bei Patienten mit abnormen

4. Diskussion

Bilirubinwerten erhöht ist, sollte besonders dieser Subgruppe während einer parenteralen Behandlung Beachtung geschenkt werden. Eine aggressive Behandlung von Infektionen und eine frühe Wiederherstellung der enteralen Ernährung sollte angestrebt werden, um die mit parenteraler Ernährung assoziierte hepatische Dysfunktion zu reduzieren [21].

In der vorliegenden retrospektiven Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Patienten ohne erhöhte Leberwerte (Gruppe I) sowohl zu der Patientengruppe mit einer Verschlechterung (Gruppe IV, $p < 0,001$) als auch zu der Patientengruppe mit einer Verbesserung (Gruppe II, $p = 0,015$) der Leberfunktion hinsichtlich einer überwiegenden Verabreichung parenteraler Nahrung. Dass ebenfalls die Patienten mit einer Besserung der Leberfunktion (Gruppe II) einen signifikanten Unterschied zu der Referenzgruppe (Gruppe I) hinsichtlich der Gabe von parenteraler Ernährung zeigte, war zunächst nicht vermutet worden. Jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass auch die Patienten dieser Gruppe II eine Einschränkung der Leberfunktion während der intensivmedizinischen Behandlung hatten. Aufgrund der signifikanten Ergebnisse und der Tatsache, dass Patienten beider Gruppen Leberfunktionsstörungen während des intensivmedizinischen Aufenthaltes aufwiesen, lässt sich eine Verbindung zwischen einer über einen längeren Zeitraum verabreichten parenteralen Ernährung und Leberfunktionseinschränkungen während der Behandlung vermuten. Hieraus kann jedoch keine Schlussfolgerung über die weitere Entwicklung der Leberfunktion unter parenteraler Ernährung gezogen werden, da eine präzise Dokumentation des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Verabreichung parenteraler Ernährung und Veränderung der Leberwerte nicht möglich war. Dies müsste anhand einer prospektiven Studie erfasst und ausgewertet werden.

Des Weiteren fiel der hohe Anteil von fast 75% der Patienten mit einer Leberwertverschlechterung (Gruppe IV) auf, die überwiegend eine parenterale Ernährungsform erhielten. Dies könnte zum einen auf den bereits beschriebenen pathophysiologischen Prozessen bei überwiegend parenteraler Ernährung beruhen. Zum anderen kann aber auch eine Verschlechterung der Leberwerte eine multimorbide Patientengruppe charakterisieren, die einer überwiegend parenteralen Ernährungsform bedarf.

4.3.6 Einfluss von Medikamenten auf Leberwertveränderungen

„Schädliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln sind jede gesundheitsschädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die bei einer Dosierung auftritt, wie sie normalerweise zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie einer Erkrankung oder zur Modifikation der psychologischen Funktion verwendet wird. Schäden durch Überdosierung von Arzneimitteln oder durch nichtmedikamentöse Toxine entsprechen nicht dieser Definition“ (Definition der WHO [90]).

Aufgrund der Ausstattung mit spezifischen Rezeptoren, Transportsystemen und Enzymen der Biotransformation ist die Leber in besonderem Maße für die Aufnahme, den Umsatz und die Ausscheidung von Medikamenten verantwortlich [65]. Viele der Medikamente sind lipophil und benötigen eine Konversion in wasserlösliche Metabolite, um über den Urin oder die Galle ausgeschieden zu werden [23]. Die Umwandlung dieser Substanzen erfolgt mit Hilfe von mikrosomalen Enzymen im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle in zwei Schritten: Phase-I-Reaktion, welche Cytochrom P450-abhängig abläuft, ist primär oxidativ und liefert einen aktiven Metaboliten, welcher für die hepatische Leberschädigung verantwortlich sein kann [91]. Viele der Medikamente werden in instabile, reaktive und potentiell toxische Metabolite umgewandelt [91]. Die meisten reaktiven Metaboliten sind so instabil, dass sie in situ in dem Organ, wo sie entstanden sind, reagieren und eine Schädigung auslösen können [23]. Anschließend wird durch Konjugation bzw. Kopplung an andere Substanzen wie Glucuronsäure, Sulfat, Aminosäuren, Acetat oder Methylgruppen die Wasserlöslichkeit erhöht (Phase-II-Reaktion) [65]. Daher kann die Phase I-Reaktion als Toxifikation oder Aktivierung und die Phase II-Reaktion als Detoxifikation oder Inaktivierung angesehen werden. Eine zentrale Stellung am mikrosomalen Abbau von Fremdstoffen nimmt das Cytochrom-P450-System ein. Dies ist ein mischfunktionelles Enzymsystem, das aus vielen Isoenzymen besteht. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass es eine große interindividuelle Variabilität in der hepatischen Expression von Cytochromgenen gibt. Diese unterschiedliche Expression kann zu deutlichen Unterschieden bei der Verstoffwechslung von Substraten führen, die sowohl den Abbauweg als auch die Abbaurate betreffen kann

4. Diskussion

[65]. Man unterscheidet zwei Hauptgruppen von Schädigungsmechanismen durch Medikamente [23, 65, 91]:

1. Die ‚vorhersehbare‘, direkte oder intrinsische hepatotoxische Wirkung.

Diese Reaktionen werden bei allen Individuen beobachtet, die der Substanz ausgesetzt sind. Das Ausmaß der Schädigung ist dosisabhängig. Die morphologischen Leberveränderungen sind relativ charakteristisch, im Tierexperiment reproduzierbar und die Latenzzeit zwischen Aufnahme der Substanz und Auftreten der Leberschädigung ist meist kurz (Beispiele: Azetylsalicylsäure, Arsenverbindungen, Asparaginase, Chloroform, Isoniazid, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Paracetamol, Pyrolizidine, Tetrazykline, Trichloräthylen).

2. Die ‚nicht vorhersehbare‘, indirekte oder idiosynkratisch hepatotoxische Wirkung.

Diese Reaktion betrifft die meisten Medikamente. Sie wirken nur bei einem kleinen Teil der exponierten Personen leberschädigend, ihre Wirkung ist dosisunabhängig. Tierexperimentell lässt sich die hepatotoxische Wirkung nicht reproduzieren und die Latenzzeit von der Medikamenteneinnahme bis zum Auftreten der Leberschädigung beträgt Tage bis Wochen. Eine Reexposition führt meist unmittelbar zum Rezidiv.

Man unterscheidet zwischen a) *metabolischer Idiosynkrasie* und b) *immun-allergischer Idiosynkrasie*. Letztere These der Idiosynkrasie wird durch die Beobachtung gestützt, dass einige Medikamente in reaktive Metabolite umgewandelt werden und zu einem Typ Hepatitis führen, dessen klinisches und laborchemisches Erscheinungsbild mit einem immun-allergischen Mechanismus übereinstimmen [92].

Der toxische Effekt hängt vor allem von dem Zwischenspiel zwischen intrinsischer Toxizität des Metaboliten und Vulnerabilität des Wirtes ab [91]. Die große Diversifikation an Medikamenten und die Mannigfaltigkeit, wie diese in der Leber metabolisiert werden, lässt den Verdacht aufkommen, dass noch zahlreiche andere Mechanismen hepatozellulärer Schädigung existieren [23]. Der toxische Effekt der Medikamente kann durch deren Akkumulation weiter verstärkt werden. Diese resultiert zum einen aus der Toxizität der Medikamente und ihrer Metabolite selber.

Zum anderen kommt es bei kritisch kranken Patienten regelmäßig zu biochemischen, metabolischen und hämodynamischen Veränderungen, die signifikant die Absorption, Distribution, den Metabolismus und die Extraktion von Medikamenten beeinflussen können [93]. Des Weiteren werden Medikamente bei Intensivpatienten hauptsächlich intravenös verabreicht, wodurch es initial zu hohen toxischen Konzentrationen kommen kann [94]. Die medikamenten-induzierten Leberschäden können nahezu alle anderen Leberschädigungen imitieren [64, 95]. So kann die arzneimittelbedingte wie eine Hepatitis verlaufende Leberschädigung klinisch nicht vom Verlauf einer Virushepatitis unterschieden werden. Sie kann jedoch um vieles schwerer verlaufen und in einem hohen Prozentsatz (bis zu 30%) letal enden [65]. Bestimmte Medikamente führen zu zytotoxischen (hepatozellulären) Schäden – charakterisiert durch eine offensichtliche Schädigung an den Hepatozyten. Andere Medikamente wiederum induzieren cholestatische Schäden, welche sich in Form eines Ikterus durch die Behinderung des Galleflusses mit relativ geringem parenchymatösen Schaden manifestieren. Es gibt auch Medikamente, die zu einem gemischten Schädigungstyp mit gleichzeitigen Zeichen der zytotoxischen und cholestatischen Schädigungsmuster neigen [91]. Morphologisch kann sich der hepatotoxische Schaden widerspiegeln in

- Läsionen der Hepatozyten (z.B. Entstehung von Milchglashepatozyten, Ballonierung von Hepatozyten, Apoptosis, Lipofuszinose, Leberzellverfettung, Phospholipidose, Mallory Bodies, Cholestase, hepatozelluläre Nekrose, hepatozelluläre Tumore),
- Läsionen der Kupffer-Zellen (Einschluss von Fremdmaterialien, Entstehung von Granulomen), Läsionen der Sinusoide und sinusoidalen endothelialen Zellen (sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Angiosarcom),
- Läsionen der perisinusoidalen Zellen (Ito-Zell-Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose) und des Disse Raums,
- Läsionen des Gallengangepithels und des Epithels der Blutgefäße (hepatische Venen: Budd-Chiari-Syndrom, veno-okklusive Erkrankung; Pfortader: Thrombose, Phlebosklerose, noduläre regenerative Hyperplasie, fokale noduläre Hyperplasie; hepatische Arterie: Hypersensitivitätsangiitis) [23].

Des Weiteren kann mittels der Erfassung der Laborparameter zwischen einem hepatozellulärem und cholestatischem Schädigungsmuster und zwischen einer ,akuten

4. Diskussion

Leberschädigung' (der Anstieg der biochemischen Parameter währt weniger als 3 Monate) und einer ‚chronischen Leberschädigung' (der Anstieg der biochemischen Parameter hält länger als 3 Monate an) unterschieden werden.

Um die Akkurarität zu steigern, sollten folgende Informationen des Patienten dokumentiert werden: Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und bestehende Erkrankungen. Wichtige Risikofaktoren, die zu einer arzneimittelinduzierte Leberschädigungen beitragen können, sind der Gebrauch von einem oder mehreren anderen Arzneimitteln zur gleichen Zeit, die Einnahme von Alkohol und eine bestehende Schwangerschaft. Eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung kann als Ursache einer Leberwerterhöhung nicht erfasst werden, wenn eine Alkohol-induzierte Schädigung (suspekt bei GOT/GPT-Quotient ≥ 2) vorliegt, HBV-, HAV-, HCV-, CMV- oder EBV-Infektionen nachgewiesen worden sind, eine Choledocholithiasis und/oder Gallenwegsabnormalitäten mittels Ultraschall erfasst worden sind und bei Episoden von akuter Hypotension [27].

Bei Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung sollte im klinischen Alltag die Erfassung mittels eines standardisierten Erfassungsbogens [26] erfolgen, um eine Objektivität und Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. In dieser retrospektiven Studie war diese präzise Erfassung aufgrund der Vielzahl der verabreichten Medikamente und der schweren Erkrankungen nicht durchführbar, so dass man sich auf die biochemischen Marker der Leber beschränkte. Durch die Zuhilfenahme der Kriterien des Konsensusmeetings [27] zur Auswertung der biochemischen Leberparameter sollte auch eine medikamentös bedingte Schädigung der Leber nicht übersehen werden. Es wurde nicht das Ziel verfolgt, den Beweis einer medikamentös induzierten Schädigung zu erbringen. Diese Studie sollte den Versuch darstellen, einen Zusammenhang zwischen Medikamentengabe und Leberwertveränderungen aufzuzeigen.

In der Literatur wird die Anzahl der potentiell hepatotoxischen Medikamente mit 500-1000 [23, 63, 64] angegeben. Dies verdeutlicht, dass eine große Anzahl an Medikamenten mögliche hepatotoxische Wirkungen aufweist. In der vorliegenden Untersuchung betrug der Anteil dieser Medikamente 47,5% (n=133) an der Gesamtanzahl der verabreichten Medikamente und ist - betrachtet man diese Zahl vor

dem Hintergrund des multimorbiden Patientenkollektivs - als durchaus realistisch einzuschätzen.

In den Studien von White [96] - Antibiotika waren mit 16,2% am häufigsten mit allgemeinen Nebenwirkungen assoziiert - und Werth [97] – Antibiotika waren mit 28% am häufigsten, gefolgt von Antimalariamitteln (10%), Herz-/Kreislaufmittel (10%), Psychopharmaka (9%), Lipidsenkern (8%), Analgetika (8%) an hepatotoxischen Wirkungen beteiligt - wurden keine Aussagen getroffen, wie häufig Antibiotika in Relation zu anderen Medikamenten verabreicht worden sind. Die Ergebnisse der beiden Studien lassen zunächst einmal vermuten, dass Antibiotika das nebenwirkungsreichste Spektrum, sowie das größte hepatotoxische Potential unter den Medikamenten besitzen. Die Ergebnisse unserer Studie zeigten jedoch auf, dass Antibiotika mit 44% bezogen auf die Applikationen an fakultativ hepatotoxischen Medikamenten, bzw. 20% bezogen auf die Applikationen an der gesamten Anzahl der Medikamente den größten Anteil an verabreichten Medikamenten darstellten. Die hohe Prävalenz von hepatotoxischen Nebenwirkungen der Antibiotika, wie von Werth [97] beschrieben, kann also ebenfalls auf die hohe Applikationsrate zurückzuführen sein, wie sie sicherlich nicht nur auf Intensivstationen sondern auch im klinischen Alltag praktiziert wird.

Eine wichtige Ursache für Nebenwirkungen ist der multiple Medikamentengebrauch. Es wurde geschätzt, dass im klinischen Alltag allgemeine Nebenwirkungen bei 4% der Patienten auftreten, die bis 5 Medikamente, bei 10% der Patienten die 6-10 Medikamente, bei 28% der Patienten die 11-15 Medikamente und bei 54 % der Patienten, die mehr als 15 Medikamente einnahmen [98]. Insbesondere bei Intensivpatienten soll nach den Ausführungen von Jellet [94] und Romac [99] eine Kombination der medikamentösen Therapie die Wahrscheinlichkeit von Medikamenteninteraktionen und -nebenwirkungen erhöhen. In unserer Studie lag die durchschnittliche Anzahl bei 11,9 (Spanne 0 bis 57) Medikamenten respektiv 5,5 (Spanne 0 bis 21) fakultativ hepatotoxischen Medikamenten pro Patient. Nach Schätzung von Lamy [98] ist also mit hoher Wahrscheinlichkeit mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. Eine erhöhte Medikamentenanzahl kann einerseits zur Addition der hepatotoxischen Wirkungen der Arzneimittel führen, andererseits

4. Diskussion

bestehen Arzneimittelinteraktionen, die die Akkumulation von Metaboliten und damit Verstärkungen der Leberschädigungen hervorrufen können.

Verschlechterungen der Leberfunktion wurden für die Patienten der Gruppe IV eindeutig dokumentiert. Bereits die Betrachtung der Gesamtanzahl an Medikamenten bezüglich der einzelnen Gruppen lässt erkennen, dass den Patienten dieser Gruppe IV ($X = 14,8$) durchschnittlich eine höhere Anzahl an Medikamenten verabreicht wurde als den Patienten ohne erhöhte Leberwerte (Gruppe I; $X = 10,6$). Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Gruppen bezüglich der potentiell hepatotoxischen Medikamente erlangte dieser Unterschied Signifikanz ($p=0,0051$). Oben aufgeführte Erläuterungen und das signifikante Ergebnis bei alleiniger Betrachtung der potentiell hepatotoxischen Medikamente sind Hinweise darauf, dass die hepatotoxischen Eigenschaften der Medikamente nicht außer Acht gelassen werden dürfen, besonders bei Verabreichung einer höheren Anzahl an Medikamenten. Hiermit ist keine Ursachen-Wirkungs-Beziehung bewiesen. Jedoch scheint bei Patienten der Gruppe IV die Leberwerterhöhung entweder aufgrund der Schwere der Erkrankungen, die einen höheren Medikamentenbedarf zur Folge haben können, oder aber aufgrund der multiplen Gabe von potentiell hepatotoxischen Medikamenten ausgelöst worden zu sein.

Folgende Ausführungen sollen einen kurzen Überblick über das Vorkommen von arzneimittelbedingten (hepatotoxische) Nebenwirkungen und die Auswirkungen der hepatotoxischen Reaktionen geben: Im klinischen Alltag wird die Inzidenz von allgemeinen Nebenwirkungen mit 5-19% [100-102] bzw. 6,7% [103] und Krankenhauseinweisungen aufgrund von allgemeinen Nebenwirkungen mit 12% bis 15% [98] angegeben. Davon betreffen 2% bis 6% [97, 101, 104-106] die Leber (0,12% aller Nebenwirkungen). Sie sollen im klinischen Alltag für 2% bis 5% [63, 64, 91, 107] bzw. bis 20% [108] der ikterischen Krankenhauseinweisungen verantwortlich sein. Zu bemerken ist, dass die Häufigkeitsangaben von (hepatotoxischen) Nebenwirkungen nur mit Vorsicht betrachtet werden dürfen, da deren Berechnungen aufgrund von Daten aus spontanen Meldesystemen erfolgt. Gemeldet oder publiziert werden vor allem schwere oder noch wenig bekannte Nebenwirkungen [97]. Die Dunkelziffer der (hepatotoxischen) Nebenwirkungen von Medikamenten ist sicherlich

um ein Vielfaches höher. Auf einer Intensivstation dürfte die Inzidenz der Leberschädigungen, die durch Medikamente verursacht worden sind, aufgrund der multiplen Medikamentengabe noch höher liegen. Die Prävalenz der leichten hepatischen Dysfunktion (GOT weniger als das zweifache des Referenzbereiches) wird mit 10% oder höher [63] bzw. 5% bis 50% [91, 109] für die meisten Medikamente angegeben. Die meisten geringen Abnormalitäten schreiten nicht weiter fort oder normalisieren sich sogar unter weiterer Einnahme des Medikaments. Trotzdem sollten zur Prävention einer schweren Leberschädigung bei Medikamenten mit bekanntem hepatischen Potential die Serumenzymlevel beobachtet werden, da das Spektrum der medikamenten-induzierten Leberschädigungen von asymptomatischen reversiblen Veränderungen (leichter Transaminasenanstieg) bis zum fulminant fatalen Leberversagen rangieren kann [63]. Die Beziehung zwischen subklinischen Abnormalitäten und einer offenkundigen Leberschädigung ist jedoch noch unklar [91]. Das fulminante Leberversagen soll in 10% bis 15% [63], 15% bis 25% [64, 109] bzw. >30% [108] der Fälle auf einer arzneimittelinduzierten Nebenwirkung beruhen. Die Angaben über die Letalität bei schweren akuten arzneimittel-induzierten Leberschäden schwankt zwischen 10% [64, 91, 110] und 50% [64].

4.4 Verlaufsdaten der Nierenfunktion

Die Beobachtung des Verlaufs der Nierenwerte sollte dazu dienen, eine mögliche Auswirkung von Leberschädigungen auf andere Organsysteme zu erfassen. Die Niere wurde als Referenzorgan herangezogen, da laborchemische Marker der Nierenfunktion in Form von Kreatinin, Harnstoff und Kreatinin-Clearance routinemäßig erfasst werden können. Mechanismen der hepatorenenalen Kommunikation und Interaktion sind bereits unter physiologischen Bedingungen zu erwarten [30] und renales Versagen ist häufig bei progressivem Leberversagen erkennbar [5]. Kreatinin schien in dieser retrospektiven Studie zunächst der geeignete laborchemische Parameter zur Verlaufsbeurteilung der Nierenfunktion zu sein, da die Kreatininkonzentration im Serum ein brauchbarer Indikator zur Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist. Aufgrund der hyperbolen Funktion zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Kreatininclearance im Serum steigt die Kreatininkonzentration im Serum erst bei einer um mehr als 50% verminderten glomerulären Filtrationsrate an. Bei

4. Diskussion

eingeschränkter Nierenfunktion besteht keine direkte inverse Beziehung zwischen der glomerulären Filtrationsrate und dem Serumkreatinin. Das ist bedingt durch die verstärkte tubuläre Sekretion von Kreatinin, besonders bei einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate auf 80-40 ml/min/1,73m². Als Folge zeigt das Kreatinin im Serum meist noch keinen den Referenzbereich überschreitenden Anstieg, und die Kreatinin-Clearance indiziert eine falsch hohe glomeruläre Filtrationsrate [61]. Des Weiteren ist bei Intensivpatienten häufig die Muskelmasse vermindert und somit auch die Kreatininbildung. Als Folge ist trotz glomerulärer Filtrationsraten-Einschränkung das Serumkreatinin niedrig normal, und die Kreatinin-Ausscheidung im Harn ist vermindert. Erst bei starker Reduktion der glomerulären Filtrationsrate übersteigt die Kreatininkonzentration im Serum den oberen Wert des Referenzbereichs [61]. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass ein Anstieg des Kreatinins über den Referenzbereich hinaus auf jeden Fall eine manifeste Nierenschädigung mit starker Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate bedeutet.

Die bisher publizierten Studien, die sich mit renalen Funktionseinschränkungen bei Intensivpatienten befassen, beschränkten sich hauptsächlich auf die Beobachtung der Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ANV). Das akute Nierenversagen wird im allgemeinen als eine akute, prinzipiell reversible Abnahme der glomerulären Filtrationsrate der Nieren mit Störung des Säure-Basen- / Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, sowie der Akkumulation von Stoffwechselprodukten beschrieben. Die Messung der Harn- und Blutosmolarität, sowie ein Kreatinin-Anstieg von >2 mg/dl (> 170 µmol/l) und ein Harnstoff-Anstieg von über >50 mg/dl (8,5 mmol/l) lässt auch bei ausreichenden Harnmengen ein akutes Nierenversagen vermuten. Es gibt jedoch keine einheitliche biochemische Definition und Klassifikation des akuten Nierenversagens. In der Literatur werden mehr als 35 separate Definitionen des akuten Nierenversagens beschrieben [66]. Die Häufigkeit des akuten Nierenversagens bei Patienten einer Intensivstation wird in der Literatur mit bis zu 30% angegeben [67, 68]. Diese Angabe kann nur als Anhaltswert für die Ergebnisse unserer Studie dienen, weil eine Auswertung nicht speziell hinsichtlich eines akuten Nierenversagens stattfand. Da die Patienten der Gruppe N-IV (Verschlechterung der Nierenfunktion) die oben aufgeführten Parameter eines akuten Nierenversagens weitgehend erfüllen,

können sie am ehesten mit dem in der Literatur beschriebenen Patientengut mit akutem Nierenversagen verglichen werden. Unser Ergebnis der Patienten mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion (Gruppe IV) entspricht mit 29% des Gesamtkollektivs diesem Anhaltswert der Literatur.

67% (n=91) der Patienten wiesen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation eine Erhöhung der Retentionsparameter auf, wobei fast 60% (n=75) dieser Patienten bereits bei Aufnahme eine erhöhte Serumkreatininkonzentration zeigten. Zu beachten ist, dass eine Besserung einer bereits bestehenden Nierenschädigung (Gruppe N-II) nicht unbedingt eine Besserung der Nierenfunktion widerspiegelt, da blutreinigende Verfahren bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden und es daher zu einer falschen Interpretation von niedrigen Kreatininwerten kommen kann.

4.5 Organinteraktionen bei Leberschädigungen

Renales Versagen ist häufig bei progressiven Lebererkrankungen erkennbar. So dokumentierten Singh et al. [5] ein hohes Vorkommen renaler Dysfunktion bei 76% von Intensivpatienten im Zirrhosestadium. Die wichtigsten Differentialdiagnosen eines akuten Nierenversagens bei Patienten mit Lebererkrankungen (s. Tabelle 4-1) sind prärenales Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, Medikamentenschädigung und das Hepatorenale Syndrom (HRS) [111].

	Prärenales Nierenversagen	HRS	Akute Tubulusnekrose
Na-Konzentration im Urin (mmol/l)	<10	<10	>30
Kreatinin _U /Kreatinin _P	>30:1	>30:1	<20:1
Urinomolarität (mosmol/l)	>100	>100	Der Plasmaosmolarität ähnlich
Diuresesteigerung nach Plasmaexpansion	Ja	Nein	Nein
Urinsediment	Normal	Normal	Proteinurie, Zellbestandteile

Tabelle 4-1: Differentialdiagnosen des akuten Nierenversagens bei Patienten mit Lebererkrankungen. HRS – hepatorenales Syndrom. Tabelle modifiziert nach Häussinger und Epstein [30, 112].

Eine Differenzierung hinsichtlich der Ursachen von Nierenfunktionseinschränkungen bei Patienten mit Lebererkrankungen sollte auf jeden Fall vorgenommen werden. Auch wenn das Vorkommen eines prärenalen Nierenversagens die Häufigkeit eines Hepatorenalen Syndroms um ein vielfaches übersteigt [112], so darf letzteres nicht außer Acht gelassen werden, da beim Hepatorenalen Syndrom die Funktionseinschränkung der Niere üblicherweise ohne Besserung der Leberfunktion irreversibel ist [113] und das Hepatorenale Syndrom mit einem signifikanten Anstieg der Mortalität assoziiert ist [28, 114]. Beim Hepatorenalen Syndrom besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Leberfunktionseinschränkung und Nierenfunktionsstörung. Definitionsgemäß handelt es sich bei dem Hepatorenalen Syndrom um ein fortschreitendes, oligurisches und funktionelles Nierenversagen mit fehlenden klinischen, klinisch-chemischen und pathologisch-anatomischen Hinweisen auf andere Ursachen einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit Lebererkrankungen [28, 30, 114-117]. Diesbezüglich gleicht das Hepatorenale Syndrom dem prärenalen

Nierenversagen. Die Nierenfunktion bessert sich jedoch beim Hepatorenalen Syndrom nach Volumensubstitution nicht [28, 30, 115, 117, 118]. Für eine rein funktionelle Störung spricht außerdem, dass die renale Einschränkung durch Transplantation der Leber beseitigt werden kann [119]. Ferner normalisierte sich die Funktion der Nieren von Patienten, die am Hepatorenalen Syndrom verstarben, nach Transplantation in einen lebergesunden Organismus [120]. Die Diagnose Hepatorenales Syndrom darf erst nach Ausschluss anderer Ursachen eines Nierenversagens gestellt werden [113, 121]. Von den meisten Autoren wird das Hepatorenale Syndrom als eine Komplikation im Stadium der Leberzirrhose beschrieben. Es kann jedoch auch im Rahmen einer akuten Hepatitis, eines fulminanten Leberversagens oder einer chronischen Lebererkrankung beobachtet werden [29, 112, 122-124]. Die Leberzirrhose stellt also keine unerlässliche Voraussetzung für die Entstehung eines Hepatorenalen Syndroms dar [112], scheint aber in Kombination mit Aszites das Risiko der Entwicklung eines Hepatorenalen Syndroms signifikant zu erhöhen [122, 125]. Die Minderung der renalen Funktion beim Hepatorenalen Syndrom ist normalerweise das Ergebnis mehrerer Mechanismen bei Leberfunktionsstörungen [116]. So kommt es zum einen durch die verminderte Plasmaproteinbildung und durch die Zunahme der intrahepatischen vaskulären Resistenz zu einer Sequestration des Blutvolumens [117]. Zum anderen führen Mediatoren, die bei Leberdysfunktion entweder vermehrt gebildet oder vermindert abgebaut werden, zu einer Vasodilatation insbesondere im Splanchnikusgebiet und damit zu einer ausgeprägten Verminderung des peripheren Widerstandes [30]. Zu diesen Mediatoren gehören Stickstoffmonoxid (NO) = endothelium derived relaxing factor, vasoaktives intestinales Peptid, falsche Neurotransmitter, calcitonin-gene related peptide, Glukagon, Substanz P, Bradykinin, Prostaglandine, plättchenaktivierende Faktoren und atriales natriuretisches Peptid. Angesichts der Flüssigkeitssequestration und der peripheren Vasodilatation sinkt das Herzminutenvolumen und es kommt zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks zu einer Aktivierung des sympathischen nervalen Tonus. Die Steigerung des sympathischen Nervensystems hat eine renale Vasokonstriktion mit vermindertem renalem Blutfluss und verminderter glomerulärer Filtrationsrate (GFR) zur Folge, sowie eine vermehrte Ausschüttung von Renin, Angiotensin, Aldosteron und ADH mit Retention von Natrium und Wasser [117, 126, 127]. Auf der anderen Seite führen vasokonstriktive

4. Diskussion

Eikosanoide, welche in der erkrankten Leber nicht ausreichend inaktiviert werden, zu einer präglomerulären Vasokonstriktion, die ebenfalls zu einer Abnahme des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate führt [128, 129]. Des Weiteren wird über eine direkte hepatorenale Interaktion in Form eines gesteigerten hepatorenalen Reflexes (vermindert den renalen Blutfluss) [116, 122, 130-133] und einer Verminderung humoraler Faktoren (der hypothetisch existierende liver-borne diuretic Factor – LBDF; vermehrt den renalen Blutfluss) [116] spekuliert. Eine vereinfachte Darstellung der Hypothesen zur Entstehung des Hepatorenalen Syndroms ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

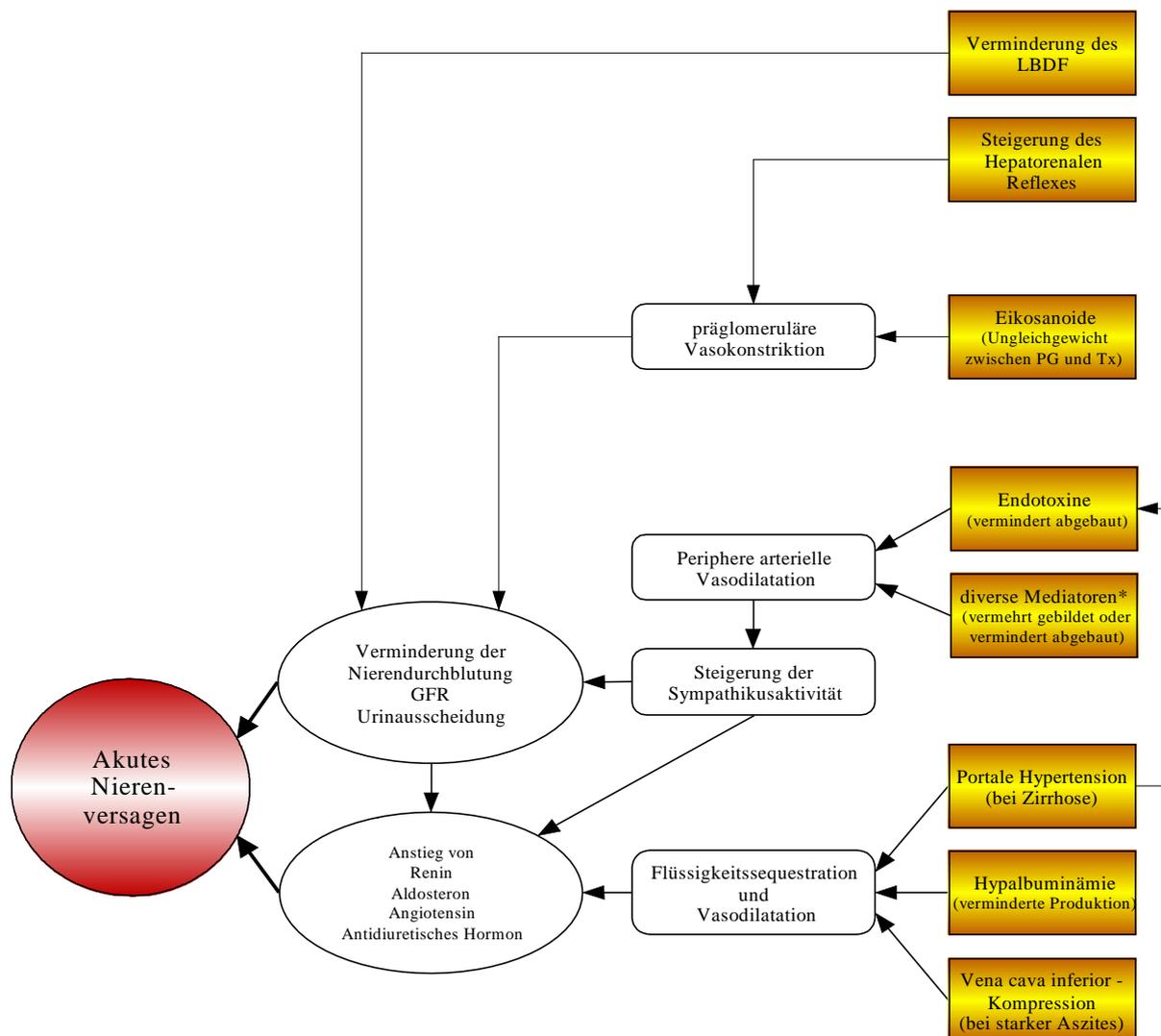


Abbildung 4-1: Vereinfachte Darstellung der Hypothesen zur Entstehung des funktionellen akuten Nierenversagens im Rahmen des Hepatorenalen Syndroms.

PG – Prostaglandine; Tx – Thromboxan; LBDF – liver borne diuretic factor;

* – vasoaktives intestinales Peptid, falsche Neurotransmitter, Calcitonin-Genes related Peptide, Glukagon, Substanz P, Bradykinin, atriales natriuretisches Peptid

In dieser Studie sollte retrospektiv versucht werden anhand von einfach zu bestimmenden Markern aufzuzeigen, ob eine Beziehung zwischen Leber- und Nierenfunktion besteht. Kreatinin, welches erst bei einer starken Verminderung der glomerulären Filtrationsrate die obere Grenze des Referenzbereiches übersteigt, stellte zunächst den sinnvollsten laborchemischen Marker dar, da dessen Erhöhung sicher für eine Einschränkung der Ausscheidungsfunktion der Niere spricht. Jedoch scheint die Bestimmung des Kreatinins allein kein adäquater Marker zur Verlaufsbeurteilung der Nierenfunktion bei Intensivpatienten zu sein, da eine Reihe von Faktoren eine Veränderung dieses Wertes bewirken kann. So führt z.B. eine Dialysebehandlung, eine Verminderung der Muskelmasse und eine verminderte hepatische Produktion von Kreatin – dem Substrat für die muskuläre Produktion des Kreatinins – zu fälschlich niedrigen Werten und somit zu einer Überschätzung der Nierenfunktion. Trotz dieser Schwierigkeiten fiel bei der Auswertung der Ergebnisse die Tendenz auf, dass sich der Verlauf von Leber- und Nierenfunktion häufig entsprechend verhielten. So befand sich in der Gruppen mit einer Verschlechterung der Leberwerte der höchste prozentuale Anteil an Patienten, die auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufwiesen (41% der Patienten der Gruppe IV). Bei $\frac{3}{4}$ der Patienten mit einer Verbesserung der Leberwerte war entweder keine Erhöhung oder eine Besserung der Kreatininwerte zu beobachten gewesen. Eine signifikante Abhängigkeit zwischen den Veränderungen der Leber- und Nierenfunktion konnte jedoch nicht beobachtet werden. Des weiteren konnten keine differentialdiagnostischen Aussagen bezüglich der pathophysiologischen Ursachen der Nierenfunktionseinschränkungen getroffen werden.

Um differenziertere Aussagen über den ursächlichen und zeitlichen Zusammenhang zwischen Leber- und Nierenfunktion treffen zu können, müsste eine differenziertere Betrachtung und Dokumentation der Nierenfunktion vorgenommen werden. Dies war aufgrund des verfügbaren Datenmaterials in der vorliegenden retrospektiven Studie jedoch nicht möglich.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie befasst sich mit der Bedeutung von Leberfunktionsveränderungen bei internistischen Intensivpatienten.

Sie verfolgte folgende Ziele:

1. Bewertung der prognostischen Bedeutung des hepatischen Organsystems
2. Gewinnung eines Überblicks über den Verlauf der Leberfunktion und die Inzidenz von Leberschädigungen bei Intensivpatienten
3. Ermittlung der ätiologischen Aspekte einer Leberfunktionsverschlechterung
4. Erfassung der Auswirkung dieser Funktionseinschränkung auf andere Organsysteme

Dreihundert Patientenakten einer internistischen Intensivstation wurden hinsichtlich des Zustandes der Leberfunktion zum Aufnahmezeitpunkt und seiner Veränderung unter intensivmedizinischer Behandlung ausgewertet. Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe I: Patienten, bei denen keine erhöhten Werte während des gesamten Verlaufes festgestellt worden waren

Gruppe II: Patienten, bei denen es zu einer stetigen Besserung der Leberwerte kam

Gruppe III: Patienten mit einer gleichbleibend persistierenden Leberwerterhöhung

Gruppe IV: Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Leberfunktion zu beobachten war

Die Gruppe der Patienten ohne erfassbare Leberschädigung wurde als Kontrollkollektiv angesehen

Die Auswertung der leberspezifischen Surrogatmarker zeigte, dass 60% der Patienten keine laborchemisch erfassbare Leberschädigung während des gesamten intensivmedizinischen Verlaufs aufwiesen. Bei 23% des Gesamtkollektivs war jedoch bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Leberschädigung vorhanden, eine Besserung dieser eingeschränkten Leberfunktion wurde bei 62% dieser Patienten (14% des Gesamtkollektivs) beobachtet. Eine stetige Verschlechterung der Leberfunktion entwickelte sich bei 21% der Patienten des Gesamtkollektivs.

Zur Klärung der prognostischen Bedeutung der Leberfunktion bei Intensivpatienten wurden sowohl die Mortalitätsrate als auch die Liegezeiten der einzelnen Gruppen beobachtet. Das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion war mit einer Mortalitätsrate von 41% insbesondere im Vergleich zu Patienten ohne Leberschädigung (Mortalitätsrate: 15%) signifikant erhöht. Die Liegezeiten auf der Intensivstation waren bei Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion (X=19,9 Tage) tendenziell länger als bei den Patienten ohne Leberschädigung (X=10,8 Tage) oder bei den Patienten mit einer Besserung der Leberfunktion (X=15,7 Tage). Die erhöhte Mortalitätsrate und die tendenziell längeren Liegezeiten zeigten, dass Patienten mit einer zunehmenden hepatischen Dysfunktion eine ungünstigere Prognose aufwiesen als die Patienten der anderen Gruppen. Beide Beobachtungen können Folge einer erhöhten Morbidität dieser Patienten sein. Deshalb sollten Leberwertverschlechterungen unter dem Gesichtspunkt der zunehmenden Morbidität des einzelnen Patienten nicht außer Acht gelassen werden.

Auffälligerweise erlaubte der Zustand der Leberfunktion zum Aufnahmezeitpunkt keine Aussage über deren weitere Entwicklung während des intensivmedizinischen Aufenthaltes. So zeigten wie bereits erwähnt 62% der Patienten mit einer bereits bestehenden Leberschädigung ein Besserungspotential. Unabhängig vom Aufnahmestadium der Leber kam es bei etwa gleichen prozentualen Anteilen (22% der Patienten ohne eine vorbestehende Leberschädigung; 17% der Patienten mit einer bei Aufnahme bestehenden Leberschädigung) zu einer Verschlechterung der Leberfunktion im weiteren Verlauf. Insbesondere die männlichen Patienten waren hiervon betroffen. In der Gruppe mit einer Verschlechterung der Leberfunktion waren 67% der Patienten männlichen Geschlechts. Die weiblichen Patienten zeigten ein deutlich höheres Potential bezüglich der Erholung der Leberfunktionseinschränkung. 80% der Patienten der Gruppe mit einer Verbesserung der Leberparameter waren weiblich.

Das Alter wies in der vorliegenden Studie keine signifikante Beziehung zu Veränderungen der Leberfunktion auf.

5. Zusammenfassung

Nicht nur leberspezifische Erkrankungen, sondern auch sogenannte sekundäre Erkrankungen wie generalisierte Perfusionsstörungen oder infektiöse Krankheitsbilder werden mit einer Erhöhung der Leberparameter in Verbindung gebracht. In unserer Studie konnte ein tendenzieller Zusammenhang zwischen der Anzahl dieser Risikoerkrankungen pro Patient und Leberwertverschlechterungen im Verlauf aufgezeigt werden.

Das hepatische System kann durch verschiedene Therapiemaßnahmen beeinflusst werden. Diese Studie belegte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Erythrozytenkonzentratgabe und Verschlechterung der Leberfunktion (Patienten ohne Leberwerterhöhungen: $X=1,7$ Erythrozytenkonzentrate pro Patient; Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion: $X=6$ Erythrozytenkonzentrate pro Patient). Auch die Verabreichung einer parenteralen Ernährungsform über einen längeren Zeitraum scheint mit einer Funktionsverschlechterung der Leber einherzugehen. Nahezu die Hälfte der verabreichten Medikamente (47,5%; $n=133$) wies potentielle hepatotoxische Eigenschaften auf. Patienten mit Leberwertverschlechterungen erhielten durchschnittlich die höchste Anzahl dieser Medikamente ($X=7,4$ potentielle hepatotoxische Medikamente pro Patient). Dies stellt einen signifikanten Unterschied zu Patienten ohne Leberfunktionseinschränkungen ($X=4,8$ potentielle hepatotoxische Medikamente pro Patient) dar. Zum einen können diese angeführten Therapiemaßnahmen selbst Auslöser von Leberwertverschlechterungen sein. Andererseits handelt es sich gerade bei den Patienten, die eine parenterale Ernährung, Erythrozytenkonzentrate und eine große Anzahl verschiedenster Medikamente erhalten, um multimorbide Patienten. Die Verschlechterung der Leberfunktion kann diesen kritischeren Zustand der Patienten widerspiegeln.

Organinteraktionen zwischen hepatischem und renalem Organsystem sind bereits unter physiologischen Bedingungen bekannt und werden insbesondere bei pathologischen Veränderungen eines dieser beiden Organsysteme ersichtlich. In dieser Studie wurden diese Veränderungen einander gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass sich die Funktionen beider Organsysteme oft einander entsprechend änderten. Aufgrund von fehlendem Datenmaterial war eine eindeutige Beurteilung der Nierenfunktion jedoch

nicht möglich, so dass in dieser Studie keine signifikante Beziehung zwischen Leber- und Nierenfunktion dargestellt werden konnte.

Eine Erhöhung der Surrogatmarker der Leberfunktion wird im klinischen Alltag häufig bei Intensivpatienten beobachtet. Trotzdem stehen bei der Überwachung und Behandlung dieser Patienten die Parameter des Herz-Kreislauf-Systems, der Lungen und der Nieren im Vordergrund. Diese Studie zeigt jedoch auf, dass Verlaufveränderungen der Leberfunktion durchaus prognostische Bedeutung aufweisen und bei der Einschätzung der Morbidität des einzelnen Patienten und Therapieentscheidungen sinnvolle Parameter darstellen können. Des Weiteren werden hepatische Funktionsveränderungen unter bestimmten Bedingungen gehäuft beobachtet. Sie sollten daher immer Anlass sein, das laufende Therapieregime z.B. hinsichtlich der Anzahl hepatotoxischer Medikamente oder dem Vorzug einer frühen enteralen gegenüber parenteralen Ernährung zu überdenken.

Anhang A – Medikamente der Intensivstation

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
3 Azidose-therapeutika								
3.1	Nephrotrans	Na-Hydrogencarbonat						
5 Analgetika / NSAID								
♣5.1	Amuno	Indometacin	1	0,3-2,5(-5)	5		3-11	Leberwerterhöhung, Gelbsucht, Hepatitis
♣5.2	Aspisol	Lysinmonoacetylsalicylat	2	20-200	300	400-500	3-20	Reversibler Transaminasenanstieg
♣5.3	ASS	Actylsalicylsäure	21	20-200	300	400-500	3-20	
♣5.4	ben-u-ron	Paracetamol	13	2,5-25	70* 100*	150	2-4	
♣5.5	Diclofenac	Diclofenac	2	(0,05-)-0,5-3	60		1-2	Leberfunktionsstörungen (selten)
5.6	Dipidolor	Piritramid						Spasmen der Gallengänge
5.7	Dolantin	Pethidin		0,1-0,5(-0,8)	1-2	3	3-10	
5.8	Durogesic	Fentanyl		0,001-0,002	0,003		3-12	
♣5.9	Novalgine	Metamizol	20	0,5-2,5			2-6	
♣5.10	Paracetamol	Paracetamol	1	2,5-25	70* 100*	150	2-4	
5.11	Temgesic	Buprenorphin		0,001-0,005			1-7	
5.12	Tramal	Tramadol		0,1-0,3			1-7	Spasmen der Gallengänge
5.13	Valoron	Tilidin		0,05			1-7	
♣5.14	Voltaren	Diclofenac	3	(0,05-)-0,5-3	60		1-2	Leberfunktionsstörungen (selten)
7 Antiallergika								
♣7.1	Zyrtek	Cetirizin	1					Leberfunktionsstörungen
8 Antianämika								
8.1	Ferrosanol							
8.2	Folsan	Folsäure		50-200			5-6	
9 Antiarrhythmika								
♣9.1	Adrekar	Adenosin	2					

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
♣9.2	Gilurytmal	Ajmalin	1	0,01-0,03				Intrahepatische Cholestase (sehr selten), Asymptomatischer passagerer Transaminaseanstieg bis zum dreifachen Normwert (initial, selten), Leberschäden vom hepatozellulären Typ (Einzelfälle)
9.3	Sotalex	Sotalol-HCl						
♣9.4	Cordarex	Amiodaron	1	0,7-3,4	2,5		60-240	Anstieg der Transaminasen, Fälle von akuten und chronischen Lebererkrankungen (auch letal)
10 Antibiotika/ Antiinfektiva								
♣10.1	Amoxicillin	Amoxicillin	1	0,5-1* 5-15*			1-2	reversibler Transaminasen- Anstieg
♣10.2	Augmentan	Amoxicillin / Clavulansäure	6	0,5-1* 5-15*			1-2	Leichte vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme
♣10.3	Bactrim	Cotrimoxazol	4					
10.4	Baypen	Mezlocillin	2					
♣10.5	Biklin	Amikacin t.i.d. o.d.	6	<5* 15-25** 0,1-1*30-50**	10* 30** 5* 30**		3-6	Leichte vorübergehende Erhöhung der SGOT, SGPT und AP
♣10.6	Binotal	Ampicillin	2	(0,02-) 1-2 (-15)			1-2	vereinzelt erhöhte Transaminasen
♣10.7	Ciprobay	Ciprofloxacin	14					
♣10.8	Claforan	Cefotaxim	5	(0,5-)10(-200) #				
♣10.9	Clont	Metronidazol	18	10-30	200		6-12	
♣10.10	Combactam	Sulbactam	0					
♣10.11	Cymeven	Ganciclovir	9	0,2-1* 5-10**	3-5* 20**		2-6	
♣10.12	Diarönt	Colistinsulfat	4					
♣10.13	Elzogram	Cefazolin	3	(0,5-)10(-200) #				Beeinflussung der Leberfunktion (selten bis gelegentlich); Hepatitis, cholestatischer Ikterus
♣10.14	Erythromycin	Erythromycin	5	0,5-3(-7)			1-1,5	
♣10.15	Fortum	Ceftazidim	8	(0,5-)10(-200) #				Beeinflussung der Leberfunktion (Anstieg von SGOT, SGPT und AP) (selten bis gelegentlich)
♣10.16	Gernebcin	Tobramycin t.i.d. o.d.	57	<2* 5-10** 0,1-0,5* 12-25**	2* 12** 1* 30**		2-3	

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
♣10.17	Klacid	Clarithromycin	4	-				
♣10.18	Meronem	Meropenem	3	-				
♣10.19	Paraxin	Chloramphenicol	1	10-20	25		2-6	
♣10.20	Penicillin	Penicillin	4	(0,005-) 2-10 (-12)			1	
♣10.21	Pipril	Piperacillin	2	(1-) 5-20 (-70)			0,5-1,5	vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte und des Bilirubins
♣10.22	Refobacin	Gentamicinsulfat t.i.d. o.d.	1	<2* 5-10** 0,1-0,5* 12-25**	2* 12** 1* 30**		1,5-4	Leichte vorübergehende Erhöhung der SGOT, SGPT und AP
♣10.23	Rocephin	Ceftriaxon	11	(0,5-)10(-200) #				
♣10.24	Sobelin	Clindamycin	4	-				Transaminasenanstieg, Ikterus
♣10.25	Spizef	Cefotiam	33	(0,5-)10(-200) #				
♣10.26	Staphylex	Flucloxacillin	10	3-30			1-2	
♣10.27	Streptomycin	Streptomycin	1	1-5* 15-40**	20* 40*		2-4	Leichte vorübergehende Erhöhung der SGOT, SGPT und AP
♣10.28	Targocid	Teicoplanin	6	-				Anstieg der Transaminasen und / oder der alkalischen Phosphatase
♣10.29	Tazobac	Piperacillin + Tazobactam	31	(1-) 5-20 (-70)			0,5-1,5	
♣10.30	Unacid	Ampicillin + Sulbactam	6	(0,02-) 1-2 (-15) -			1-2	
♣10.31	Vancomycin	Vancomycin	18	3-8* 25-35**	10* 40**		5-11	
♣10.32	Zagam	Sparfloxacin	1					
♣10.33	Zienam	Imipenem + Cilastin	31	(0,2-) 2-20 (-75) -			1	
♣10.34	Zovirax	Aciclovir	1	(05-) 1,5-5 (-15)			2-5	Bilirubin-, Leberenzymanstieg (vorübergehend, selten)
11 Antidementiva								
11.1	Tebonin			-				
12 Antidiabetika								

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
♣12.1	Euglucon	Glibenclamid	4	0,1-0,2	0,6		2-16	Cholestase, Erhöhung der Leberenzyme (Einzelfälle); Hepatitis (Einzelfälle)
♣12.2	Glucobay	Acarbose	2	-				reversibler Leberenzymanstieg
♣12.3	Glutril	Glibornurid	0	-				Cholestase, Erhöhung der Leberenzyme (Einzelfälle), Hepatitis (Einzelfälle)
12.4	Insulin	Insulin		-				
12.5	Protaphan	Insulin		-				
13 Antidota								
13.1	Anexate	Flumazenil		0,02-0,1	0,5		1-2	
14 Antiemetika / Antivertiginosa								
14.1	Vomex	Dimenhydrinat		-				
15 Antiepileptika								
♣15.1	Ergenyl	Valproat	1	30-60(-100)	120-200		7-17	Schwerwiegende bis tödlich verlaufende Leberfunktionsstörungen (selten, dosisunabhängig, insb. bei Kindern unter Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika)
♣15.2	Orfiril	Valproat	2	30-60(-100)	120-200		7-17	schwere bis tödliche verlaufende Leberfunktionsstörungen
♣15.3	Phenhydan	Phenytoin	1	6-15(-20)	20-25	50	10-60	
♣15.4	Rivotril	Clonazepam	6	0,01-0,08	0,1		20-60	
♣15.5	Tegretal	Carbamazepin	2	3-10(-20)	10	20	12-16	
16 Anti-hämorrhagika								
16.1	Konakion	Phytomenadion (Vit. K1)		-				
16.2	Protamin	Protamin		-				

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
17 Antihypertonika								
17.1	Bayotensin	Nitrendipin		0,01-0,05			2-24	
17.2	Cardular	Doxazosin		-				
17.3	Cynt	Moxonidin		-				
17.4	Ebrantil	Urapidil		-				
17.5	Estulic	Guanfacin		-				
♣17.6	Lorzaar	Lorsatan	1	-				Leberfunktionsstörungen, Hepatitis
♣17.7	Nepresol	Dihydralazin	0	-				Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Hepatitis (in Einzelfällen)
♣17.8	Lonolox	Minoxidil	0	-				erhöhte Leberwerte
17.9	Catapresan	Clonidin		0,001-0,002	0,01		6-23	
19 Antihypotonika								
19.1	Arterenol	Norepinephrin		-				
19.2	Dopamin	Dopamin		-				
19.3	Suprarenin	Epinephrin		-				
20 Antikoagulantia								
20.1	Calciparin	Heparin-Ca		-				
20.2	Heparin	Heparin		-				
20.3	Marcumar	Phenprocoumon		0,15-3,5	5		100-160	
20.4	Orgaran	Danaparoid		-				
20.5	AT III	Antithrombin III		-				
20.6	Fragmin	Dalteparin		-				
20.7	Refludan	Lepirudin						
21 Antimykotika								
♣21.1	AmBisome	Amphotericin B	1	(0,2-) 1-1,5 (-3,5)	6-10		24-48	reversibler Anstieg der Leberenzyme
♣21.2	Ampho B	Amphotericin B	6	(0,2-) 1-1,5 (-3,5)	6-10		24-48	reversibler Anstieg der Leberenzyme
♣21.3	Ancotil	Flucytosin	3	25-70	100		3-8	Anstieg der Leberenzyme, Hepatomegalie und Leberzellnekrosen mit letalem Ausgang

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
21.4	Candio-Hermal	Nystatin		-				
21.5	Canesten	Clotrimazol		-				
♣21.6	Diflucan	Fluconazol	8	-				In Einzelfällen Hepatitis
♣21.7	Sempera	Itraconazol	0	-				reversibler Anstieg der Leberenzyme
24 Antitussiva / Expektorantia								
24.1	Bromuc	Acetylcystein		-				
24.2	Codein	Codein		0,025-0,2	0,2-0,5	1,8	3-4	
24.3	Dicodid	Hydrocodon		-				
24.4	Fluimucil	Acetylcystein		-				
24.5	Mucosolvan	Ambroxol		-				
24.6	NAC	Acetylcystein		-				
27 β-Rezeptorenblocker, Ca-kanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems								
♣27.1	Adalat	Nifedipin	14	0,02-0,1	0,1		3-5	
♣27.2	Baymycard	Nisoldipin	1	-				Leberfunktionsstörungen (intrahepatische Cholestase, Transaminasenanstieg)
♣27.3	Beloc	Metoprolol	9	0,02-0,6	1-10	12-15	3-7	Veränderungen von Leberfunktionswerten
♣27.4	Coric	Lisinopril	0	-				Leberfunktionsstörungen (Hepatitis) Einzelfälle; cholestatischer Ikterus bis zur hepatischen Nekrose, manchmal mit letalem Ausgang (selten)
♣27.5	Dilzem	Diltiazem	4	0,1-0,4	0,8	1-3-6,7	2-6	Erhöhung der Transaminasen und/oder alkalischen Phosphatase
♣27.6	Dociton	Propranolol	2	0,02-0,9	1-2	4-10	2-6	Transaminasenerhöhung

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
♣27.7	Fosinorm	Fosinopril	1	-				Leberfunktionsstörungen
♣27.8	Isoptin	Verapamil	17	0,05-0,5(-0,75)	1		2-14	Leberfunktionsstörungen
27.9	Lopirin	Captopril		0,05-0,5			1-2	
27.10	Norvasc	Amlodipin		-				
♣27.11	Pres	Enalapril	1	-				Leberversagen
27.12	Querto	Carvedilol		-				
27.13	Selectol	Celiprolol		-				
♣27.14	Tenormin	Atenolol	1	0,1-0,6(-1)	2	250	4-14	selten Transaminasenanstieg und Leberschäden
♣27.15	Tensiomin	Captopril	0	0,05-0,5			1-2	Leberfunktionsstörungen (Hepatitis) (Einzelfälle), Cholestatischer Ikterus fortschreitend bis zur hepatischen Nekrose, manchmal mit letalem Ausgang
♣27.16	Tensobon	Captopril	1	0,05-0,5			1-2	In Einzelfällen: abakterielle interstitielle Nephritis, Leberversagen
♣27.17	Xanef	Enalaprilmeleat	3	-				Leberversagen
♣27.18	Concor	Bisoprololfumarat	1	0,01-0,1			10-12	erhöhte Leberwerte
28 Broncholytika / Antiasthmatika								
28.1	Berodual	Ipratropiumbromid		-				
28.2	Berotec	Fenoterol-HBr		-				
28.3	Bronchoretard	Theophyllin		10-20	20	50	3-10	
28.4	Bronchospasmin	Reproterol						
28.5	Sandasthmax	Beclomethason		-				
28.6	Sultanol	Salbutamol						
28.7	Theophyllin	Theophyllin		10-20	20	50	3-10	
28.8	Uniphyllin	Theophyllin		10-20	20	50	3-10	
28.9	Volmac	Salbutamol		-				
28.10	Auxilosan	Dexamethason		-				
30 Cholinergika								
♣30.1	Mestinon	Pyridostigminbromid	0	0,05-0,17		1,5-2,5		Kontrolle bei bereits geschädigter Leber
30.2	Neostigmin	Neostigmin		-				

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
31 Corticoide (interna)								
31.1	Astonin	Fludrocortison		-				
31.2	Decortin	Prednisolon		0,5-0,8			2-6	
♣31.3	Hydrocortison	Hydrocortison	1					nach Therapieende reversible Leberenzymhöhung (ALT, SGPT; AST, SGOT; AP)
31.4	Prednisolon	Prednisolon		0,5-0,8			2-6	
31.5	Solu-Decortin	Prednisolon		0,5-0,8			2-6	
31.6	Astonin H	Fludrocortison		-				
35 Diagnostika								
35.1	Gastrografin							
36 Diuretika								
♣36.1	Aldactone	Kaliumcanrenoat	5	-				
♣36.2	Aldactone	Spironolactone	0	0,05-0,2			13-24	Hepatitis (Einzelfälle)
♣36.3	Aquaphor	Xipamid	3	-				akute Cholezystitis bei bestehender Cholelithiasis, gelegentlich; Ikterus, selten
♣36.4	Dytide	Triamteren	1	0,01-0,1(-0,2)			2-6	Akute Cholezystitis (bei bestehender Cholelithiasis), gelegentlich; Ikterus, selten
♣36.5	Esidrix	Hydrochlorothiazid	1	-				Akute Cholezystitis (bei bestehender Cholelithiasis), gelegentlich; Ikterus, selten
♣36.6	Lasix	Furosemid	67	1-6	50		0,5-2	
♣36.7	Neotri	Xipamid	1	-				Akute Cholezystitis bei bestehender Cholelithiasis, gelegentlich; Ikterus, selten
37 Durchblutungsfördernde Mittel								
♣37.1	Prostvasin	Alprostadil	1	-				Seltene Transaminasenerhöhung
42 Fibrinolytika								
42.1	Actilyse	Alteplase		-				
42.2	Urokinase	Urokinase		-				Granulomatöse Reaktion der Leber möglich
44 Gichtmittel								
44.1	Benzbromaron	Benzbromaron		2-10			3	

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
♣44.2	Zyloric	Allopurinol	8	2-20			0,5-3	
48 Hepatika								
48.1	Hepa-Merz	Ornithinasparat						
49 Hypnotika / Sedativa								
49.1	Chloraldurat	Chloralhydrat		1,5-15	30-100	120	4-30	
49.2	Dalmadorm	Flurazepam		0,005-0,01(-0,1)	0,2-0,5		2	
♣49.3	Dormicum	Midazolam	11	0,04-0,1(-0,25)			2-12(-22)	Intrahepatische Cholestase
49.4	Rohypnol	Flunitrazepam		-				
49.5	Valdispert							
50 Hypophysen-, Hypothalamushormone, andere regulatorische Peptide u. ihre Hemmstoffe								
50.1	Minirin	Desmopressinacetat		-				
50.2	Orasthin	Oxytocin		-				
50.3	Sandostatin	Octreotidacetat		-				
51 Immunmodulatoren								
♣51.1	CellCept	Mycophenolatmofetil	3	-				
♣51.2	Imurek	Azathioprin	16	0,05-0,3(-2)			1-4	Cholestase
♣51.3	Neupogen	Filgrastim	2	-				häufig leicht bis mäßige Erhöhung der AP, gamma-GT
♣51.4	Prograf	Tacrolimus	1					erhöhte Leberwerte
♣51.5	Sandimmun	Ciclosporin	20	0,1-0,8	0,3-0,4*		10,27	
♣51.6	Granocyt	Lenograstim	1	-				Transaminasenanstieg

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
52 Infusions- u. Standardinjektionslösung, Organperfusionslsg.								
52.1	Lipovenös							
52.2	Periamin							
52.3	HAES	Polyhydroxyethylstärke		-				
53 Kardiaka								
53.1	Dobutrex	Dobutamin		-				
53.2	Novodigal	Acetyldigoxin		0,0005-0,002	0,0025-0,003	0,005	40-70	
53.3	Digimerck / Digitoxin	Digitoxin		0,013-0,025	0,03	0,03-0,04	140-300	
53.4	Digoxin	Digoxin		0,0005-0,002	0,0025-0,003	0,005	30-35	
55 Koronarmittel								
55.1	Corvaton	Molsidomin		-				
55.2	Ismo	Isosorbid		-				
55.3	Ismo	Isosorbidmononitrat		-				
55.4	Isoket	Isosorbiddinitrat		-				
55.5	Nitro	Glycerolnitrat		-				
56 Laxantia								
56.1	Agarol	Paraffin		-				
56.2	Dulcolax	Bisacodyl		-				
56.3	Importal	Lactitol		-				
56.4	Laxoberal	Bisacodyl		-				
58 Lipidsenker								
♣58.1	Cedur	Bezafibrat	1	-				Leberfunktionsstörung mit Transaminasenanstieg und / oder Cholestase (selten); cholestatische Hepatitis (Einzelfälle); Cholelithiasis
♣58.2	Eicosapen		0					

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
♣58.3	Gevilon	Gemfibrozil	0	-				Leberfunktionsstörungen mit Transaminasenanstieg und / oder Cholestase (selten); cholestatische Hepatitis (Einzelfälle); Cholelithiasis (gelegentlich)
♣58.4	Mevinacor	Lovastatin	0	-				Hepatitis, cholestatiker Ikterus, Abweichungen anderer Leberfunktionsparameter, Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins möglich
♣58.5	Olbemox	Acipimox	0	-				
♣58.6	Pravasin	Pravastatin	1	-				Transaminasenanstieg
♣58.7	Quantalan	Colestyramin	0	-				Veränderungen der Leberfunktionswerte, Initial: Anstieg der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen
♣58.8	Zocor	Simvastatin	1					Anstieg der Transaminasen
59 Lokalanästhetika / Neuraltherapeutika								
59.1	Novocain	Procain		0,2-2,5(-15)	20	20	0,5	
59.2	Xylocain	Lidocain		1-6	6-10	2-3		
60 Magen-Darm-Therapeutika								
60.1	Antra	Omeprazol		-				
60.2	Gastrosil	Metorclopramid		0,05-0,15			3-6	
60.3	Gastrozepin	Pirenzepin						
60.4	Imodium	Loperamid		-				
60.5	Lefax	Simeticon		-				
60.6	Panthenol	Dexpanthenol		-				
60.7	Panthenol	Dexpanthenol		-				
60.8	Paspertin	Metorclopramid		0,05-0,15			3-6	
♣60.9	Pentasa	Mesalazin	3	-				Leberfunktionsstörungen (Einzelfälle)
60.10	Pepdul	Famotidin		0,02-0,2			3-4	
60.11	Riopan	Magaldrat		-				
60.12	Sab Simplex	Simeticon		-				

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
♣60.13	Salofalk	Mesalazin	8	-				Leberfunktionsstörungen (Einzelfälle)
60.14	Sostril	Ranitidin		0,05-0,25(-1)			2-4	
60.15	Ulcogant	Sucralfat		-				
60.16	Bepanthen i.v.	Dexpanthenol		-				
62 Mineralstoffpräparate								
62.1	Antiphosphat	Algeldrat		-				
62.2	Calcium Verla	Calciumcarbonat		-				
62.3	Calciumacetat	Calciumacetat		-				
62.4	Magnesium verla							
62.5	Kalinor Brause	Kaliumcitrat		-				
62.6	Unizink							
64 Muskelrelaxantia								
♣64.1	Lioresal	Baclofen	1	0,2-0,6	1		3-7	Leberfunktionsstörungen (selten)
64.2	Pancuronium	Pancuronium		0,025-0,1	0,4		1,5-3	
65 Narkosemittel								
65.1	Disoprivan	Propofol		(1-) 2-10 (-40)			5-11	
65.2	Etomidat	Etomidat		0,1-1			2-11	
65.3	Fentanyl	Fentanyl		0,001-0,002	0,003		3-12	Spasmen der Gallengänge
65.4	Hypnomidate	Etomidat		0,1-1			2-11	
65.5	Ketanest	Ketamin		0,1-1			1-3	
65.6	Propofol	Propofol		(1-) 2-10 (-40)			5-11	
66 Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel								
66.1	Thioctacid	alpha-Liponsäure		-				
67 Ophthalmika								
67.1	Diamox	Acetazolamid		10-20	25		4-8(-13)	Leberfunktionsstörungen
67.2	Inflanefran							
67.3	Liquifilm							

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
67.4	Normoglaucan	Pilocarpin		-				
67.7	Atropin	Atropinsulfat		-				
68 Osteoprosemitel / Ca-stoffwechselregulatoren								
68.1	Calcitonin	Calcitonin		-				
69 Otologika								
69.1	Polyspectran	Polymyxin-B-sulfat		-				
70 Parkinsonmittel								
70.1	Akineton	Biperiden		0,05-0,1			18-24	
70.2	PK-Merz	Amantadinsulfat		0,2-0,6(-1)	1-2,5	20	10-45	
71 Psycho-pharmaka								
71.1	Adumbran	Oxazepam						
71.2	Atosil	Promethazin		0,05-0,4	1-2	2	6-15	
♣71.3	Dipiperon	Pipamperon	2	0,1-0,4	0,5-0,6			Cholestase
71.4	Distraneurin	Clomethiazol		0,5-7	4-15	50	3-7	
71.5	Dominal	Prothipendyl		-				
♣71.6	Fevarin	Fluvoxamin	1	0,05-0,2			14-23	In Einzelfällen Leberfunktionsstörungen
♣71.7	Fluanxol	Flupentixoldecanoat	2	0,001-0,015			22-36	Cholestase
♣71.8	Fluctin	Fluxetin	3	-				Anstieg von Leberenzymwerten, Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades; Hepatitis aufgrund einer Überempfindlichkeit (sehr selten)
♣71.9	Haldol	Haloperidol	15	0,005-0,4	0,05-0,1		10-35	Cholestase
71.10	Hyperforat							
♣71.11	Lexotanil	Bromazepam	2	0,08-0,2	0,3-0,4	1	8-22	Passagerer Anstieg der Leberwerte
♣71.12	Saroten	Amtriptylin	1	0,05-0,2	0,5	1,5	9-50	Cholestase
♣71.13	Stangyl	Trimipraminhydrogenmaleat	1	0,01-0,17(-0,3)	0,5		10-40	vereinzelt allergische Reaktionen der Leber- und Gallenwege

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
♣71.14	Tranxilium	Diklumclorazepat	7	-				Passagerer Anstieg der Leberwerte
♣71.15	Trevilor	Venlafaxin	1	-				reversible Leberenzymhöhung
♣71.16	Valium	Diazepam Anxiolytisch Antikonvulsiv	21	0,125-0,25 0,2-0,5				Granulomatöse Reaktion der Leber möglich
♣71.17	Aponal	Doxepin	1	0,01-0,3	1	8	8-25	Passagerer Anstieg der Leberwerte (häufig)
♣71.18	Leponex	Clozapin	1	0,1-0,3	0,6		6	gelegentlich asymptomatische Erhöhung der Leberwerte, selten Cholestase
71.19	Normoc	Bromazepam		-				
♣71.20	Thrombran	Trazodon	1	0,3-1,5(-2,5)	4		4-13	Leberfunktionsstörungen (selten)
74 Schilddrüsen-therapeutika								
♣74.1	Carbimazol	Carbimazol	2	-				Leberschädigung, besonders in höherer Dosierung (Hepatitis, transiente Cholestase) (Einzelfälle)
74.2	Euthyrox	L-Thyroxin		-				
♣74.3	Favistan	Thiamazol	1	-				Leberschädigung, besonders in höherer Dosierung (Hepatitis, transiente Cholestase) (Einzelfälle)
♣74.4	Irenat	Natriumperchlorat	1	-				Leberschädigung mit akutem Leberversagen (Einzelfälle)
74.5	L-Thyroxin	Levothyroxin		-				
75 Sera, Immunglobuline, Impfstoffe								
75.1	Varitect	Plasmaproteine		-				
76 Sexualhormone u. ihre Hemmstoffe								
♣76.1	Progynon	Ethinylestradiol	1	-				Cholestatischer Ikterus, Verstärkung einer Porphyrie (Einzelfälle)
77 Spasmolytika								
77.1	Buscopan	Butylscopolamin + Paracetamol		-				

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne (µg/ml)	Toxische Dosis (µg/ml)	Letale Dosis (µg/ml)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
79 Thrombozytenaggregationshemmer								
♣79.1	Tyklid	Ticlopidin	2	-				Selten Leberfunktionsstörungen wie Hepatitis und cholestatischer Ikterus
80 Tuberkulosemittel								
♣80.1	Isozid	Isoniazid	3	(0,2-) 1-3 (-10)	20-50	100	1-3	Hepatitis, Ikterus
♣80.2	Myambutol	Ethambutol	2	2-5(-8)	10		2,5-3,5	Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Anstieg der Leberenzymwerte
♣80.3	Pyrafat	Pyrazinamid	1	30-75			10-25	Leberschäden
♣80.4	Rifa	Rifampicin	5	(0,1-) 1-4 (-10)	1		1,5-5	Geringe leberschädigende Wirkung, kann aber die Hepatotoxizität von INH verstärken
82 Urologika								
82.1	Resonium	Polysulfonsäure		-				
82.2	Rhoival							
82.3	Uralyt	K-Na-Hydrogencitrat		-				
82.4	UroXatral	Alfuzosin		-				
84 Vitamine								
84.1	Betabion	Thiamin		-				
84.2	Cepion	Vit.C		-				
84.3	Hexobion	Pyridoxin		-				
84.4	Rocaltrol	Calcitriol		-				
84.5	Vitalipid							
84.6	Vignatoletten							
86 Zytostatika, andere anti-neoplastischen Mittel und Protektiva								

Hauptgruppen	Handelsname	Wirkstoff	Anzahl der Verabreichungen des jeweiligen Medikamentes	Therapeutische Spanne ($\mu\text{g/ml}$)	Toxische Dosis ($\mu\text{g/ml}$)	Letale Dosis ($\mu\text{g/ml}$)	Halbwertszeit (h)	Wirkung auf die Leberfunktion
♠86.1	Alexan	Cytarabin	2	0,05-0,5			0,2	Leberschäden mit Anstieg der Cholestaseanzeigenden Enzyme und Hyperbilirubinämie (bei Hochdosistherapie) - reversibel, ausgenommen bei Virushepatitis
♠86.2	Thioguanin	Thioguanin	1	-				Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Lebervenenverschluss, zentrilobuläre Lebernekrose
♠86.3	Endoxan	Cyclophosphamid	1	10-25			8	Leberfunktionsstörungen (selten)

Tabelle Anhang B: Medikamente, die dem beobachteten Patientenkollektiv verabreicht worden sind. Die Einteilung in Hauptgruppen, die Zuordnung der Wirkstoffe zu den Handelsnamen, sowie die Angaben zu Leberschädigungen erfolgte in Anlehnung an die ‚Rote Liste 2000‘ [62].

♠ = Wirkstoffe, die laut ‚Rote Liste 2000‘ [62] potentielle hepatotoxische Wirkungen haben

Auflistung bezüglich der therapeutischen Breite, toxischer und letaler Dosis wurde der Arbeit von F.P. Meyer [140] entnommen.

* = C_{\min} ; ** = C_{\max} ; o.d. = once daily; t.i.d. = three times daily;

= diese Wirkstoffe gehören zur Gruppe der Cephalosporine, für die nur eine einheitliche therapeutische Spanne, toxische und letale Dosis angegeben war

Literaturverzeichnis

1. Chang, R.W., Jacobs S., Lee B., *Gastrointestinal dysfunction among intensive care unit patients*. Crit Care Med, 1987. **15**(10): p. 909-14.
2. Cerra F.B., Chernow B, Lumb PD, *Multiple organ failure syndrome*. Perspectives in critical care, 1988, St. Louis: Quality Medical Publishing.
3. Maynard, N.D., Bihari, D.J., Dalton, R.N., Beale R., Smithies M.N., Mason R.C., *Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients*. Chest, 1997. **111**(1): p. 180-7.
4. Ziegenfuss, T., *Leberfunktionsstörungen beim kritisch kranken Patienten: pathogenetische, diagnostische und therapeutische Aspekte*. Anasthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther., 1994. **29**(1): p. 50-5.
5. Singh, N., Gayowski, T., Wagener, M.M., Marino, I.R., *Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: prospective assessment of predictors of mortality*. J Gastroenterol, 1998. **33**(1): p. 73-9.
6. Roe, P.G., *Liver function tests in the critically ill patient*. Clin Intensive Care, 1993. **4**(4): p. 174-82.
7. Hawker, F., *Liver dysfunction in critical illness*. Anaesth Intensive Care, 1991. **19**(2): p. 165-81.
8. Gottlieb, J.E., Menashe, P.I., Cruz, E., *Gastrointestinal complications in critically ill patients: the intensivists' overview*. Am J Gastroenterol, 1986. **81**(4): p. 227-38.
9. Garvin, I.P., *Remarks on pneumonia biliosa*. South Med Surg, 1836. **1**: p. 537-544.
10. Kleinberger, G., *Leberfunktionsstörungen und -schäden bei kritisch kranken Intensivpatienten*. Leber Magen Darm, 1985. **15**(5): p. 175-85.
11. Sherlock S., *The liver in circulatory failure*. Diseases of the liver, ed. S.E. Schiff L, eds. 1987, Philadelphia: JB Lippincott. p. 1051-1058.
12. Gimson, A.E., *Hepatic dysfunction during bacterial sepsis*. Intensive Care Med, 1987. **13**(3): p. 162-6.
13. Maynard, N.D., Bihari, D.J., Dalton, R.N., Smithies M.N., Mason R.C., *Increasing splanchnic blood flow in the critically III*. Chest, 1995. **108**(6): p. 1648-54.
14. Grant, J.P., *Serum hepatic enzyme and bilirubin elevations during parenteral nutrition*. Surg Gynecol Obstet, 1977. **145**(4): p. 573-80.
15. Roy, C.C., Belli D.C., *Hepatobiliary complications associated with TPN: an enigma*. J Am Coll Nutr, 1985. **4**(6): p. 651-60.

16. Sheldon, G.F., Peterson, S.R., Sanders R., *Hepatic dysfunction during hyperalimentation*. Arch Surg, 1978. **113**(4): p. 504-8.
17. Baker, A.L., Rosenberg, I.H., *Hepatic complications of total parenteral nutrition*. Am J Med, 1987. **82**(3): p. 489-97.
18. Dowling, R.H., *Small bowel adaptation and its regulation*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1982. **74**: p. 53-74.
19. Mok, K.T., Meng, H.C., *Intestinal, pancreatic, and hepatic effects of gastrointestinal hormones in a total parenteral nutrition rat model*. J Parenter Enteral Nutr, 1993. **17**(4): p. 364-9.
20. Wolfe, B.M., Walker, B.K., Shaul, D.B., Wong. L., Ruebner, B., *Effect of total parenteral nutrition on hepatic histology*. Arch Surg, 1988. **123**(9): p. 1084-90.
21. Mok, K.T., *Etiology and outcome of total parenteral nutrition-induced hepatic dysfunction*. Am Surg, 1993. **59**(10): p. 650-5.
22. Ledgerwood, A., *Hepatobiliary complications of sepsis*. Heart Lung, 1976. **5**(4): p. 621-3.
23. Desmet, V.J., *Drug-induced liver disease: pathogenetic mechanisms and histopathological lesions*. Eur J Med, 1993. **2**(1): p. 36-47.
24. Aithal, P.G., Day, C.P., *The natural history of histologically proved drug induced liver disease*. Gut, 1999. **44**(5): p. 731-5.
25. te Boekhorst, T., , *Etiologic factors of jaundice in severely ill patients. A retrospective study in patients admitted to an intensive care unit with severe trauma or with septic intra-abdominal complications following surgery and without evidence of bile duct obstruction*. J Hepatol, 1988. **7**(1): p. 111-7.
26. Danan, G., Benichou, C., *Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries*. J Clin Epidemiol, 1993. **46**(11): p. 1323-30.
27. Benichou, C., *Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting*. J Hepatol, 1990. **11**(2): p. 272-6.
28. Ambühl, P., *Klinik und Therapie des akuten Nierenversagens*. Schweiz Med Forum, 2001(10): p. 232-236.
29. Neuschwander-Tetri, B.A., *Organ interactions in the hepatorenal syndrome*. New Horiz, 1994. **2**(4): p. 527-44.
30. Häussinger, D., *Leber und Niere*. 2. ed. Hepatologie, ed. W. Gerok. 1995, München: Urban & Schwarzenberg. p. 751-770.

31. Rotondo, A., *Score-Systeme für die Intensivmedizin*. *Intensiv - Fachzeitschrift für Intensivpflege und Anästhesie*, 1997. **5**(5): p. 210-212.
32. Unertl, K., Kottler, B.M., *Prognostische Scores in der Intensivmedizin*. *Anaesthesist*, 1997. **46**(6): p. 471-80.
33. Castella, X., Artigas, A., Bion, J., Kari, A., *A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study*. *The European/North American Severity Study Group*. *Crit Care Med*, 1995. **23**(8): p. 1327-35.
34. Polderman, K.H., Girbes, A.R.J., Thijs, L.G., Strack van Schijndel, R.J., *Accuracy and reliability of APACHE II scoring in two intensive care units. Problems and pitfalls in the use of APACHE II and suggestions for improvement*. *Anaesthesia*, 2001. **56**(1): p. 47-50.
35. von Bierbrauer, A., Riedel, S., Cassel, W., von Wichert, P., *Validierung des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III Scoringsystems und Vergleich mit APACHE II auf einer deutschen Intensivstation*. *Anaesthesist*, 1998. **47**(1): p. 30-8.
36. Clermont, G., Angus, D.C., *Severity scoring systems in the modern intensive care unit*. *Ann Acad Med Singapore*, 1998. **27**(3): p. 397-403.
37. Sherck, J.P., Shatney, C.H., *ICU scoring systems do not allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance*. *Crit Care Clin*, 1996. **12**(3): p. 515-23.
38. Marzi, I., *Multiorganversagen auf operativen und nicht-operativen Intensivstationen im Vergleich*. *Intensivmedizin*, 2000. **37**: p. 688-700.
39. Knaus, W.A., *APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system*. *Crit Care Med*, 1981. **9**(8): p. 591-7.
40. Knaus, W.A., *APACHE II: a severity of disease classification system*. *Crit Care Med*, 1985. **13**(10): p. 818-29.
41. Knaus, W.A., *The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults*. *Chest*, 1991. **100**(6): p. 1619-36.
42. Lemeshow, S., et. al., *A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights*. *Crit Care Med*, 1985. **13**(7): p. 519-25.
43. Lemeshow, S., et al., *Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients*. *Jama*, 1993. **270**(20): p. 2478-86.
44. Le Gall, J.R., *A simplified acute physiology score for ICU patients*. *Crit Care Med*, 1984. **12**(11): p. 975-7.

45. Le Gall, J.R., Lemeshow, S., Saulnier, F., *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.* *Jama*, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
46. Vincent, J.L., Ferreira, F., Moreno, R., *Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival.* *Crit Care Clin*, 2000. **16**(2): p. 353-66.
47. Vincent, J.L., Ferreira, F., Moreno, R., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.* *Intensive Care Med*, 1996. **22**(7): p. 707-10.
48. Marshall, J.C., Cook, D.J., Christou, N.V., Bernard, R.G., Sprung, C.L., Sibbald, W.J., *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome.* *Crit Care Med*, 1995. **23**(10): p. 1638-52.
49. Le Gall, J.R., Klar, J., Lemeshow, S., Saulnier, F., Alberti, C., Artigas, A., Teres, D., *The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group.* *Jama*, 1996. **276**(10): p. 802-10.
50. Wagner, D.P., *Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis.* *Crit Care Med*, 1994. **22**(9): p. 1359-72.
51. Lemeshow, S., J. Klar, and D. Teres, *Outcome prediction for individual intensive care patients: useful, misused, or abused?* *Intensive Care Med*, 1995. **21**(9): p. 770-6.
52. Lehmkühl, P., *Score-Systeme und Outcome-Vorhersage in der Intensivmedizin - Illusionen und Fakten,* . 1996, *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung.*
53. von Bierbrauer, A., *Wertigkeit des Hannover Intensive Score (HIS) in der internistischen Intensivmedizin.* *Med Klin*, 1998. **93**(9): p. 524-32.
54. Marks, R.J., *Predicting outcome in intensive therapy units--a comparison of APACHE II with subjective assessments.* *Intensive Care Med*, 1991. **17**(3): p. 159-63.
55. Bosman, R.J., Oudemane van Straaten, H.M., Zandstra, D.F., *The use of intensive care information systems alters outcome prediction.* *Intensive Care Med*, 1998. **24**(9): p. 953-8.
56. Chen, F.G., Khoo, S.T., *Critical care medicine--a review of the outcome prediction in critical care.* *Ann Acad Med Singapore*, 1993. **22**(3): p. 360-4.
57. Polderman, K.H., Thijs, L.G., Girbes, A.R., *Interobserver variability in the use of APACHE II scores.* *Lancet*, 1999. **353**(9150): p. 380.

58. Shann, F., *Mortality prediction model is preferable to APACHE*. BMJ, 2000. **320**(7236): p. 714.
59. McIntyre, N., *The limitations of conventional liver function tests*. Semin Liver Dis, 1983. **3**(4): p. 265-74.
60. Scheig, R., *Evaluation of tests used to screen patients with liver disorders*. Prim Care, 1996. **23**(3): p. 551-60.
61. Thomas, L., *Labor und Diagnose*. 2000, Frankfurt a. Main, TH-Books-Verlag.
62. B.d.P.I.e.V.-., *Rote Liste 2000*. 2000, Frankfurt a. M.: Rote Liste Service.
63. Dossing, M., Sonne, J., *Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance*. Drug Saf, 1993. **9**(6): p. 441-9.
64. Lock, G., Schömerich, J., *Arzneimittel-Nebenwirkung an der Leber*. Arzneimitteltherapie, 2000. **18**(9): p. 275-280.
65. Strohmeyer, G., Weik, C. *Leberschädigung durch Medikamente*. Z Gastroenterol, 1999. **37**(5): p. 367-78.
66. Kellum, J.A., Levin, N., Bouman, C., Lamerie, N., *Developing a consensus classification system for acute renal failure*. Curr Opin Crit Care, 2002. **8**(6): p. 509-14.
67. Druml, W., *Keine Neuigkeiten in der Therapie des akuten Nierenversagen?*. Wien Klin Wochenschr, 1999. **111**(4): p. 126-8.
68. Alkhunaizi, A.M., Schrier, R.W. *Management of acute renal failure: new perspectives*. Am J Kidney Dis, 1996. **28**(3): p. 315-28.
69. Epstein, S.K., Vuong, V. *Lack of influence of gender on outcomes of mechanically ventilated medical ICU patients*. Chest, 1999. **116**(3): p. 732-9.
70. Dragsted, L., Qvist, J., Madsen, M., *Outcome from intensive care. II. A 5-year study of 1308 patients: short-term outcome*. Eur J Anaesthesiol, 1989. **6**(2): p. 131-44.
71. Chassin, M.R., *Costs and outcomes of medical intensive care*. Med Care, 1982. **20**(2): p. 165-79.
72. Parno, J.R., *Hospital charges and long-term survival of ICU versus non-ICU patients*. Crit Care Med, 1982. **10**(9): p. 569-74.
73. Champion, E.W., *Medical intensive care for the elderly. A study of current use, costs, and outcomes*. Jama, 1981. **246**(18): p. 2052-6.
74. Nicolas, F., Le Gall, J.R., Alperovitch, A., Loirat, P., Villers, D., *Influence of patients' age on survival, level of therapy and length of stay in intensive care units*. Intensive Care Med, 1987. **13**(1): p. 9-13.

75. Horn, J., Geier, H.J., Seefried, G., Platt, D., *Intensivmedizin im höheren Alter aus der Sicht des Internisten*. Fortschr Med, 1992. **110**(13): p. 227-30.
76. Brooks, G.S., *Patterns of liver test abnormalities in patients with surgical sepsis*. Am Surg, 1991. **57**(10): p. 656-62.
77. Vincent, J.L., Baron, J.F., Reinhart, K., Gattinoni, L., Thijs, L., Webb, A., Meier-Hellmann, A., Nollet, G., Peres-Bota, D., *Anemia and blood transfusion in critically ill patients*. Jama, 2002. **288**(12): p. 1499-507.
78. Rao, M.P., Boralessa, H., Morgan, C., Soni, N., Goldhill, D.R., Brett, S.J., Boralessa, H., Contreras, M., *Blood component use in critically ill patients*. Anaesthesia, 2002. **57**(6): p. 530-4.
79. Hughes, C.A., Bates T., Dowling, R.H., *Cholecystokinin and secretin prevent the intestinal mucosal hypoplasia of total parenteral nutrition in the dog*. Gastroenterology, 1978. **75**(1): p. 34-41.
80. Bragg, L.E., Hollingsed, T.C., Thompson, J.S., *Urogastrone reduces gut atrophy during parenteral alimentation*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1990. **14**(3): p. 283-6.
81. Schedl, H.P., Wilson, H.D., Solomon, T.E., *Gastrin, somatostatin, and alimentary tract growth responses to small intestinal resection in the rat*. Digestion, 1988. **41**(4): p. 237-44.
82. Deitch, E.A., Winterton, J., Berg, R., *Effect of starvation, malnutrition, and trauma on the gastrointestinal tract flora and bacterial translocation*. Arch Surg, 1987. **122**(9): p. 1019-24.
83. Barber, A.E., *Bacterial overgrowth and intestinal atrophy in the etiology of gut barrier failure in the rat*. Am J Surg, 1991. **161**(2): p. 300-4.
84. Alverdy, J.C., Aloys, E., Moss, G.S., *Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut*. Surgery, 1988. **104**(2): p. 185-90.
85. Wilmore, D.W., *The gut: a central organ after surgical stress*. Surgery, 1988. **104**(5): p. 917-23.
86. Nolan, J.P., *Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury*. Hepatology, 1981. **1**(5): p. 458-65.
87. Deitch, E.A., *Bacterial translocation from the gut impairs systemic immunity*. Surgery, 1991. **109**(3 Pt 1): p. 269-76.
88. Deitch, E.A., *The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure*. Arch Surg, 1990. **125**(3): p. 403-4.

89. Bell, R.L., *Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants*. J Parenter Enteral Nutr, 1986. **10**(4): p. 356-9.
90. WHO, *International drug monitoring: the role of the hospital*. Who Tech Rep Ser, 1969(425).
91. Zimmerman, H.J., Ishak, K.G. *General aspects of drug-induced liver disease*. Gastroenterol Clin North Am, 1995. **24**(4): p. 739-57.
92. Pohl, L.R., *Drug-induced allergic hepatitis*. Semin Liver Dis, 1990. **10**(4): p. 305-15.
93. McKindley, D.S., Hanes, S., Boucher, B.A. *Hepatic drug metabolism in critical illness*. Pharmacotherapy, 1998. **18**(4): p. 759-78.
94. Jellett, L.B., Heazlewood, V.J., *Pharmacokinetics in acute illness*. Med J Aust, 1990. **153**(9): p. 534-41.
95. Sherlock, S., *The spectrum of hepatotoxicity due to drugs*. Lancet, 1986. **2**(8504): p. 440-4.
96. White, L.M., Gardner, S.F., Talley, J.D., *Adverse drug reactions*. J Ark Med Soc, 1996. **93**(7): p. 340-2.
97. Werth, B., Kuhn, M., Hartmann, K., Kobler, E., Reinhart, W.H., *Medikamentöse Hepatopathien: Erfahrungen der Schweizerischen Arzneimittel-Nebenwirkungs-Zentrale (SANZ) 1989-1991*. Schweiz Med Wochenschr, 1993. **123**(23): p. 1203-6.
98. Lamy, P.P., *Adverse drug effects*. Clin Geriatr Med, 1990. **6**(2): p. 293-307.
99. Romac, D.R., Albertson, T.E., *Drug interactions in the intensive care unit*. Clin Chest Med, 1999. **20**(2): p. 385-99, ix.
100. Gray, S.L., Sager, M., Lestico, M.T., Jalaluddin, M., *Adverse drug events in hospitalized elderly*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1998. **53**(1): p. M59-63.
101. Hallas, J., *Drug related admissions to medical wards: a population based survey*. Br J Clin Pharmacol, 1992. **33**(1): p. 61-8.
102. Bates, D.W., *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group*. Jama, 1995. **274**(1): p. 29-34.
103. Fuhr, U., *'Klinisch bedeutsame' neue Arzneimittelinteraktionen*. Med Klin, 1999. **94**(2): p. 120-4.
104. A.T.I, *Vom Verdacht zur Diagnose: ABC der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. Arzneimittelinformation Berlin 2000.
105. Pillans, P.I., *Drug associated hepatic reactions in New Zealand: 21 years experience*. N Z Med J, 1996. **109**(1028): p. 315-9.

106. Friis, H., Andreasen, P.B., *Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987.* J Intern Med, 1992. **232**(2): p. 133-8.
107. Lewis, J.H., Zimmerman, H.J., *Drug-induced liver disease.* Med Clin North Am, 1989. **73**(4): p. 775-92.
108. Jakob, S.M., *Clinical review: splanchnic ischaemia.* Crit Care, 2002. **6**(4): p. 306-12.
109. Zimmerman, H.J., *Drug-induced liver disease.* Clin Liver Dis, 2000. **4**(1): p. 73-96, vi.
110. Schentke, K.U., Porst, H., Tschopel, L., *Medikamentöse Leberschäden aus klinischer Sicht.* Gastroenterol J, 1990. **50**(1): p. 12-5.
111. Shellman, R.G., Fulerson W.J., DeLong, E., Piantadosi, A.C., *Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit.* Crit Care Med, 1988. **16**(7): p. 671-8.
112. Epstein, M., *Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy.* J Am Soc Nephrol, 1994. **4**(10): p. 1735-53.
113. Gines, P., Arroyo, V., *Hepatorenal syndrome.* J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(8): p. 1833-9.
114. Saggs, P., *Liver failure in the critically ill.* Nurs Crit Care, 2000. **5**(1): p. 40-8.
115. Keller, F., Heinze, H., Jochimsen, F., Paßfall, J., Schuppan, D., Büttner, B., *Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis.* Ren Fail, 1995. **17**(2): p. 135-46.
116. Lang, F., Gerok, W., Häussinger, D., *New clues to the pathophysiology of hepatorenal failure.* Clin Investig, 1993. **71**(2): p. 93-7.
117. Levy, M., *Hepatorenal syndrome.* Kidney Int, 1993. **43**(3): p. 737-53.
118. Moreau, R., *Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis.* J Gastroenterol Hepatol, 2002. **17**(7): p. 739-47.
119. Iwatsuki, S., *Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation.* N Engl J Med, 1973. **289**(22): p. 1155-9.
120. Koppel, M.H., *Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease.* N Engl J Med, 1969. **280**(25): p. 1367-71.
121. Pandey, C.K., *Hepatorenal syndrome: pathophysiology and treatment.* J Assoc Physicians India, 2002. **50**: p. 819-25.

122. Gines, A., Escorsel, A., Gines, P., Salo, P., Jimenez, W., Inglada, L., Navasa M., Claria, J., Rimola, A., Arroyo, V., Rodes, J., *Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites*. Gastroenterology, 1993. **105**(1): p. 229-36.
123. Moore, K., Wendon, J., Frazer, M., Karani, J., Williams, R., Badr, K., *Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome*. N Engl J Med, 1992. **327**(25): p. 1774-8.
124. Biswas, K.D., Jain, A.K., *Hepatorenal syndrome*. Trop Gastroenterol, 2002. **23**(3): p. 113-6.
125. Gentilini, P., *Update on ascites and hepatorenal syndrome*. Dig Liver Dis, 2002. **34**(8): p. 592-605.
126. Daskalopoulos, G., *Effects of captopril on renal function in patients with cirrhosis and ascites*. J Hepatol, 1987. **4**(3): p. 330-6.
127. Better, O.S., Schrier, R.W., *Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver*. Kidney Int, 1983. **23**(2): p. 303-11.
128. Badr, K.F., Brenner, B.M., Ichikawa, I., *Effects of leukotriene D4 on glomerular dynamics in the rat*. Am J Physiol, 1987. **253**(2 Pt 2): p. F239-43.
129. Gulbins, E., *Cysteinyl leukotriene actions on the microcirculation of the normal and split hydronephrotic rat kidney*. Eur J Clin Invest, 1991. **21**(2): p. 184-96.
130. Lang, F., Gerok. W., Häussinger, D., *Hepatorenal reflex regulating kidney function*. Hepatology, 1991. **14**(4 Pt 1): p. 590-4.
131. Lang, F., Tschernko, El, Häussinger, D., *Hepatic regulation of renal function*. Exp Physiol, 1992. **77**(5): p. 663-73.
132. Jalan, R., *Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man?* Gut, 1997. **40**(5): p. 664-70.
133. Ming, Z., Smyth, D.D, Lauth, W.W., *Decreases in portal flow trigger a hepatorenal reflex to inhibit renal sodium and water excretion in rats: role of adenosine*. Hepatology, 2002. **35**(1): p. 167-75.
134. Hutchinson, C., Craig, S., Ridley, S., *Sequential organ scoring as a measure of effectiveness of critical care*. Anaesthesia, 2000. **55**(12): p. 1149-54.
135. Zauner, C.A., Apsner, R.C., Kranz, A., Kramer, L., Madl, C., Schneider, B., Schneeweiss, B., Ratheiser, K., Stockenhuber, F., Lenz, K., *Outcome prediction for*

- patients with cirrhosis of the liver in a medical ICU: a comparison of the APACHE scores and liver-specific scoringsystems.* Intensive Care Med, 1996. **22**(6): p. 559-63.
136. Dickson, E.R., *Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making.* Hepatology, 1989. **10**(1): p. 1-7.
137. Orrego, H., *Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease.* Gastroenterology, 1979. **76**(1): p. 105-15.
138. Aggarwal, A., Ong, J.P., Zobair, M.Y., Nelson, D.R., Hoffman-Hogg, L., Arroliga, A.C., *Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU.* Chest, 2001. **119**(5): p. 1489-97.
139. Zimmerman, J.E., Knaus, A.W., Wagner D.P., Nystrom P.O., *Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival.* Hepatology, 1996. **23**(6): p. 1393-401.
140. Meyer, F.P., *Indicative therapeutic and toxic drug concentrations in plasma: a tabulation.* Int J Clin Pharmacol Ther, 1994. **32**(2): p. 71-81.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Kerstin Wernken, geb. Franzel
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Geburtsdatum/-ort: 02.02.1977, Krefeld
Familienstand: Verheiratet

Berufserfahrung

09/2003-09/2004 Ärztin im Praktikum
Klinik für Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie
Klinikum Krefeld
Seit 10/2004 Assistenzärztin
Klinik für Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie
Klinikum Krefeld

Studium

1996 Beginn des Studiums der Humanmedizin
(RWTH-Aachen)
1998 Physikum - Note: 3,0
1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung - Note: 3,0
1999/2000 Erasmus-Studium / Reformstudiengang
(Universität Maastricht / Niederlande)
2000 – 2002 Weiterführung des Studiums der Humanmedizin
(RWTH-Aachen)
2002 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung - Note: 2,0
2002 – 2003 Praktisches Jahr
(Klinikum Krefeld, Lehrkrankenhaus der
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf)
2003 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung – Note: 1,0
Gesamtnote: 1,83
seit 2001 Fernstudium ‚BWL für Mediziner‘
(Professor Braunschweig-Institut, Köln - ZfU-Nr: 512480)

Dissertation:

2005 Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. S. Matern
Thema: Prognostische Bedeutung und ätiologische Aspekte von
Leberfunktionsstörungen bei internistischen Intensivpatienten

Schulbildung

1987-1993 Ricarda-Huch-Gymnasium, Krefeld
1993-1994 High-School Bad Axe, Michigan, USA
Abschluss: High-School Diploma - GPA: 4,0
1994-1996 Ricarda-Huch-Gymnasium, Krefeld
Abschluss: Abitur - Note: 1,5

Sonstige Kenntnisse

Sprachen Sehr gute Englischkenntnisse
Französisch- und Niederländischkenntnisse
Kursus der Gebärdensprache
EDV Sehr gute MS-Office®- und SAS®-Kenntnisse

Ehrenamtliche Tätigkeiten

1997-2001 Tätigkeit als leitender Local Exchange Officer (LEO) in Aachen für
den Deutschen Famulantenaustausch (DFA)
2001-2002 Vize-Präsidentin des Deutschen Famulantenaustauschs (DFA)

Krefeld, im Juni 2005