

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Direktor: Prof. Dr. med. Patrick Michl

**Die Beziehung zwischen Serumferritin, Leberinsuffizienz und portaler
Hypertension bei Patienten mit Leberzirrhose**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Felix Benjamin Keitel
geboren am 12.09.1988 in Köthen (Anhalt)

Betreuerin: PD Dr. med. habil. Cristina Ripoll

Gutachterin/Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Matthias Girndt
2. PD Dr. med. Beate Appenrodt (Köln)

21.08.2018

22.10.2019

Referat

Erhöhtes Serumferritin und Eisenüberschuss sind häufig beobachtete Phänomene bei nicht-Hämochromatose-bedingter Leberzirrhose, wobei über die Hintergründe bisher wenig bekannt ist.

Ziel dieser Studie war es, die Zusammenhänge zwischen erhöhtem Serumferritin, Leberinsuffizienz (Child-Pugh- und MELD-Score), portaler Hypertension, geschätzt durch den Lebervenenverschlussdruckgradienten (HVPG), systemischer und hepatischer Inflammation (CRP, ASAT und ALAT) sowie des Kurzzeitüberlebens bei Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen.

Es handelt sich um eine zweiteilige Studie – eine retrospektive, monozentrische Querschnittsstudie und eine Follow-up-Studie. Die Studienpopulation bestand aus 51 Patienten mit Leberzirrhose, die zwischen Januar 2008 und Mai 2012 am Universitätsklinikum Halle/Saale eine invasive Hämodynamikmessung mit HVPG-Bestimmung und eine umfangreiche Labordiagnostik mit Bestimmung des Serumferritins erhielten. Die Patienten wurden anschließend über einen Zeitraum bis Januar 2013 beobachtet.

Die Ergebnisse zeigen Korrelationen zwischen Serumferritin und Child-Pugh-, MELD-Score, Serumnatrium, dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP), Aszites sowie systemischer und hepatischer Inflammation (CRP, ASAT). Dagegen ergab sich kein Zusammenhang zwischen Ferritin und HVPG. Ebenso ergab sich kein prognostischer Wert für Ferritin hinsichtlich der Kurzzeitmortalität.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass Serumferritin in der Pathophysiologie der Leberzirrhose auf zwei Ebenen agiert. Es bestehen Assoziationen einerseits zu Leberinsuffizienz und den Komplikationen der portalen Hypertension, nämlich zirkulatorischer Dysfunktion und Aszites, andererseits zu systemischer und hepatischer Inflammation. Serumferritin ist deshalb sowohl als Korrelat des Eisenüberschusses als auch als Entzündungsmarker bei Leberzirrhose zu werten.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Leberzirrhose - Grundlagen	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	1
1.1.3	Pathogenese	2
1.2	Leberzirrhose – Pathophysiologie	2
1.2.1	Leberinsuffizienz	3
1.2.2	Portale Hypertension	3
1.3	Messung von Leberfunktion und portaler Hypertension	5
1.3.1	Child-Pugh-Score	5
1.3.2	MELD-Score	6
1.3.3	Lebervenenverschlussdruckmessung	8
1.4	Kompensiertes und dekompenziertes Stadium	10
1.5	Eisenhomöostase – Regulation und Pathophysiologie	13
1.5.1	Hämochromatose, Heparidin und seine Bedeutung im Eisenstoffwechsel	13
1.5.2	Regulation von Heparidin	14
1.5.3	Eisenresorption	15
1.5.4	Eisenüberschuss und Leberzirrhose	16
1.6	Ferritin	17
1.6.1	Ferritin und seine Bedeutung im Eisenstoffwechsel	17
1.6.2	Ferritin als Akut-Phase-Protein	18
1.6.3	Epidemiologie und Ursachen für erhöhtes Ferritin	18
1.6.4	Erhöhtes Ferritin bei Lebererkrankungen	19
2.	Zielstellung	21
3.	Material und Methodik	23
3.1	Studiendesign	23
3.1.1	Einschlusskriterien	23
3.1.2	Ausschlusskriterien	23
3.2	Klinische und anamnestische Parameter	24
3.3	Laboranalytik	24
3.4	Hämodynamikmessung und HVPK-Bestimmung	25

3.4.1	Technik der Lebervenenkatheterisierung	25
3.4.2	Technik der HVPG-Messung	25
3.4.3	Bestimmung der systemischen hämodynamischen Parameter	26
3.4.4	Komplikationen des Eingriffes	26
3.5	Follow-up-Studie	27
3.6	Statistische Analyse	27
4.	Ergebnisse	28
4.1	Patienten	28
4.2	Univariate Analyse	30
4.2.1	Korrelation zwischen Ferritin und den Basisparametern	32
4.2.2	Korrelation zwischen Ferritin und hämatologischen Parametern	32
4.2.3	Korrelation zwischen Ferritin und weiteren Parametern des Eisenstoffwechsels	33
4.2.4	Korrelation zwischen Ferritin und Leberinsuffizienz	33
4.2.5	Korrelation zwischen Ferritin und portaler Hypertension	35
4.2.6	Korrelation zwischen Ferritin und den Komplikationen der Leberzirrhose	36
4.2.7	Korrelation zwischen Ferritin und zirkulatorischer Dysfunktion	37
4.2.8	Korrelation zwischen Ferritin und systemischer Inflammation	38
4.2.9	Korrelation zwischen Ferritin und hepatischer Inflammation	38
4.3	Multivariate Analyse	39
4.4	Korrelation zwischen Ferritin und Mortalität	40
5.	Diskussion	41
5.1	Ferritin und Leberinsuffizienz	41
5.2	Ferritin, portale Hypertension und ihre Komplikationen	43
5.3	Ferritin und Inflammation	45
5.4	Unabhängige Prädiktoren für erhöhtes Ferritin	46
5.5	Ferritin und Mortalität	47
5.6	Limitationen der Studie	47
6.	Zusammenfassung	49
7.	Literaturverzeichnis	50
8.	Thesen	58

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	-	Abbildung
ADH	-	adiuretisches Hormon
ALAT (U/l)	-	Aspartat-Aminotransferase
ALAT (U/l)	-	Alanin-Aminotransferase
BMI (kg/m ²)	-	Body Mass Index
bzw.	-	beziehungsweise
ca.	-	circa
CRP (mg/l)	-	C-reaktives Protein
CSPH	-	Clinically Significant Portal Hypertension
DNA	-	Deoxyribonucleic Acid
d. h.	-	das heißt
EPO	-	Erythropoietin
FHVP	-	Free Hepatic Vein Pressure
HAMP	-	Hepcidin Antimicrobial Peptide
Hb (mmol/l)	-	Hämoglobin
HBV	-	Hepatitis-B-Virus
HCC	-	Hepatocellular carcinoma
HCV	-	Hepatitis-C-Virus
HDV	-	Hepatitis-D-Virus
HF (bpm)	-	Herzfrequenz
HFE	-	High Fe (lateinisch „Ferrum“, Eisen)
HSC	-	Hepatic Stellate Cell
HVPG (mmHg)	-	Hepatic Venous Pressure Gradient
HZV (l/min)	-	Herzzeitvolumen
IFN- γ	-	Interferon gamma
ICG	-	Indocyaningrün
IL-1 β	-	Interleukin 1 beta
IL-6	-	Interleukin 6
IL-12	-	Interleukin 12
INR	-	International Normalized Ratio
IQR	-	Interquartile Range

log _e / ln	-	binärer Logarithmus
MAP (mmHg)	-	Mean Arterial Pressure
MCH (pg/Ery)	-	Mean Corpuscular/Cellular Hemoglobin
MCV (µm ³)	-	Mean Corpuscular/Cell Volume
MEGX	-	Monoethylglycinoxylidid
MELD	-	Model for End Stage Liver Disease
mRNA	-	Messenger Ribonucleic Acid
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NASH	-	nichtalkoholische Steatohepatitis
NK-Zelle	-	natürliche Killer-Zelle
NO	-	Stickstoffmonoxid
ORBIS	-	Name eines Krankenhausinformationssystems von „Agfa Healthcare“
p	-	p-Wert, statistische Signifikanz
r	-	Korrelationskoeffizient (Statistik)
s.	-	siehe
SI	-	Système international d'unités (internationales Einheitensystem)
sog.	-	sogenannte/-n/-r
SPSS	-	Name eines Statistikprogramms der Softwarefirma „IBM“
TNF-α	-	Tumornekrosefaktor alpha
SVR (dyn*s/cm ⁵)	-	Systemic Vascular Resistance
TIPS	-	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
TNF-α	-	Tumornekrosefaktor alpha
TfR1	-	Transferrinrezeptor 1
TfR2	-	Transferrinrezeptor 2
u. a.	-	unter anderem
UNOS	-	United Network for Organ Sharing
USA	-	United States of America
WHVP	-	Wedge Hepatic Vein Pressure
ZVD (mmHg)	-	zentraler Venendruck

1. Einleitung

1.1 Leberzirrhose – Grundlagen

Der Begriff „Zirrhose“ wurde 1819 von dem französischen Arzt René Laënnec auf Grund der gelblichen Farbe (altgr. *kirrhos* – gelb-braun) zirrhotischer Lebern geprägt [1]. Die Zirrhose im histopathologischen Sinne ist definiert durch die Zerstörung der leberspezifischen Gewebsstruktur durch die Bildung von Bindegewebssepten, intrahepatischer porto-systemischer Shunts sowie durch diffuse Fibrose, Nekrose und Regeneratknoten [1–3].

1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Leberzirrhose ist in Europa stark von der Region abhängig. Obduktionsstudien zufolge schwankt sie europaweit zwischen 5% (Dänemark) und 10% (Italien) [4]. In Deutschland wird die Prävalenz auf zwischen 0,7 und 1,0% geschätzt [5]. Vermutlich liegen die Zahlen jedoch höher. Offiziell sterben europaweit ca. 170.000 Menschen pro Jahr an den Folgen einer Leberzirrhose [6]. Im Jahre 2002 waren in Deutschland 18.341 Todesfälle auf Grund einer Leberzirrhose zu beklagen [4].

1.1.2 Ätiologie

Als Ursache der Leberzirrhose ist allen voran der Alkoholabusus zu nennen. Für Deutschland gab das Bundesamt für Statistik 2002 für etwa die Hälfte aller Leberzirrhosen eine alkoholische Genese an [4]. 2009 starben in Deutschland 8.619 Menschen an den Folgen einer alkoholischen Leberzirrhose [7]. Zu den häufigsten nicht-alkoholbedingten Ursachen der Zirrhose gehören die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), Infektionen mit HBV, HCV, und HDV, Autoimmunhepatitis, primär biliäre Cholangitis, primär sklerosierende Cholangiitis, Morbus Wilson, α 1-Antitrypsinmangel, Hämochromatose, kardiale Zirrhose sowie verschiedene Toxine und hepatotoxische Medikamente [2, 4, 8, 9]. Bei 10% aller Zirrhosen kann keine Ursache gefunden werden; sie werden als kryptogene Leberzirrhose bezeichnet [4].

1.1.3 Pathogenese

Nach Kontakt der Hepatozyten mit einer schädigenden Noxe kommt es zu einer inflammatorischen Reaktion. NK-, Kupfer- und Gallengangendothelzellen sezernieren Zytokine (darunter IFN- γ und TNF- α) und Wachstumsfaktoren, während geschädigte Hepatozyten zytotoxische Substanzen (z. B. Acetaldehyd und Sauerstoffradikale) freisetzen. Daraufhin werden die im Dissé-Raum gelegenen „Hepatic stellate cells“ (HSC), auch „Ito-Zellen“ genannt, aktiviert. Diese differenzieren sich zu Myofibroblasten und produzieren extrazelluläre Matrix sowie antifibrinolytische Substanzen. Dieser Prozess wird als „Leberfibrogenese“ bezeichnet [10].

Als Folge kommt es zum Untergang von Hepatozyten sowie zu einer sinusoidalen Kapillarisation, d. h. zum Verlust der Fenestrierung des sinusoidalen Endothels durch Bildung von Pseudomembranen. Weiterhin kommt es zum Untergang von Hepatozyten, zur Bildung von intrahepatischen porto-systemischen Shunts, Gewebnarben in Form von Bindegewebssepten und letztendlich zur Proliferation von hepatischen Stammzellen. Letztere verdichten sich in sog. Regeneratknoten. Diese Entwicklung geht unweigerlich mit der Zerstörung der spezifischen Gewebsstruktur der Leber einher und stellt die Zirrhose, das Endstadium vieler chronischer Lebererkrankungen, dar [10, 11].

1.2 Leberzirrhose – Pathophysiologie

Die Leber ist das größte und wichtigste Stoffwechselorgan im menschlichen Organismus. Zu ihrer Funktion gehören die Synthese und Verstoffwechslung verschiedener Substanzen sowie ihre Rolle als „Schaltelement“ im Blutkreislauf. Im Folgenden wird auf die Pathogenese der Zirrhose sowie auf die zwei Hauptpathomechanismen, Leberinsuffizienz und portale Hypertension, eingegangen.

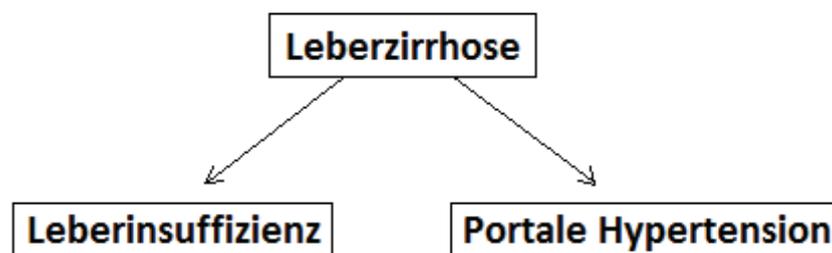


Abb. 1: Die zwei Hauptpathomechanismen der Leberzirrhose

1.2.1 Leberinsuffizienz

Die Funktion der Leber umfasst die Synthese von Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden, Vitamin A sowie die Entgiftung und Biotransformation schädlicher Substanzen (z. B. Alkohol, Ammonium). Die aus der Zirrhose resultierende Leberfunktionsstörung bzw. -insuffizienz kann durch zwei Mechanismen veranschaulicht werden: Zum einen kommt es zum Defekt und zum Untergang von Hepatozyten, zum anderen führt die sich entwickelnde sinusoidale Kapillarisation zu einer verlängerten Diffusionsstrecke zwischen Blut und Hepatozyt. Aus letzterer resultiert eine Störung der Verstoffwechslung insbesondere makromolekularer Substanzen [10]. Die Leberinsuffizienz umfasst ein Defizit sowohl der Syntheseleistung von Proteinen und Enzymen als auch der Metabolisierung verschiedener Substanzen. Erstere spiegelt sich u. a. in der verminderten Serumkonzentration von Albumin und Gerinnungsfaktoren des intrinsischen und extrinsischen Systems wieder [12]. Letztere führt zu einem gestörten Bilirubinstoffwechsel, welcher zu einem hepatischen Ikterus führt [13].

1.2.2 Portale Hypertension

Neben den oben genannten pathophysiologischen Veränderungen führen komplexe, sowohl intra- als auch extrahepatische Mechanismen zur Ausbildung eines erhöhten Pfortaderdrucks, der sog. portalen Hypertension (auch portale Hypertonie genannt). Intrahepatisch beobachtet man eine Zunahme des vaskulären Widerstands, die durch zwei Mechanismen, und zwar eine strukturelle und eine dynamische Komponente, erklärt werden kann.

Zur strukturellen Komponente zählen die oben erwähnten Strukturveränderungen des Lebergewebes im Rahmen der Leberfibrogenese. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es vermehrt zu intrahepatischer Thrombenbildung kommt, was zu einer Erhöhung des vaskulären Widerstands beiträgt [14].

Die dynamische Komponente wird durch eine intrahepatische, endotheliale Dysfunktion beschrieben. Hierbei kommt es zum Zusammenspiel zwischen kontraktilen Elementen diverser Zellen und vasoaktiven Substanzen: Aktivierte HSC und glatte Muskelfasern der Sinusoide der Portalfelder kontrahieren sich, vermutlich durch ein Ungleichgewicht vasoaktiver Mediatoren zugunsten einer Vasokonstriktion.

Ursächlich ist ein lokaler Mangel an Stickstoffmonoxid (NO) sowie eine erhöhte Aktivität von Endothelin 1, Norepinephrin, Angiotensin II und Vasopressin [15, 16]. Extrahepatisch kann eine Abnahme des systemischen und besonders des splanchnischen Gefäßwiderstandes beobachtet werden, was zu einem erhöhten Blutfluss in den Eingeweiden führt und somit zur portalen Hypertension beiträgt [17]. Nach dem Ohm'schen Gesetzes fungieren die Leber und das Pfortadersystem als „Schaltelement“ mit einem gewissen Widerstand im porto-systemischen Blutkreislauf. Der Leberperusionsdruck wird sowohl durch einen erhöhten intrahepatischen Widerstand als auch durch einen erhöhten portalen Blutfluss gesteigert (s. Abb. 2) [17, 18].

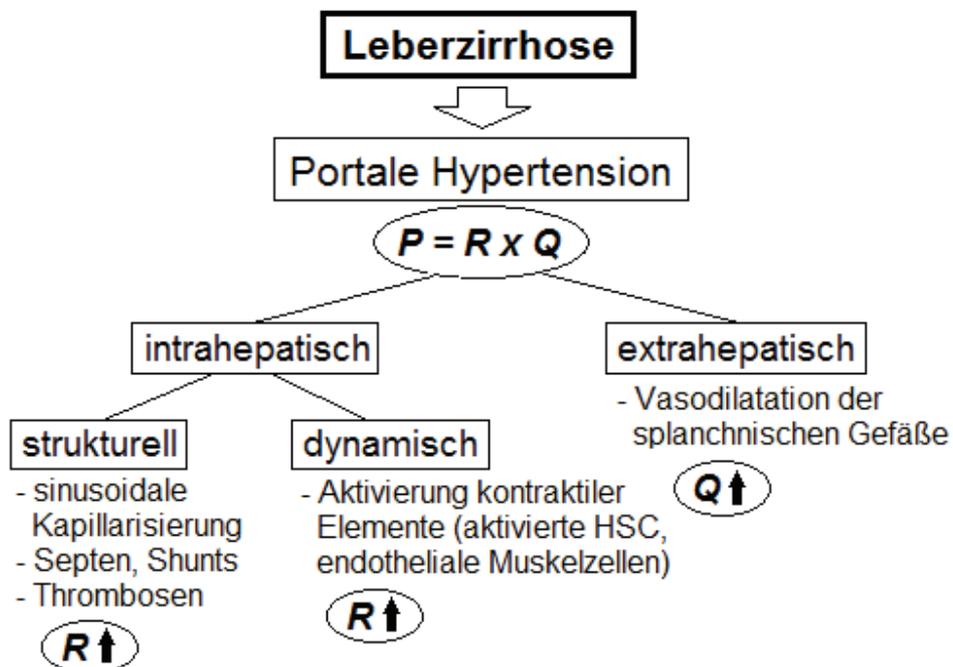


Abb. 2: Pathophysiologie der Entstehung einer portalen Hypertension unter Berücksichtigung des Ohm'schen Gesetzes (P = Leberperusionsdruck, R = Gefäßwiderstand, Q = hepatischer Blutfluss)

Bei Patienten mit portaler Hypertension wird häufig ein hyperdynamischer Kreislauf beobachtet [23]. Charakteristisch hierfür ist ein gesteigertes Herzzeitvolumen bei gleichzeitig reduziertem peripheren Gefäßwiderstand. Klinisch können warme Extremitäten, kutane Spider naevi, ein pulsierendes Nagelbett und eine große Pulsamplitude beobachtet werden. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) ist erniedrigt.

Die Pathophysiologie ist komplex und noch nicht vollständig verstanden. Es wird von einer initialen, durch NO vermittelten, splanchnischen Vasodilatation ausgegangen.

Das erhöhte Plasmavolumen und die entstehenden porto-systemischen Shunts führen zu einem erhöhtem zentralvenösen Rückstrom und dadurch zu einer reflektorisch gesteigerten Herzrate. Kompensatorisch kommt es auch zu einer gesteigerten Aktivität des Sympathikus', des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie einer erhöhten Sekretion von Vasopressin/ADH [19, 23, 24].

Der hyperdynamische Kreislauf mündet im weiteren Krankheitsverlauf in eine zirkulatorische Dysfunktion, welche komplizierend zu Hyponatriämie und hepato-renalem Syndrom führen kann [25, 26].

Eine weitere wichtige Rolle in der Pathogenese der portalen Hypertension spielt die bakterielle Translokation [19]. Sowohl in Tierversuchen als auch bei Patienten mit Leberzirrhose konnten erhöhte Endotoxinspiegel im Serum nachgewiesen werden, wobei diese bei zirrhotischen Ratten und auch Patienten mit Aszites, einer Folge der portalen Hypertension, oft erhöht vorlagen [20, 21]. Auch besteht eine Assoziation zwischen bakterieller DNA im Serum und einer Zunahme von peripherer Vasodilatation und intrahepatischer, endothelialer Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose [22]. Es wird daher davon ausgegangen, dass die bakterielle Translokation sowohl über die Erhöhung des intrahepatischen Widerstandes als auch über die periphere Vasodilatation die portale Hypertension beeinflussen kann.

1.3 Messung von Leberfunktion und portaler Hypertension

Zwei gängige Modelle zur Einteilung in Schweregrade der Leberzirrhose sind derzeit weltweit in Verwendung: der Child-(Turcotte)-Pugh- und der MELD-Score. Das jeweilige Ergebnis des Scores erlaubt eine Einteilung in numerische Schweregrade mit prognostischer Relevanz.

1.3.1 Child-Pugh-Score

Die Ärzte C. J. Child und J. G. Turcotte etablierten 1964 eine Klassifikation, mit deren Hilfe das Operationsrisiko für eine Shunt-Operation bei Patienten mit Leberzirrhose und stattgehabter Ösophagusvarizenblutung eingeschätzt werden konnte. Sie beinhaltete die folgenden Kriterien: Aszites, hepatische Enzephalopathie, Bilirubin, Albumin und Ernährungszustand. 1973 wurde diese Klassifikation von R. Pugh modifiziert, indem der Ernährungszustand durch die Prothrombinzeit ersetzt wurde.

Später wurde diese durch den standardisierten INR-Wert ersetzt [27]. Der Child-(Turcotte)-Pugh-Score (kurz: Child-Pugh-Score) fungiert als Prädiktor für die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose [27 – 29]. Bis 2007 wurde der Child-Pugh-Score für die Stratifizierung von Zirrhosepatienten auf der Transplantationsliste der Organisation „Eurotransplant“ eingesetzt [27, 28].

Die Nachteile des Child-Pugh-Scores sind der Deckeneffekt (hohe Laborparameter, z. B. Bilirubin, werden nicht mehr diskriminiert), relativ wenig Kategorien (von 5 bis 15 Punkten) und die Subjektivität bei der Einschätzung des Schweregrades von Aszites und hepatischer Enzephalopathie [30 – 32].

Die Child-Pugh-Klassifikation teilt die Patienten anhand von Punkten in Schweregrade (A, B und C) ein. (s. Tabelle 1) [30].

Tabelle 1: Berechnung des Child-Pugh-Score (in SI-Einheiten)

Child-Pugh-Klassifikation			
	<u>1 Punkt</u>	<u>2 Punkte</u>	<u>3 Punkte</u>
Bilirubin (µmol/l)	< 34,21	34,21 – 51,31	> 51,31
Albumin (g/l)	> 35	28 – 35	< 28
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Aszites	-	therapierbar	therapierefraktär
Hepatische Enzephalopathie	-	Grad I – II	Grad III – IV
<i>Child A = 5 – 6 Punkte; Child B = 7 – 9 Punkte; Child C = 10 – 15 Punkte</i>			

1.3.2 MELD-Score:

Der MELD-Score (MELD = Model for End-Stage Liver Disease) wurde 2000 von M. Malinchoc an der Mayo-Klinik in Rochester (USA) entworfen, um die 3-Monate-Mortalitätsrate nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen porto-systemischen Shunts (kurz: TIPS) bei Patienten mit Leberzirrhose einzuschätzen [33, 34]. Da er sich dem bis dato gängigen Child-Pugh-Score als überlegen erwies – er berechnet sich im Gegensatz zum Child-Pugh-Score nur aus objektiven und reproduzierbaren Parametern –, wurde er in den USA zur Standardklassifikation. Nach seiner Evaluation für heterogene Ätiologien der Leberzirrhose wurde der

MELD-Score für die Bestimmung der Dringlichkeit eines Patienten auf der Lebertransplantationsliste ab 2002 durch das amerikanische „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) angewandt, ab 2003 von „Eurotransplant“ geprüft und im Jahre 2006 von dieser endgültig in ihr Leberallokationssystem integriert [28, 33].

Der MELD-Score errechnet sich aus den drei Laborparametern Bilirubin, Kreatinin und INR (s. Abb. 3). Auf Grund der logarithmischen Formel gilt als untere Schwelle die Zahl 1. Als obere Schwelle für Serumkreatinin wurde der Wert 4 mg/dl (= 354 µmol/l) festgelegt [33]. Die ursprüngliche Formel beinhaltete zusätzlich die Ätiologie der Leberzirrhose, da diese für die post-TIPS-Mortalität von Wichtigkeit war (so hatten z. B. alkoholische und cholestatische Zirrhose ein besseres Outcome als Hepatitis-assoziierte Zirrhose). Aus ethischen Gründen wurde dieser Faktor jedoch aus dem Modell herausgenommen, was die Genauigkeit des MELD-Scores nicht schmälerte [35].

$$\text{MELD} = 3,78 \times \log_e (\text{Bilirubin gesamt} / \text{mg/dl}) + 11,20 \times \log_e (\text{INR}) + 9,57 \times \log_e (\text{Serumkreatinin} / \text{mg/dl})$$

Abb. 3: Berechnung des MELD-Score ($\log_e = \ln$, binärer Logarithmus)

Auch der MELD-Score wird als Prädiktor für Überlebenszeit und Dekompensationswahrscheinlichkeit genutzt. So existiert eine Korrelation zur 3-Jahre-Mortalität, wobei Werte über 40 mit der höchsten Mortalität einhergingen (s. Tabelle 2) [36].

Tabelle 2: MELD-Score mit 3-Monate-Mortalität nach Wiesner et al.

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

Trotz aller Vorteile konnte sich der MELD-Score gegen den Child-Pugh-Score in punkto Präzision nicht durchsetzen, wie sich bei einer Vergleichsstudie (n = 308) herausstellte [31]. Der sich unterscheidende Parameter Serumkreatinin ist zwar ein spezifischer, jedoch sehr unsensitiver Marker, da er z. B. von der Muskelmasse des

Körpers, der endogenen Kreatinproduktion der Leber (stark variabel bei Proteinmangel) und von einer laufenden Diuretikatherapie abhängt [37]. Nichtsdestotrotz konnten einige Studien zeigen, dass sich für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose genauere prädiktive Werte hinsichtlich Mortalität erzielen ließen [30, 31, 38, 39].

Die Überlegung, dass Patienten mit Aszites häufig eine Hyponatriämie aufweisen, Aszites als Parameter jedoch zu subjektiv ist, führte zur Integration des Serumnatriums in den MELD-Score [26, 40]. Der MELD-Na-Score errechnet sich aus $MELD + 1.59 \times (135 - \text{Serumnatrium})$. Er gilt als noch aussagekräftiger für die Prognose von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose als der herkömmliche MELD-Score und findet z. B. bei Patienten mit stattgehabter Varizenblutung hinsichtlich Re-Blutungswahrscheinlichkeit Verwendung [26, 31, 33, 41].

Abschließend ist anzumerken, dass weder der Child-Pugh- noch der MELD-Score keine reine Klassifikation der Leberinsuffizienz darstellen. Die Genese von Aszites, hepatischer Enzephalopathie und erhöhten Serumkreatininwerten ist eng mit der Pathogenese der portalen Hypertension verknüpft.

1.3.3 Lebervenenverschlussdruckmessung

Die Messung des Lebervenenverschlussdruckes (Hepatic Venous Pressure Gradient, im Folgenden mit HVPG abgekürzt) wurde 1951 für die Anwendung am Menschen evaluiert und hat sich als indirekte Messmethode des Pfortaderdruckes bei Patienten mit alkoholischer und HCV-bedingter Leberzirrhose als „Goldstandard“ etabliert [45].

Die Messung erfolgt invasiv mittels Ballonkatheter über einen zentralvenösen Zugang in einer Lebervene (s. Abb 4). Es wird unter zwei Bedingungen gemessen: jeweils mit geblocktem und ungeblocktem Ballon. Man erhält somit den freien (free hepatic vein pressure = FHVP) und den geblockten (wedge hepatic vein pressure = WHVP) Lebervenenendruck [46]. Es konnte gezeigt werden, dass der WHVP mit dem Pfortaderdruck korreliert [47]. Um ein genaueres Maß für die portale Hypertension unter Berücksichtigung des systemisch-venösen Kreislaufs zu erhalten, wurde der freie vom geblockten Lebervenenendruck subtrahiert. Der HVPG errechnet sich also aus der Differenz zwischen WHVP und FHVP [18, 48]:

HVPG = WHVP – FHVP

WHVP: Wedge Hepatic Vein Pressure; FHVP: Free Hepatic Vein Pressure

Der HVPG ist ein exzellenter und unabhängiger Prädiktor für Überlebenszeit und Dekompensationsrisiko. Unter physiologischen Bedingungen liegt der HVPG zwischen 3 und 5 mmHg [30]. Ab Werten von über 10 – 12 mmHg ist mit Komplikationen zu rechnen. Drücke über dieser Schwelle werden deshalb als klinisch signifikante portale Hypertension (clinically significant portal hypertension, CSPH) bezeichnet [30, 48].

Hinsichtlich der Überlebenszeit von Patienten mit Leberzirrhose ergab sich eine positive Korrelation zwischen HVPG und Mortalität in 6 von 9 Studien eines systematischen Reviews, wobei sich der HVPG in diesen 6 Studien als unabhängiger Prädiktor erwies [30]. Zu dem gleichen Schluss kam eine retrospektive Studie von Patienten mit prädominierend dekompensierter Leberzirrhose (n = 393), in welcher mit jeder Erhöhung des HVPG um 1 mmHg die Mortalität um 3% stieg, unabhängig von Alter, Aszites, hepatischer Enzephalopathie und MELD-Score [49].

Bezüglich der Dekompensationswahrscheinlichkeit ergab die Sekundäranalyse einer randomisierten, prospektiven Kohortenstudie zur Evaluation einer Primärprophylaxe mittels Betablockern bei portaler Hypertension (n = 213), dass Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und einem HVPG von über 10 mmHg ein signifikant höheres Dekompensationsrisiko aufweisen (definiert durch Aszites, Ösophagusvarizenblutung oder hepatische Enzephalopathie) [48]. Werte über 10 mmHg gingen dabei mit einem sechsfach erhöhten Dekompensationsrisiko einher. Umgekehrt zeigte sich, dass bei HVPG-Werten von unter 10 mmHg innerhalb von 4 Jahren mit 90%-iger Wahrscheinlichkeit keine Dekompensation eintritt [16]. Zusammenhänge ergaben sich außerdem zwischen HVPG und anderen Komplikationen, die mit der portalen Hypertension assoziiert sind, nämlich der Prävalenz von Aszites [50] sowie einer verringerten Neubildung von Aszites nach Reduktion des HVPG [51, 52].

Besondere Bedeutung muss der repetitiven HVPG-Messung hinsichtlich Primär- und Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung geschenkt werden. So zeigte eine Metaanalyse von 12 Studien mit insgesamt 943 Patienten, dass die Reduktion des HVPG auf unter 12 mmHg oder um 20% des Basiswertes die Mortalität signifikant reduziert [53].

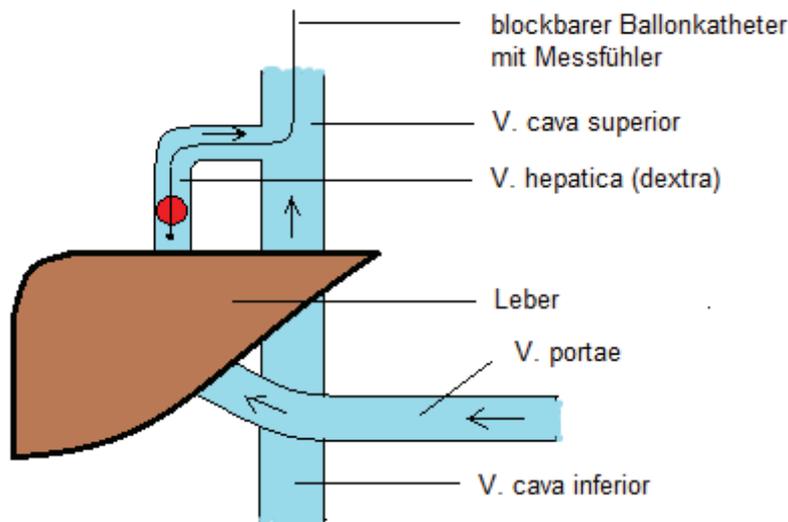


Abbildung 4: Schematische, vereinfachte Darstellung der HVPG-Messung

1.4 Kompensiertes und dekompenziertes Stadium

Klinisch kann die Leberzirrhose in zwei verschiedene Entitäten, ein kompensiertes und ein dekompenziertes Stadium, eingeteilt werden [54].

Das kompensierte Stadium verläuft klinisch nahezu stumm und wird häufig nur durch Routineuntersuchungen erkannt. Inspektorisch können sog. Leberhautzeichen wie Spider-Naevi, Palmarerythem, hyperpigmentierte Haut, Purpura, weiße Fingernägel und Gonadenatrophie auffallen [54]. Auch Ösophagusvarizen können bereits vorliegen. Der Übergang ins dekompenzierte Stadium wird von einer manifesten Klinik mit den folgenden Komplikationen geprägt: Ikterus, Aszites, Ösophagusvarizenblutung und/oder hepatische Enzephalopathie. Diese können durch die Leberinsuffizienz selbst, durch die Folgen der portalen Hypertension oder aber durch ein Zusammenspiel beider Mechanismen bedingt sein [16].

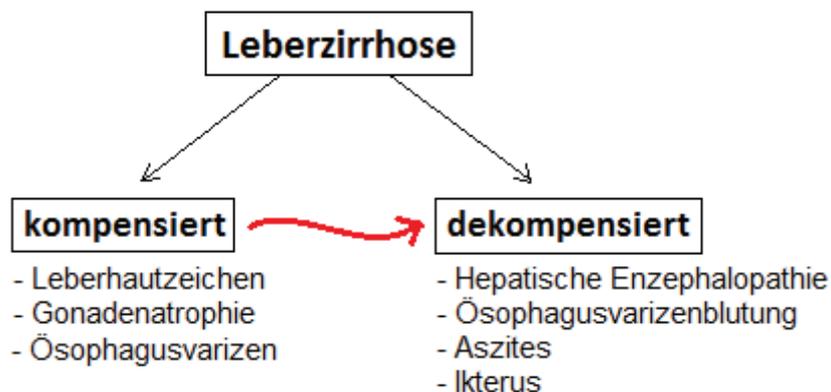


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Klinik des kompensierten und dekompenzierten Stadiums

Die Unterteilung in ein kompensiertes und ein dekompensiertes Stadium besitzt eine maßgebliche prognostische Bedeutung. Eine Metaanalyse von 118 Studien ergab, dass Patienten, so lange sie sich im kompensierten Stadium befinden, ein medianes Langzeitüberleben von über 12 Jahren, im dekompensierten Stadium jedoch nur von etwa 2 Jahren aufwiesen [30]. Eine genauere Unterteilung zwischen kompensierten und dekompensierten Patienten wurde 2005 auf dem Baveno-IV-Konsens in vier Stadien mit signifikant steigender Mortalität zusammengefasst [30]. 2014 wurde das 4-Stadien-Modell auf dem Boden einer prospektiven Studie (n = 494) in fünf Stadien umstrukturiert [55]: Stadium 1 und 2 stellen die kompensierte Leberzirrhose dar (ohne bzw. mit Ösophagusvarizen). Stadium 3 betrifft die Varizenblutung als alleinige Dekompensation, Stadium 4 alle nicht-varizenbedingten Komplikationen (Aszites, Ikterus, hepatische Enzephalopathie) und Stadium 5 jedes zweite Dekompensationsereignis (s. Abb. 5). Letzteres ging mit einer massiv gesteigerten 5-Jahre-Mortalität von 88% einher. Die Stadien korrelieren mit Kurz- und Langzeitüberleben als unabhängige Variable hinsichtlich Child-Pugh- und MELD-Score [55].

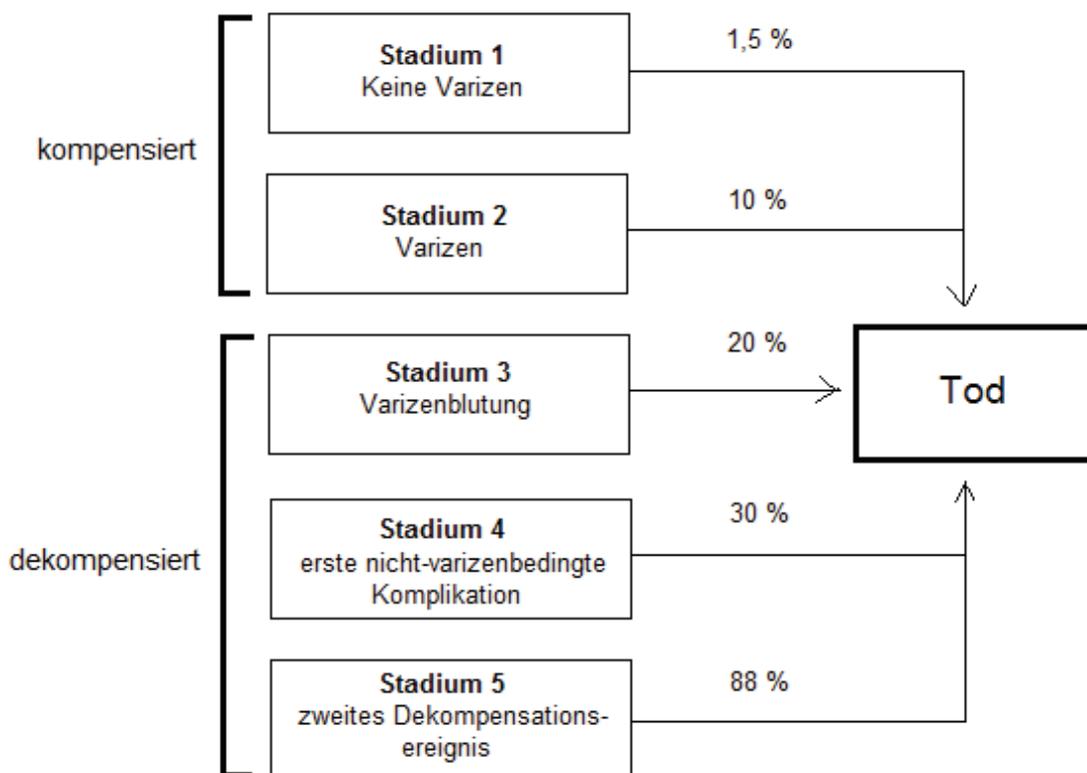


Abbildung 6: Schematische Darstellung des 5-Stadien-Modells mit 5-Jahre-Mortalität nach D'Amico et al.

Aus klinischen Gesichtspunkten wird diskutiert, dass kompensierte und dekompenzierte Leberzirrhose zwei verschiedene Phasen eines Krankheitsbildes darstellen [55, 56] und deshalb pathophysiologisch getrennt zu betrachten sind. So konnte in der Sekundäranalyse einer prospektiven Studie (n = 242) gezeigt werden, dass Serumalbumin und Thrombozytenzahl zwar in beiden Stadien einen prognostischen Wert hinsichtlich Mortalität haben, Serumalbumin bei Patienten im kompensierten Stadium jedoch eine deutlich stärkere Prädiktivität aufwies [56].

1.5 Eisenhomöostase – Regulation und Pathophysiologie

1.5.1 Hämochromatose, Hepcidin und seine Bedeutung im Eisenstoffwechsel

Durch die Erforschung der hereditären Hämochromatose wurden neue Einblicke in die Homöostase des Eisenstoffwechsels gewonnen, wodurch der Leber durch die Synthese des Hormons Hepcidins eine zentrale Bedeutung zugeschrieben wird.

Die hereditäre Hämochromatose stellt mit einer Prävalenz von 1 : 200 bis 1 : 400 eine der häufigsten genetischen Erkrankungen dar und manifestiert sich pathophysiologisch durch einen schweren Eisenüberschuss [66]. Bis zu 60 g Eisen können unter solchen Umständen im Körper gespeichert sein (Normbereich: 3 – 5 g) [63, 64]. Einige verantwortliche Gene sind bereits bekannt: Bei der seltenen juvenilen Hämochromatose liegt eine Nonsense-Mutation im für Hepcidin kodierenden HAMP-Gen vor [58]. In 65 – 90% der Fälle liegt jedoch eine homozygote Mutation (C282Y) im HFE-Gen vor [63, 64]. Dieses Gen kodiert für das HFE-Protein, welches mit dem Transferrinrezeptor TfR1 am Hepatozyten interagiert und so die Synthese des eisenregulierenden Hormons Hepcidin moduliert. Durch das Fehlen des HFE-Proteins kommt es zu einer verminderten Synthese von Hepcidin.

Das aus 25 Aminosäuren bestehende Peptidhormon Hepcidin, welches fast ausschließlich in den Hepatozyten synthetisiert wird, ist maßgeblich an der Regulation der Eisenhomöostase beteiligt [57–59]. Über die Blutbahn gelangt Hepcidin zum Ort der Eisenresorption, dem Duodenum. Es bindet an Ferroportin und führt zu dessen lysosomalem Abbau [58]. Folglich wird weniger Eisen aus den Enterozyten in die Blutbahn abgegeben. Hepcidin fungiert somit als negativer Rückkoppler in der Eisenhomöostase (s. Abb. 7).

Mangelt es an Hepcidin im Organismus, führt dies zu einer ungehinderten enteralen Eisenresorption, welche sich in einem Eisenüberschuss, wie es bei der hereditären Hämochromatose der Fall ist, niederschlägt [60, 64].

Ein stimulierender Einflussfaktor für die Hepcidinbiosynthese ist die systemische Inflammation. Inflammatorische Zytokine und Lipopolysaccharide (LPS) wirken auf diese aktivierend [58, 60]. Es wird vermutet, dass durch verminderte Eisenresorption pathogenen Mikroorganismen im Serum eine wichtige Existenzgrundlage entzogen wird [61]. Hepcidin wird deshalb im indirekten Sinne auch als „antimikrobielles Hormon“ bezeichnet [59]. Es gibt Hinweise, dass auch maligne Erkrankungen zu einem erhöhten Serumhepcidin führen. Der Pathomechanismus ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt [58, 60]. Auch chronische Nierenfunktionsstörungen sind mit einem erhöhten Hepcidinspiegel im Serum assoziiert [60].

Tabelle 4: mögliche Einflussfaktoren auf die Hepcidinbiosynthese

Hepcidinbiosynthese	
Hemmende Faktoren	Stimulierende Faktoren
Alkoholkonsum hereditäre Hämochromatose chronische Virushepatitiden Hypoxie oxidativer Stress Anämie	chronische Niereninsuffizienz systemische Inflammation maligne Erkrankungen

1.5.3 Eisenresorption

Der menschliche Körper beinhaltet durchschnittlich 3 – 5 g Eisen, wovon der größte Teil in den Erythrozyten gespeichert ist. Darüber hinaus findet sich ein großer Teil in den Hepatozyten (etwa 1000 mg), weiteres Eisen ist in Knochenmark, retikulo-endotheliales System und in geringem Maße in Herz- und Skelettmuskel gespeichert. Täglich werden 1 – 2 g Eisen aus dem Duodenum resorbiert. Damit das ungelöste, dreiwertige Eisen von den Enterozyten aufgenommen werden kann, wird es zunächst von Ferrireduktasen, z. B. dem Duodenal Cytochrom B, zu zweiwertigem Eisen reduziert. Anschließend gelangt es über den apikalen Divalent Metal Transporter 1 ins Zellinnere. Über den an der basolateralen Membran befindlichen Transporter Ferroportin wird das Eisen in die Blutbahn abgegeben. Gleich darauf wird es sowohl von der membranständigen Ferroxidase Hephaestin als auch von dem im Plasma zirkulierenden Coeruloplasmin zu dreiwertigem Eisen reoxidiert. Um zum Zielorgan zu gelangen, wird das Eisen am Transportprotein

Transferrin gebunden (freies Transferrin wird als Apo-, mit Eisen beladenes Transferrin als holo-Transferrin bezeichnet) [57, 58]. Die enterale Eisenresorption ist in Abbildung 8 schematisch dargestellt. Die intrazelluläre Speicherung erfolgt vorwiegend am eisenbindenden Protein Ferritin in den Hepatozyten. Ein verschwindend geringer Teil des Eisens wird in Form von Hämosiderin in den Lysosomen gespeichert. In der Leber sind die Transferrinrezeptoren TfR1 und TfR2 für die Aufnahme in die Hepatozyten verantwortlich [57].

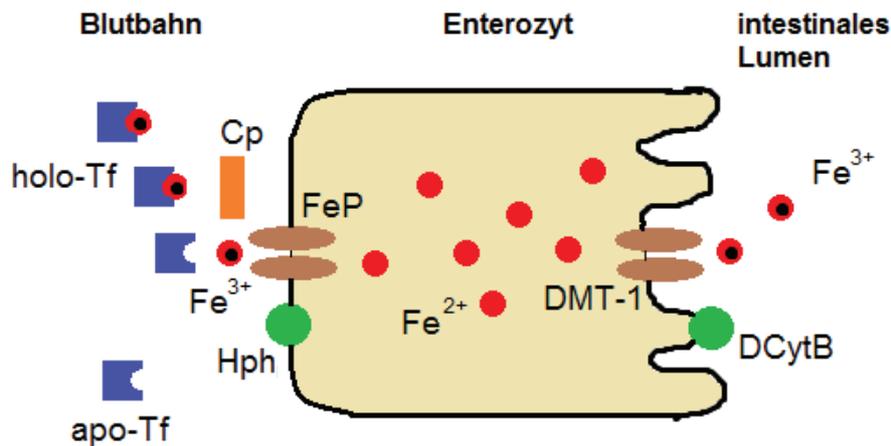


Abbildung 8: Schematische Darstellung der enteralen Eisenresorption durch den Enterozyt. Dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}) wird von Duodenal Cytochrom B zu zweiwertigem Eisen reduziert (Fe^{2+}) und gelangt über den Divalent Metal Transporter 1 (DMT-1) an der apikalen Zellmembran ins Zellinnere. Über den an der basolateralen Zellmembran ständigen Transporter Ferroportin (FeP) kann intrazelluläres Eisen in die Blutbahn gelangen. Dort wird es von Coeruloplasmin (Cp) und Hephaestin (Hph) zu dreiwertigem Eisen oxidiert. Das Transportprotein Apo-Transferrin (apo-Tf) nimmt ein Eisenion auf und wird dadurch zu holo-Transferrin (holo-Tf).

1.5.4 Eisenüberschuss und Leberzirrhose

Eisen kann den Organismus lediglich durch Blutungen, Schwitzen und Zellablösung verlassen, weshalb die Regulation des Zuflusses, der enteralen Eisenresorption, von zentraler Bedeutung ist [58].

Bei Eisenüberschuss kommt es zu einer Akkumulation von Eisen in verschiedenen Geweben, vornehmlich in der Leber. Leberzellschaden und Fibrose können direkt auf den Eisengehalt der Hepatozyten zurückgeführt werden, da Eisen durch oxidativen Stress und andere komplexe Mechanismen zellschädigend wirkt [63, 64].

Eisenüberschuss bei Patienten mit Leberzirrhose ist ein häufig beobachtetes

Phänomen. In einer histologischen Studie von 447 zirrhotischen Leberexplantaten unterschiedlicher Ätiologie zeigte sich in etwa 32% der Präparate ein Eisenüberschuss [62]. Eine Korrelation zwischen Eisengehalt der Leber und Schweregrad der Leberzirrhose konnte in einer Studie über 282 zur Transplantation gelistete Patienten durch histologische Untersuchung der Explantate nachgewiesen werden [65]. So zeigte sich bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh C) häufiger ein Eisenüberschuss als bei Patienten in weniger fortgeschrittenen Stadien. Interessanterweise konnten in einer retrospektiven Studie von Patienten mit hereditärer Hämochromatose (n = 18, homozygot für die C282Y-Mutation) nach Lebertransplantation ein Rückgang des Eisenüberschusses, gemessen mittels MRT, sowie eine Normalisierung des Serumhepcidinspiegels verzeichnet werden [67]. Abschließend muss jedoch erwähnt werden, dass Eisenüberschuss viel öfter mit anderen Ursachen als der hereditären Hämochromatose assoziiert ist [64]. So existiert beispielsweise auch ein Zusammenhang zwischen hepatischem Eisenüberschuss und Alkoholabusus [59].

1.6 Ferritin

1.6.1 Ferritin und seine Bedeutung im Eisenstoffwechsel

Das aus 24 nicht-kovalent gebundenen Polypeptideinheiten bestehende Protein Ferritin kann bis zu 4500 Eisenatome binden und befindet sich sowohl im Zytoplasma eisenspeichernder Hepatozyten als auch in kleiner Menge im Serum zirkulierend. Das Serumferritin (im weiteren Text kurz als Ferritin bezeichnet) unterscheidet sich vom intrazellulären Ferritin in punkto Glykosylierung und Molekulargewicht [68]. Die Funktion von Serumferritin ist noch nicht gänzlich erforscht. Allgemeiner Konsens ist, dass es sich unter physiologischen Bedingungen sowie bei Eisenüberschuss in Relation zum intrazellulären Ferritin und somit zum im Körper gespeicherten Eisen verhält [69]. Serumferritin kann daher als Korrelat des Speichereisens im Organismus angesehen werden. Der Referenzbereich des Ferritins liegt bei 12 – 200 bzw. 30 – 350 µg/l für Männer und bei 20 – 150 µg/l für Frauen [68, 69]. In den klinischen Laborrichtlinien gelten geschlechterübergreifende Normwerte von 30 – 200 µg/l [70].

1.6.2 Ferritin als Akut-Phase-Protein

Gesonderte Beachtung muss der Rolle Ferritins als Akut-Phase-Protein geschenkt werden. Viele Studien haben erhöhte Ferritinspiegel bei Patienten mit verschiedenen systemischen Entzündungskonstellationen, ausgedrückt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP), aufzeigen können [61, 71 – 74]. So ergab z. B. eine Studie über 12 Patienten mit Sarkomen oder Melanomen, welche mittels isolierter Extremitätenpersufion chemotherapiert wurden, eine parallele Zeitkurve der Serumkonzentrationen von CRP und Ferritin [61]. Auch eine Assoziation zwischen CRP und IL-6 konnte dort beobachtet werden. Zu einer ähnlichen zeitlichen Parallelität von Ferritin und CRP kam auch eine Follow-up-Studie über 21 Patienten mit akuter Pneumonie [71].

Die Pathophysiologie von Ferritin als Akut-Phase-Protein ist noch nicht gänzlich erforscht. Einerseits konnte beobachtet werden, dass proinflammatorische Zytokine wie IL-1 β und TNF- α die Genexpression von Ferritin unabhängig vom Eisengehalt im Organismus induzieren [74]. Andererseits wird davon ausgegangen, dass Ferritin bei Entzündungskonstellationen nur dann erhöht vorliegen kann, wenn genügend Eisen vorrätig ist, welches von extra- nach intrazellulär gelangen und in Form von (dann vermehrt synthetisiertem) Ferritin gespeichert werden kann [71, 74]. Dies lässt vermuten, dass Ferritin nur in einer gewissen Abhängigkeit vom Eisengehalt als Entzündungsmarker agiert.

1.6.3 Erhöhtes Ferritin – Epidemiologie und Ursachen

In einer retrospektiven Querschnittsstudie (n = 406, Newcastle, Großbritannien) über die Ätiologie der Hyperferritinämie (erhöhtes Ferritin wurde definiert durch Werte über 1500 $\mu\text{g/l}$) wurden bei 199 von 406 hospitalisierten Patienten mit verschiedenen Erkrankungen erhöhte Ferritinspiegel registriert, entsprechend einer Prävalenz von 49%. Die Jahresinzidenz der Hyperferritinämie lag in dieser Studie bei 0,44/1000. [69]. Zu 150 von 199 Patienten mit Hyperferritinämie lagen medizinische Daten vor. Folgenden Ursachen konnten eruiert werden: systemische Inflammation, Niereninsuffizienz, hämatologische, maligne und Lebererkrankungen (definiert durch hereditäre Hämochromatose und alkoholische Lebererkrankung) [69]. Niereninsuffizienz war die am häufigsten identifizierte Ursache (28%), gefolgt von

hämatologischen Erkrankungen (25,3%). Die alkoholische Lebererkrankung folgte an dritter Stelle (22%) [69].

Außerdem werden erhöhte Ferritinwerte mit der Prävalenz von Diabetes mellitus Typ II in Verbindung gebracht [75]. Die Ursachen für erhöhtes Ferritin sind in Abbildung 9 schematisch dargestellt.

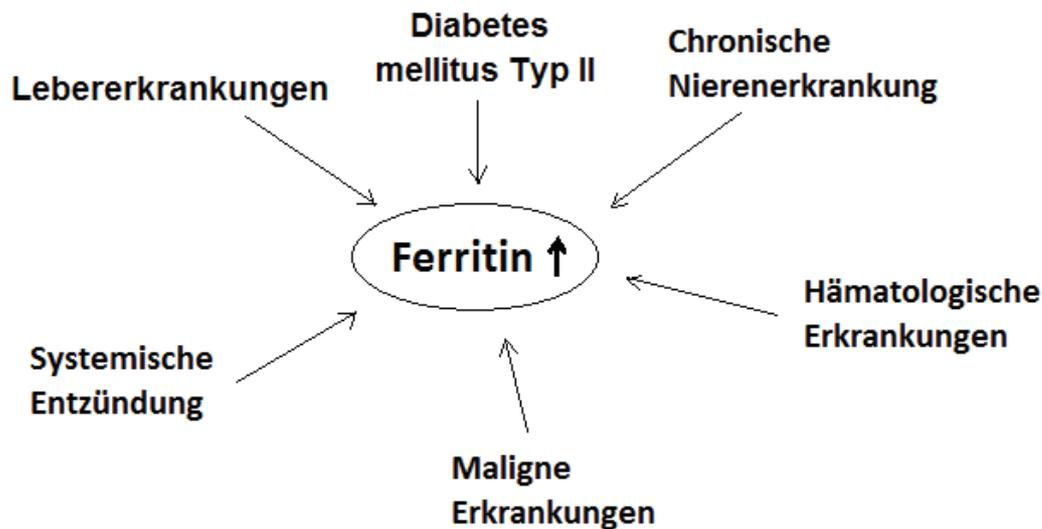


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Entitäten, die außer einem Eisenüberschuss mit erhöhtem Serumferritin assoziiert sind.

1.6.4 Erhöhtes Ferritin bei Lebererkrankungen

Wie bereits erwähnt, gehen Lebererkrankungen mit erhöhten Serumferritinspiegeln einher. In einer Querschnittsstudie von Patienten mit erhöhtem Ferritin betrug der Anteil von Patienten mit Lebererkrankungen (alkoholische Lebererkrankung, HCC, hereditäre Hämochromatose) 43,9% [69]. Das bedeutet, dass einem erhöhten Ferritinspiegel in knapp der Hälfte der Fälle eine Lebererkrankung zugrunde lag. Die alkoholische Lebererkrankung, welche wiederum die Hälfte der Lebererkrankungen ausmachte, war die am häufigsten identifizierte, alleinige Ursache für erhöhtes Ferritin und ging nach der hereditären Hämochromatose mit den höchsten Ferritinwerten einher [69].

Besondere Beachtung muss der Beziehung zwischen Ferritin und dem Schweregrad und der Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose geschenkt werden. Drei Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Ferritin und Leberinsuffizienz aufzeigen: In einer Follow-up-Studie (Walker et al.) von zur Lebertransplantation gelisteten

Patienten (darunter 191 Patienten mit nicht-C282Y-bedingter Zirrhose) ergab sich eine Assoziation zwischen Ferritin, MELD-Score und dem Eisengehalt der Leberexplantate transplanteder Patienten [76]. In einer weiteren Follow-up-Studie (Maiwall et al.) von Patienten im dekompensierten Stadium (n = 318) ergaben sich Assoziationen zwischen Ferritin und MELD-Score, Child-Pugh-Score sowie Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen (hepatische Enzephalopathie, spontanbakterielle Peritonitis und hepatorenalem Syndrom) [77]. In beiden genannten Studien wurden die gemessenen Ferritinwerte als kategoriale Variable trichotom dargestellt (< 200 µg/l; 200 – 400 µg/l; > 400 µg/l). In einer Fall-Kontroll-Studie (n = 89, darunter 71 Patienten mit Leberzirrhose) wurde Ferritin als kontinuierliche Variable in Korrelation zum Child-Pugh-Score evaluiert; je höher Ferritin, desto höher der Child-Pugh-Score (r = 0,3) [78]. In den beiden oben genannten Follow-up-Studien erwies sich Ferritin zudem als unabhängiger prognostischer Marker: Walker et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen Ferritin und 6-Monats- sowie 1-Jahr-Mortalität bei Patienten auf der Transplantationsliste aufzeigen [76]. Maiwall et al. wiesen eine Korrelation zwischen Ferritin und Kurzzeitmortalität (15 und 30 Tage) bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose nach [77]. In einer weiteren prospektiven Studie über zur Lebertransplantation gelistete Patienten (n = 328) war Ferritin in einem dichotomen Modell (Grenze bei 365 µg/l) auch mit der Mortalität bis drei Jahre nach einer Lebertransplantation assoziiert [79].

2. Zielstellung

Erhöhtes Ferritin ist ein häufig beobachtetes Phänomen bei Patienten mit Leberzirrhose, wobei seine Interaktionen im Rahmen dieser Erkrankung bisher nicht ausreichend erforscht sind. Die Beziehung zwischen Ferritin und Leberzirrhose könnte sich über mehrere verschiedene Ebenen erklären lassen.

Eine Ursache für erhöhtes Ferritin könnte in einem gestörten Eisenstoffwechsel im Rahmen der Leberinsuffizienz liegen. Durch eine verminderte Hpcidinbiosynthese und -sekretion, wie sie im Rahmen von Virushepatitiden und auch bei Alkoholkonsum beschrieben wurde [60], könnte durch die entfallende negative Rückkopplung eine enthemmte enterale Eisenresorption erfolgen, welche zu Eisenüberschuss und konsekutiver Erhöhung des Ferritinspiegels führt. Erhöhte Ferritinspiegel wären in diesem Fall als Folge der Lebererkrankung zu betrachten.

Eine weitere Ursache für erhöhtes Ferritin ist die systemische Inflammation. Es ist erwiesen, dass es bei Patienten mit Leberzirrhose gehäuft zu einem Immundefekt mit systemischer Infektionsneigung, u. a. durch Komplikationen wie Aszites und spontan-bakterielle Peritonitis, kommt [80]. Daher liegt es nahe, dass Ferritin in seiner Rolle als Akut-Phase-Protein bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht vorkommen und mit anderen systemischen Entzündungsparametern in Korrelation stehen kann.

Außerdem führt Eisenüberschuss selbst über oxidativen Stress und Modulation anderer proinflammatorischer Prozesse zu einer Leberzellschädigung und letztlich zu Zirrhose. Ein Einfluss auf die portale Hypertension liegt deshalb nahe: Über freie Sauerstoffradikale und oxidativen Stress kommt es zu einer Aktivierung von HSC, welche sowohl durch die Synthese extrazellulärer Matrix (strukturelle Komponente) als auch durch sinusoidale Kontraktion (dynamische Komponente) zu einer Erhöhung des intrahepatischen Widerstandes führen. Ferritin könnte einerseits als Korrelat des hepatischen Eisenüberschusses, andererseits im Rahmen der die Zirrhose begleitenden, hepatischen Entzündungsreaktion mit der portalen Hypertension, geschätzt durch den HVPG, assoziiert sein.

Letztendlich ist auch eine gegenseitige Beeinflussung mehrerer Ebenen denkbar. So könnte der Eisenüberschuss seinerseits zu einer Verschlechterung der hepatischen Fibrose, dadurch zu einer verminderten Hpcidinsekretion und folglich zu einer gesteigerten Eisenresorption und erhöhten Ferritinspiegeln führen.

Hauptziel der Studie ist es,

- 1.) die Assoziation zwischen Serumferritin und Leberinsuffizienz, ausgedrückt durch Child-Pugh- und MELD-Score, bei Patienten mit Leberzirrhose zu evaluieren.
- 2.) die Assoziation zwischen Serumferritin und portaler Hypertension, ausgedrückt durch den HVPG, bei Patienten mit Leberzirrhose zu evaluieren.

Sekundärziel der Studie ist es,

- 3.) die Assoziation zwischen Serumferritin und systemischer Inflammation, ausgedrückt durch CRP, bei Patienten mit Leberzirrhose zu evaluieren.
- 4.) die Assoziation zwischen Serumferritin und hepatischer Inflammation, ausgedrückt durch ASAT und ALAT, bei Patienten mit Leberzirrhose zu evaluieren.
- 5.) die unabhängigen Variablen einer Assoziation mit Serumferritin in der multivariaten Analyse bei Patienten mit Leberzirrhose zu evaluieren.
- 6.) die Assoziation zwischen Serumferritin und Überlebenszeit bei Patienten mit Leberzirrhose zu evaluieren.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine zweiteilige Studie: eine retrospektive, monozentrische Querschnittsstudie sowie eine Follow-up-Studie. Durchgeführt wurde die Studie an der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. In Betracht gezogen wurden alle Patienten, die zwischen Januar 2008 und Mai 2012 eine Hämodynamik-Messung mit HVPG-Bestimmung erhielten. Diese Untersuchung wird am Universitätsklinikum Halle bei Patienten mit Leberzirrhose routinemäßig durchgeführt. Die Indikationen dafür sind a) prognostische Evaluation, b) TIPS-Evaluation, c) Kontrolle des Therapieerfolgs mit Betablockern und d) transjuguläre Leberbiopsie. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg geprüft (Bearbeitungsnummer: 2013-42).

3.1.1 Einschlusskriterien:

- a) Alter zwischen 18 und 79 Jahren
- b) Diagnose einer Leberzirrhose (klinisch, laborchemisch, mittels Bildgebung, endoskopisch, hämodynamisch und/oder bioptisch gesichert)
- c) durchgeführte Hämodynamik-Messung mit HVPG-Bestimmung
- d) durchgeführte Bestimmung des Serumferritins

3.1.2 Ausschlusskriterien:

- a) maligne Grunderkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre in der Eigenanamnese, mit Ausnahme des hepatozellulären Karzinoms innerhalb der Milan-Kriterien (3 Läsionen bis 3 cm oder eine Läsion bis max. 5 cm Durchmesser) [81].
- b) signifikante Komorbidität, z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung mit

Kortikosteroidtherapie oder Heimsauerstoff, chronische Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit

- c) laufende immunsuppressive Therapie
- d) akute pathologische Ereignisse in den letzten 2 Wochen, z. B. Infektionen, Blutungen, ethyltoxische Hepatitis, Schub einer Autoimmunhepatitis
- e) stattgehabte Anlage eines TIPS
- f) Portalvenenthrombose
- g) Schwangerschaft
- h) Zeitintervall von mehr als 30 Tagen zwischen Ferritinbestimmung und Hämodynamik-Messung

3.2 Klinische und anamnestische Parameter

Weiterhin wurden folgende klinische und anamnestische Parameter erhoben: Blutdruckmessung, Body-Mass-Index, Vorhandensein und Schweregrad von Aszites und hepatischer Enzephalopathie, aktiver Alkoholabusus, Begleiterkrankungen und vorbestehende Medikation mit Betablockern. Alle Informationen wurden aus den Arztbriefen und Befunden der elektronischen Datenverarbeitung (ORBIS) des Universitätsklinikums Halle entnommen und anonymisiert archiviert.

3.3 Laboranalytik

Die Serumferritinbestimmung wurde mit einer standardisierten Messmethode des Zentrallabors des Universitätsklinikums Halle durchgeführt. Werte über 200 µg/l wurden als erhöht eingestuft. Serumferritin ist Bestandteil des Routinelabors für Patienten mit Leberzirrhose. Folgende Laborparameter wurden außerdem in der Studienpopulation erfasst: Hämoglobin (Hb), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH), Leukozyten, Thrombozyten, C-reaktives Protein (CRP), International normalized ratio (INR), Bilirubin, Albumin, Kreatinin, Natrium, Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), Eisen, Transferrin und Transferrinsättigung.

3.4 Hämodynamik-Messung und HVPG-Bestimmung

3.4.1 Technik der Lebervenenkatheterisierung

Beim nüchternen und aufgeklärten Patienten wurde unter Lokalanästhesie und Ultraschallkontrolle eine Führungsschleuse (Medikit Co. Ltd, Toyko, Japan) in die rechte Vena jugularis oder Vena femoralis eingeführt. Durch die Führungsschleuse wurde ein 7F-Ballonkatheter (Cordis SA, Miami, FL) bis in die rechte oder mittlere Lebervene, bis 5 cm Entfernung von der Mündung in die Vena cava, vorgeschoben. In dieser Eindringtiefe wurde bei geblocktem Ballon eine kleine Menge Kontrastmittel gespritzt, um den kompletten Verschluss der Lebervene zu überprüfen.

3.4.2 Technik der HVPG-Messung

Um genaue und reproduzierbare Werte zu erhalten, bedurfte es initial einer Festlegung des Null-Levels (auf Höhe des rechten Vorhofs) sowie einer Kalibrierung des Messfühlers für die erwarteten Werte. Die Messung des FHVP erfolgte über die Katheterspitze ohne Manipulation. Zum Abgleich erfolgte zudem eine ungeblockte Messung in der Vena cava superior.

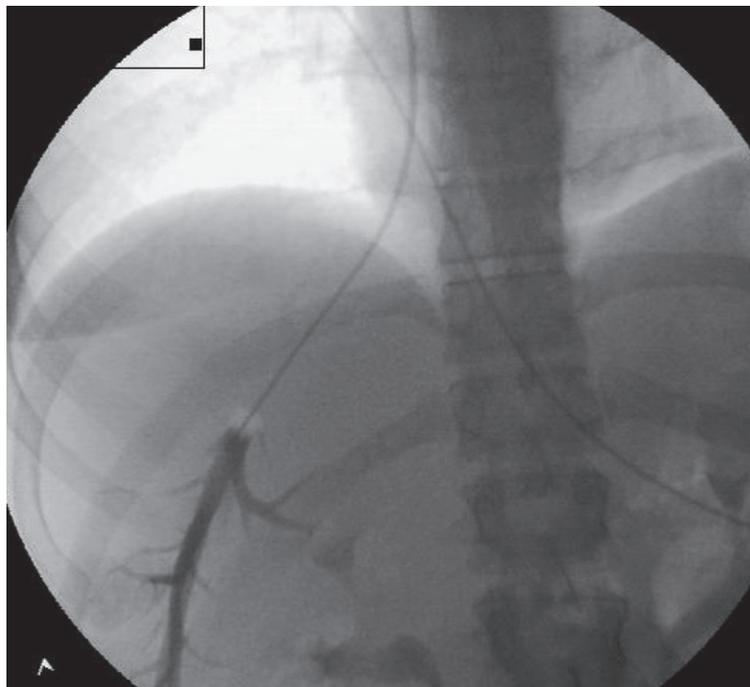


Abbildung 10: Katheterisierte und mittels geblocktem Ballon verschlossene Lebervene während der HVPG-Messung (Quelle: Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin I)

Im Falle einer Diskrepanz beider Messwerte von über 1 mmHg wurde der in der Vena cava superior gemessene Druck als FHVP verwendet.

Die Messung des WHVP erfolgte unter Blockung des Ballons und wurde während mindestens einer Minute und dreimal hintereinander gemessen. Die Berechnung des HVPG erfolgte als Differenz aus WHVP minus FHVP. HVPG-Werte zwischen 1 und 5 mmHg gelten als Normbereich, während Werte von 10 mmHg und höher als klinisch signifikante portale Hypertension (CSPH) gewertet wurden [46]. Die HVPG-Messung ist für alkoholische und HCV-bedingte Leberzirrhose validiert [45].

3.4.3 Bestimmung der systemischen hämodynamischen Parameter

Zur Erfassung systemischer hämodynamischer Parameter wurde ein Swan-Ganz-Katheter mit der Spitze in der Pulmonalarterie positioniert [82]. Der zentrale Venendruck (ZVD) wurde mit dem proximalen Lumen auf Höhe des rechten Vorhofes gemessen. Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mittels Thermodilutionsmethode [83] (mittels 10 cm³ Flüssigkeit mit ca. 0°C Temperatur) bestimmt. Mittels Blutdruckmanschette wurde während der Prozedur regelmäßig der arterielle Blutdruck gemessen und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) berechnet. Anschließend wurde der systemische Gefäßwiderstand (SVR) aus HZV, MAP und ZVD berechnet [84].

3.4.4 Komplikationen des Eingriffes

Die Hämodynamik-Messung ist ein invasiver Eingriff, welcher das Risiko gewisser Komplikationen in sich birgt. Als leichtgradige Komplikationen sind Nackenhämatome durch inadäquate Jugularvenenpunktion sowie Herzrhythmusstörungen zu nennen. Beide bedürfen keiner spezifischen Behandlung. Eine schwerwiegendere Komplikation ist ein Pneumothorax auf der betroffenen Thoraxhälfte, welcher eine Pleuraindrainage zur Folge hätte. Weitere Komplikationen sind allergische Reaktionen auf das Röntgenkontrastmittel sowie Strahlungsschäden.

3.5 Follow-up-Studie

Alle Patienten wurden vom Zeitpunkt der Serumferritinbestimmung in die Follow-up-Studie eingeschlossen. Als Endpunkte wurden Tod als Folge der Leberzirrhose und Lebertransplantation festgelegt. Die Recherche erfolgte über das ORBIS. Im Falle mangelnder Informationen wurde der letzte Tag des letzten stationären Aufenthalts am Universitätsklinikum Halle im ORBIS ermittelt.

3.6 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mit dem Programm SPSS Version 22.0 verarbeitet. Parametrische Daten wurden in Prozent, nichtparametrische Daten in Medianen mit Interquartilsabstand (IQR) zwischen 25. und 75. Perzentile oder in Durchschnittswerten mit Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert von 0,05 und kleiner wurde als statistisch signifikant definiert.

Durch die Anwendung des Kolmogorow-Smirnow-Tests wurde die statistische Verteilung der zu analysierenden Proben geprüft.

Um eine Korrelation zweier Variablen zu evaluieren, wurden im Falle einer Normalverteilung parametrische Tests (Pearson-Korrelation und t-Test), andernfalls nichtparametrische Tests (Spearman-Korrelation, Mann-Whitney-U- und Kruskal-Wallis-Test) angewandt.

Serumferritin wurde als abhängige Variable bestimmt. Im Falle einer signifikanten Korrelation wurde die unabhängige Variable in die multivariate Analyse (lineare Regression, rückwärtsgerichtete schrittweise Regression) eingeschlossen. Dies betraf insbesondere alle mit Leberinsuffizienz und portaler Hypertension assoziierten Parameter.

Der Einfluss durch Betablocker-Therapie und aktiven Alkoholabusus als Störgrößen wurde mittels Sensitivitätsanalyse evaluiert.

Mittels Cox-Regression wurde der Einfluss von Serumferritin auf das Überleben der Patienten evaluiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Die Auswahl der Studienpopulation ist in dem folgenden Flussdiagramm (s. Abb. 11), die Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die Mehrzahl der Patienten (31, entsprechend 61%) waren männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre. Über die Hälfte der Patienten (27 entsprechend 53%) litten an ethyltoxischer Leberzirrhose, wobei nur 11 Patienten (22%) einen aktiven Alkoholabusus angaben. Alle Child-Pugh-Stadien waren vertreten (Child-Pugh A: 11 [22%], Child-Pugh B: 25 [49%], Child-Pugh C: 15 [29%]). Der mittlere MELD-Score lag bei 12 Punkten.

Die große Mehrheit der Patienten (44 entsprechend 86%) wiesen in der Hämodynamik-Messung eine klinisch signifikante portale Hypertension (CSPH) auf. Sechs Patienten (entsprechend 12%) wurden zu der Zeit mit Betablockern behandelt.

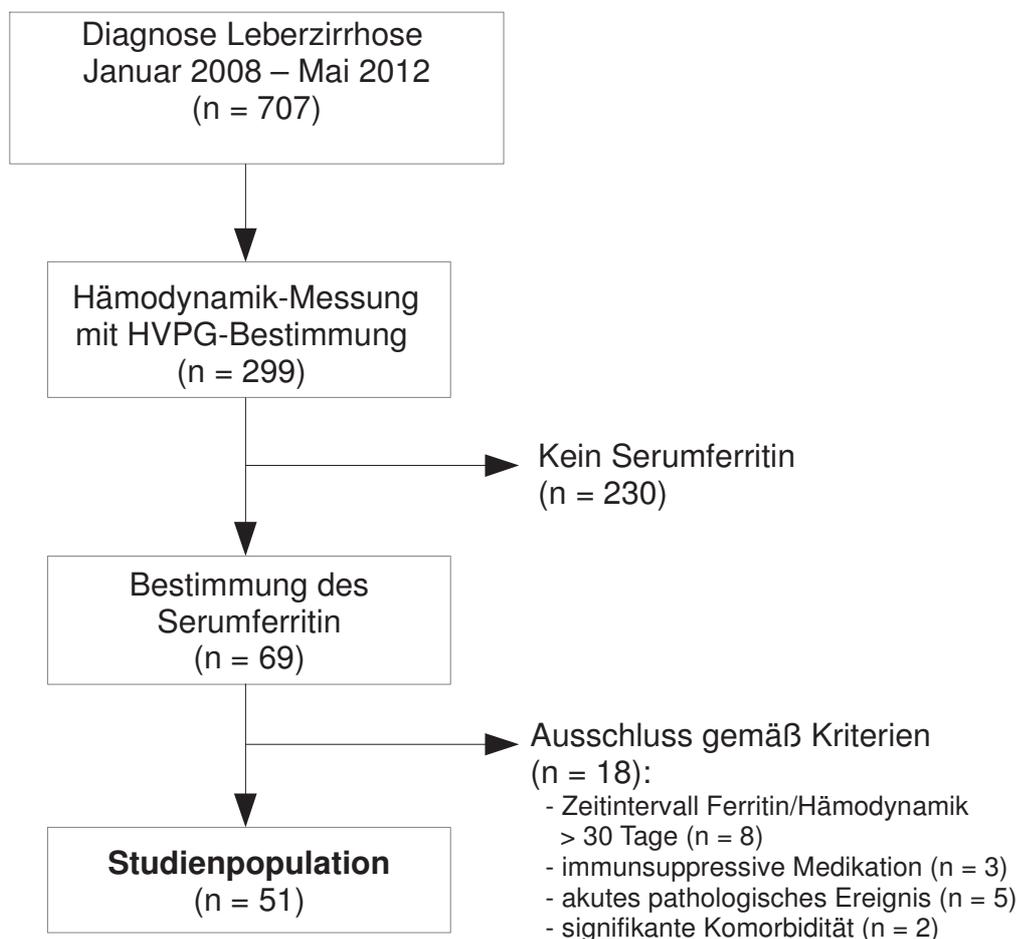


Abbildung 11: Flussdiagramm, Auswahl der Studienpopulation

Tabelle 5: Basischarakteristika der Studienpopulation

Charakteristika der Studienpopulation (n = 51)	
Charakteristikum/Parameter	Anzahl/Wert*
Männliches Geschlecht	31 (61%)
Alter	57 (47 – 66)
Ätiologie der Lebererkrankung:	
alkoholisch	27 (53%)
nicht-alkoholisch	24 (47%)
Child-Pugh-Score:	
A	11 (22%)
B	25 (49%)
C	15 (29%)
MELD-Score	12 (10 – 16)
Vorhandensein von Aszites	38 (75%)
Vorhandensein von hepatischer	
Enzephalopathie:	7 (13,8%)
davon Grad I – II	6 (85,7%)
Grad II – IV	1 (14,3%)
aktiver Alkoholkonsum	11 (22%)
Therapie mit Betablockern	6 (12%)
BMI (kg/m ²)	27,6 (23,1 – 30,9)
Albumin (g/dl)	28,0 (24,0 – 32,5)
Bilirubin (µmol/l)	29,0 (17,0 – 52,0)
INR	1,29 (1,14 – 1,45)
Hb (mmol/l)	7,0 (6,15 – 7,75)
MCV (µm ³)	93,0 (86,5 – 97,5)
MCH (pg/Ery)	1,92 (1,79 – 2,11)
Thrombozyten (1/nl)	141 (99 – 200)
Leukozyten (1/nl)	6,5 (5,0 – 8,8)
ASAT (U/l)	0,81 (0,56 – 1,18)
ALAT (U/l)	0,47 (0,27 – 0,69)
Kreatinin (µmol/l)	75,5 (64,0 – 96,0)
Natrium (mmol/l)	136,5 (133,0 – 138,0)
CRP (mg/l)	13,75 (5,85 – 34,1)
Ferritin (µg/l)	235 (85 – 604)
Eisen (µmol/l) (n = 41)	12,9 (8,0 – 19,8)
Transferrin (mg/dl)	1,8 (1,4 – 2,2)
Transferrinsättigung (%) (n = 28)	30 (16 – 59)
HVPG (mmHg)	18 (13 – 22)
MAP (mmHg)	87,5 (80,0 – 90,0)
ZVD (mmHg)	4 (2 – 7)
SVR (dyn*s/cm ⁵)	1143 (922 – 1418)
HF (bpm)	74 (62 – 84)
HZV (l/min)	5,8 (4,9 – 6,7)

*Kategorische Variablen sind in absolutem Wert und prozentual, kontinuierliche Variablen in Median und IQR dargestellt;

(MELD: Model for End-stage Liver Disease, BMI: Body mass index, INR: International normalized ratio, Hb: Hämoglobin, MCV: mittleres korpuskuläres Volumen, MCH: mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt, ASAT: Aspartat-Aminotransferase, ALAT: Alanin-Aminotransferase, CRP: C-reaktives Protein, HVPG: Hepatic venous pressure gradient, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD: zentraler Venendruck, SVR: totaler peripherer Widerstand, HF: Herzfrequenz, HZV: Herzzeitvolumen)

4.2 Univariate Analyse

Der Großteil der Patienten der Studienpopulation (59%) wies erhöhte Serumferritinwerte auf. Die Verteilung ist in Abbildung 12 schematisch dargestellt. Ein Vergleich der Basischarakteristika von Patienten mit erhöhtem und normwertigem Ferritin ist in Tabelle 6 dargestellt.

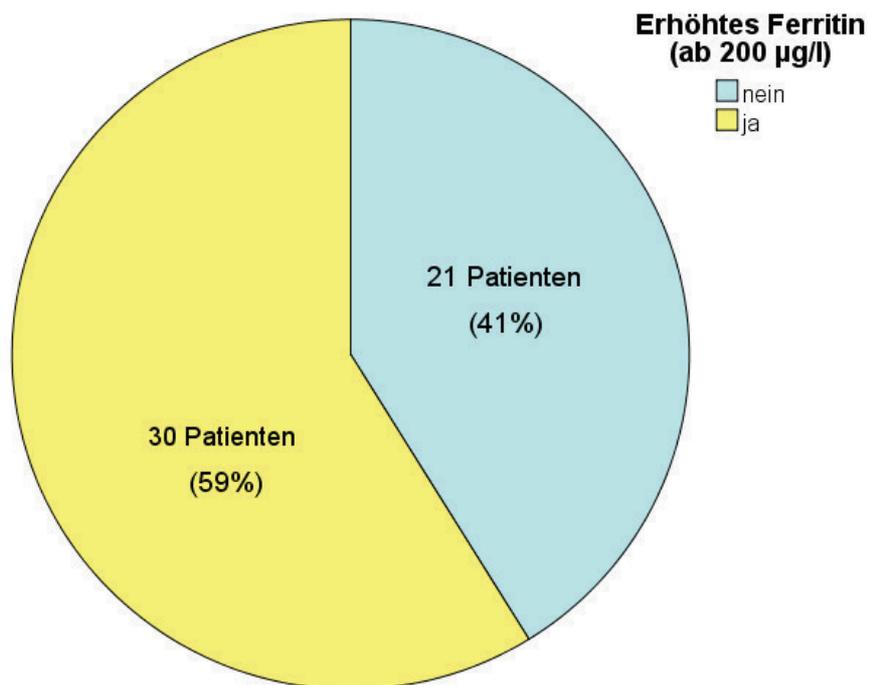


Abb. 12: Anteil an erhöhtem Ferritin in der Studienpopulation

Tabelle 6: Basischarakteristika der univariaten Analyse

Charakteristikum/ Parameter	Anzahl/Wert*		p-Wert
	Ferritin < 200 µg/l	Ferritin > 200 µg/l	
Männliches Geschlecht	10 (48%)	21 (70%)	0,107
Alter	59 (49 – 70)	56 (46 – 64)	0,075
Ätiologie der Lebererkrankung:			0,015
alkoholisch	7 (33,33%)	20 (66,66%)	
nicht-alkoholisch	14 (66,66%)	10 (33,33%)	
Child-Pugh-Score:			0,014
A	6 (37,5%)	1 (3,7%)	
B	7 (43,75%)	17 (63%)	
C	3 (18,75%)	9 (33,3%)	
MELD-Score	12 (8 – 15)	15 (12 – 17)	0,042
Vorhandensein von Aszites	12 (57%)	26 (90%)	0,008
Vorhandensein von hepatischer Enzephalopathie:			0,120
davon Grad I – II	1 (100%)	5 (83,33%)	
Grad II – IV	0 (0%)	1 (16,33%)	
aktiver Alkoholkonsum	7 (33,33%)	20 (66,66%)	0,745
Therapie mit Betablockern	0 (12%)	7 (14%)	0,017
BMI (kg/m ²)	25,7 (22,1 – 28,5)	26,9 (22,6 – 30,7)	0,589
Albumin (g/dl)	29 (27 – 47,8)	27,5 (24,5 – 32)	0,139
Bilirubin (µmol/l)	30 (14 – 39)	29,5 (20,5 – 58,5)	0,015
INR	1,19 (1,1 – 1,48)	1,36 (1,18 – 1,65)	0,206
Hb (mmol/l)	7,3 (6,45 – 7,78)	7,45 (7,03 – 7,88)	0,348
MCV (µm ³)	90,0 (80,50 – 95,0)	94,5 (90,0 – 99,75)	0,001
MCH (pg/Ery)	1,90 (1,625 – 2,055)	2,01 (1,915 – 2,168)	0,000
Thrombozyten (1/nl)	133 (103,5 – 250,5)	113 (85,75 – 142,5)	0,833
Leukozyten (1/nl)	5,19 (3,70 – 7,48)	8,19 (5,56 – 13,75)	0,020
ASAT/GPT (U/l)	1,02 (0,48 – 1,22)	0,73 (0,57 – 1,44)	0,035
ALAT/GOT (U/l)	0,41 (0,2 – 0,75)	0,57 (0,39 – 0,71)	0,863
Kreatinin (µmol/l)	75,5 (62,5 – 84,8)	68,5 (69,8 – 124)	0,593
Natrium	134,5 (137,0 – 138,8)	137,5 (128,3 – 138,0)	0,005
CRP (mg/l)	9,4 (3,05 – 21,4)	16,6 (7,9 – 31,3)	0,039
Eisen (µmol/l)	13,5 (8,8 – 25,1)	13,8 (8,5 – 21,5)	0,217
Transferrin (mg/dl)	2,4 (1,6 – 3,4)	1,7 (1,4 – 2,0)	0,039
Transferrinsättigung (%)	24 (12 – 40)	33 (24 – 73)	0,074
HVPG (mmHg)	13,5 (7,0 – 19,8)	21 (15,0 – 26,8)	0,342
MAP (mmHg)	90,5 (74,3 – 105)	80,0 (75,3 – 91,8)	0,017
ZVD (mmHg)	3,5 (1,3 – 6,5)	4,0 (0,3 – 5,8)	0,628
SVR (dyn*s/cm ⁵)	1268 (1086 – 1504)	1167 (945 – 1395)	0,077
HF (bpm)	76 (68 – 84)	68 (55 – 83)	0,427
HZV (l/min)	5,35 (3,67 – 7,62)	5,37 (4,72 – 5,90)	0,729

Dargestellt sind die Basisparameter in der univariaten Analyse für normwertiges und erhöhtes Ferritin (< bzw. > 200µg/l). Die p-Werte signifikante Korrelationen ($p \leq 0,05$) sind fett hervorgehoben.

*Kategorische Variablen sind in absolutem Wert und prozentual, kontinuierliche Variablen in Median und IQR dargestellt.

(MELD: Model for End-stage Liver Disease, BMI: Body mass index, INR: International normalized ratio, Hb: Hämoglobin, MCV: mittleres korpuskuläres Volumen, MCH: mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt, ASAT: Aspartat-Aminotransferase, ALAT: Alanin-Aminotransferase, CRP: C-reaktives Protein, HVPG: Hepatic venous pressure gradient, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD: zentraler Venendruck, SVR: totaler peripherer Widerstand, HF: Herzfrequenz, HZV: Herzzeitvolumen)

4.2.1 Assoziation zwischen Ferritin und den Basisparametern

Hinsichtlich des Geschlechterunterschieds wiesen Frauen ein signifikant niedrigeres Serumferritin (Median: 168; IQR: 51 – 253) im Vergleich zu Männern (Median: 372; IQR: 133 – 720; $p = 0,009$) auf. Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung bzw. aktivem Alkoholabusus hatten im Vergleich zur Grundpopulation keinen signifikant erhöhten Ferritinspiegel ($p = 0,186$ bzw. $p = 0,390$). Auch zwischen Ferritin und dem Body-Mass-Index ergab sich keine Assoziation ($r = -0,005$; $p = 0,994$).

4.2.2 Korrelation zwischen Ferritin und hämatologischen Parametern

Eine Korrelation zwischen Ferritin und Hb-Wert, Thrombozyten bzw. Leukozyten konnte nicht beobachtet werden ($p = 0,251$; $r = 0,164$ bzw. $p = 0,247$; $r = -0,165$ bzw. $p = 0,083$; $r = 0,254$).

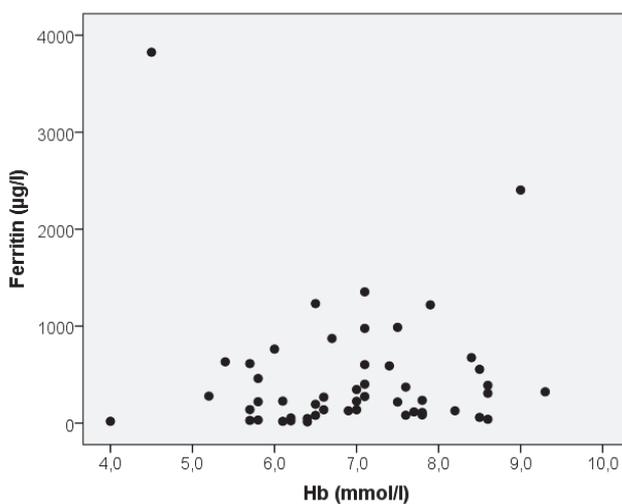


Abb. 13: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und Hämoglobin ($r = 0,164$; $p = 0,251$)

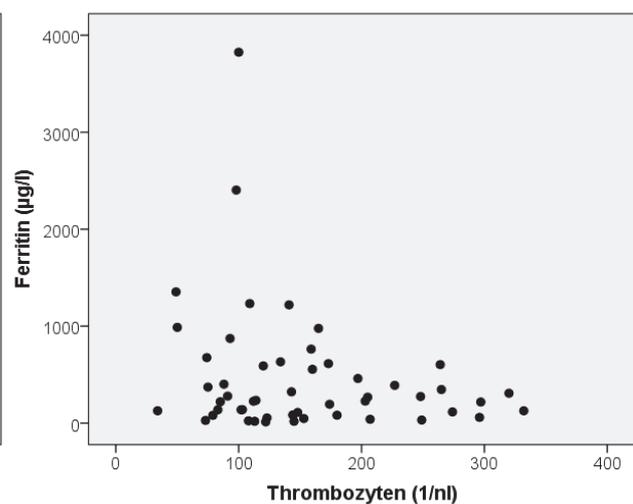


Abb. 14: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und Thrombozyten ($r = -0,165$; $p = 0,247$)

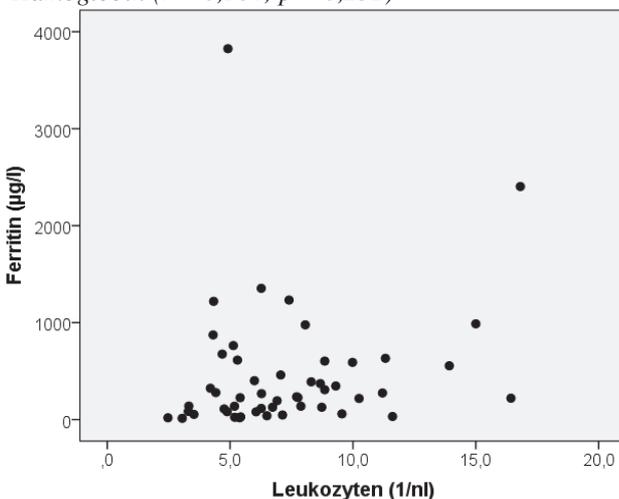


Abb. 15: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und Leukozyten ($r = 0,254$; $p = 0,083$)

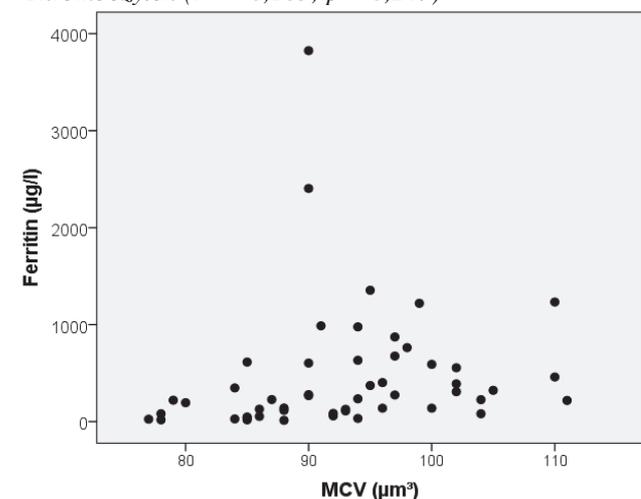


Abb. 16: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und MCV ($r = 0,461$; $p = 0,001$)

4.2.3 Korrelation zwischen Ferritin und weiteren Parametern des Eisenstoffwechsels

Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen Ferritin und MCV ($r = 0,461$; $p = 0,001$). Außerdem korrelierte Ferritin mit Eisen ($r = 0,309$; $p = 0,05$) und Transferrinsättigung ($r = 0,56$; $p = 0,002$).

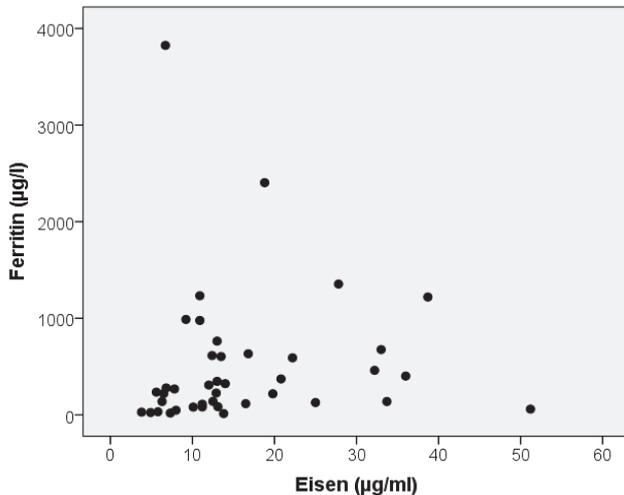


Abb. 17: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und Eisen ($r = 0,309$; $p = 0,05$)

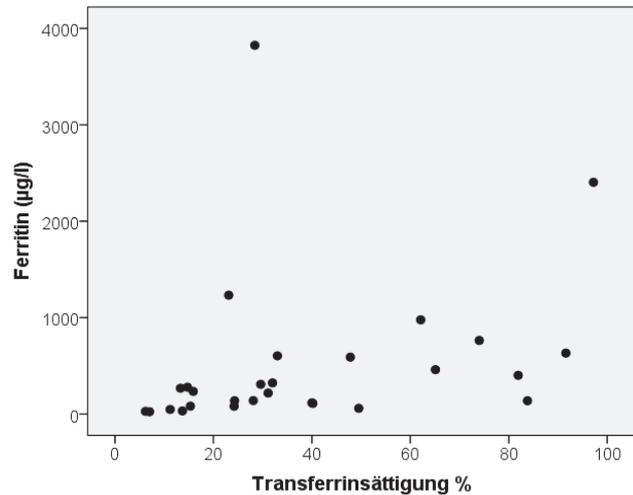


Abb. 18: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und Transferrinsättigung ($r = 0,56$; $p = 0,002$)

4.2.4 Korrelation zwischen Ferritin und Leberinsuffizienz

In der aktuellen Studie wiesen Patienten mit schlechter Leberfunktion höhere Ferritinwerte auf. Korrelationen ergaben sich zwischen Ferritin und den Parametern der Leberinsuffizienz, d. h. Child-Pugh-Score ($r = 0,392$; $p = 0,009$), MELD-Score ($r = 0,293$; $p = 0,041$), INR ($r = 0,333$; $p = 0,005$), Bilirubin ($r = 0,378$; $p = 0,007$) und Albumin ($r = -0,265$; $p = 0,082$).

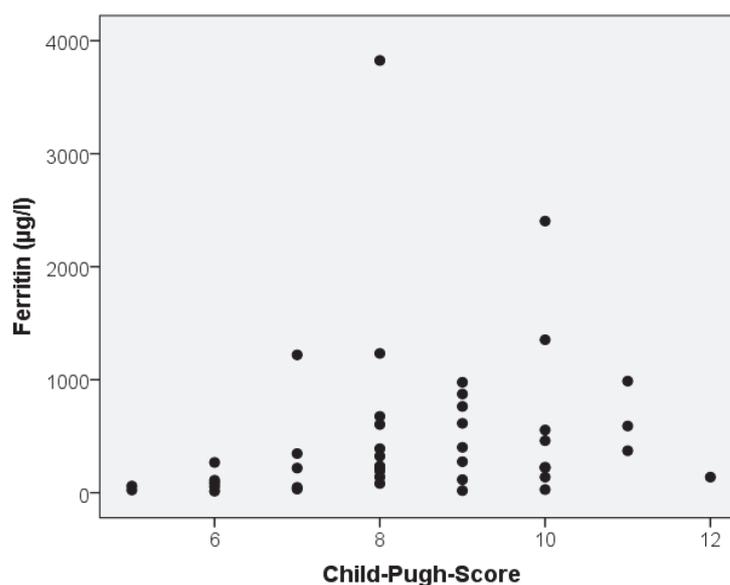


Abb. 19: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und Child-Pugh-Score ($r = 0,392$; $p = 0,009$)

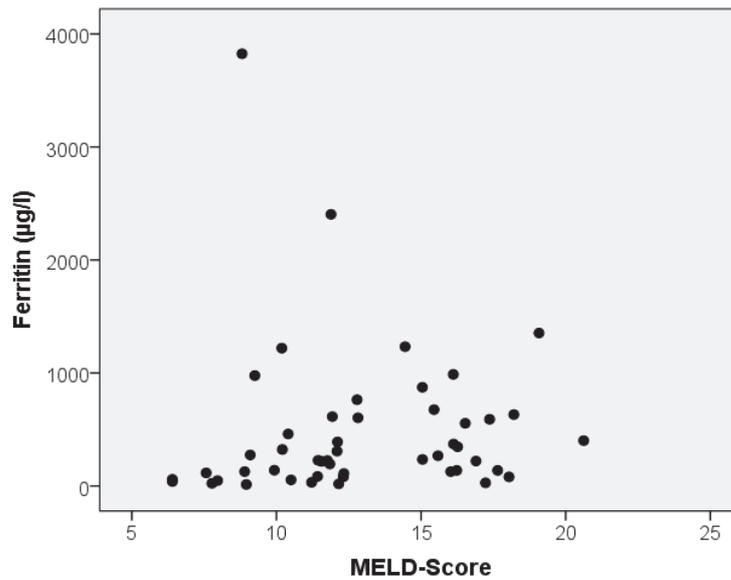


Abb. 20: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und MELD-Score ($r = 0,293$; $p = 0,041$)

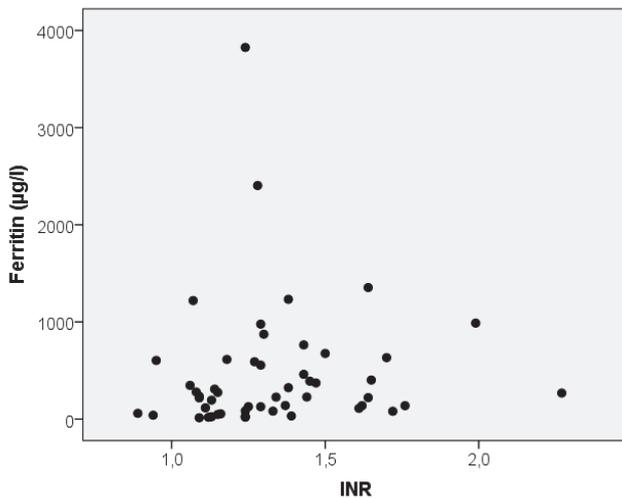


Abb. 21: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und INR ($r = 0,333$; $p = 0,005$)

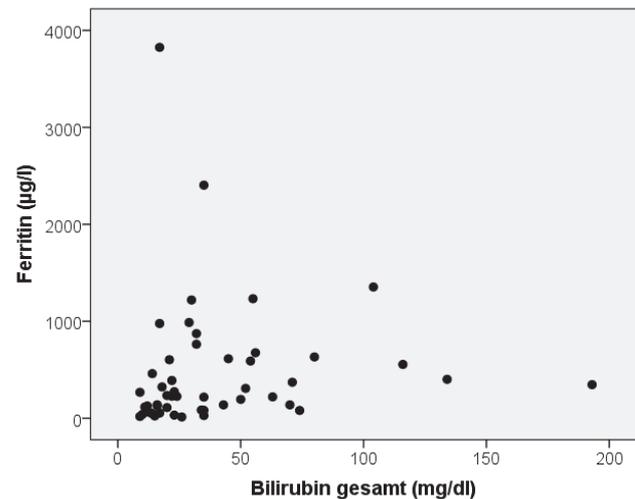


Abb. 22: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und Bilirubin ($r = 0,378$; $p = 0,007$)

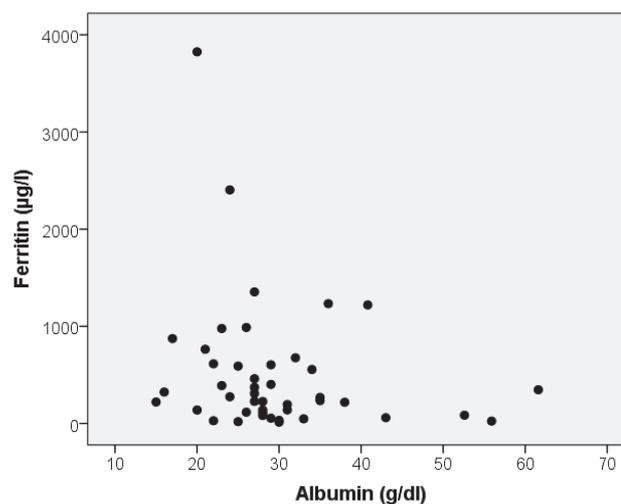


Abb. 23: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und Albumin ($r = -0,265$; $p = 0,082$)

4.2.5 Korrelation zwischen Ferritin und portaler Hypertension

Es wurde keine Korrelation zwischen Serumferritin und HVPG ($r = 0,139$; $p = 0,331$) bzw. CSPH ($p = 0,799$) beobachtet. Das Ferritin bei Patienten mit CSPH lag im Median bei 252 (IQR 112 – 612) $\mu\text{g/l}$, bei Patienten ohne CSPH bei 221 (IQR 59 – 460) $\mu\text{g/l}$ ($p = 0,799$). Die Korrelation zwischen Ferritin und HVPG blieb auch dann nicht signifikant, wenn die Analyse auf Patienten ohne Betablocker-Therapie ($n = 45$) begrenzt wurde ($r = 0,128$; $p = 0,407$).

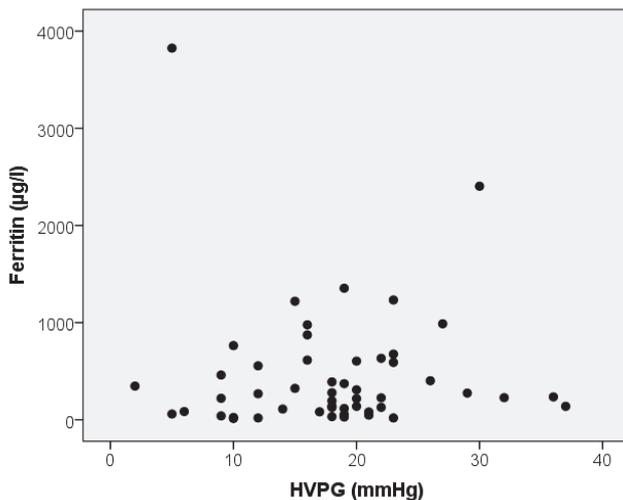


Abb. 24: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und HVPG in der gesamten Studienpopulation ($r = 0,139$; $p = 0,331$)

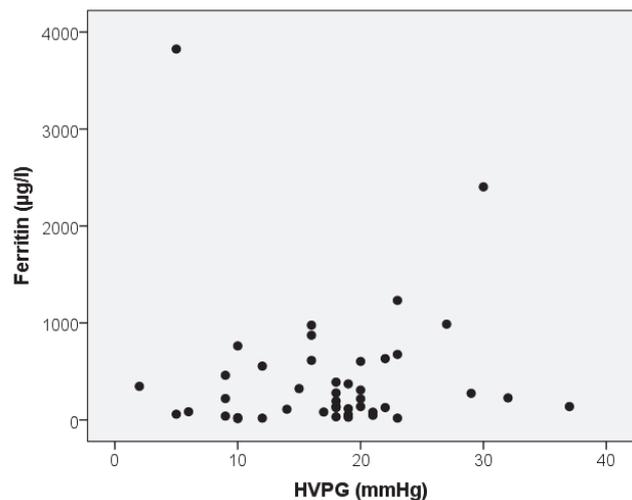


Abb. 25: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und HVPG, begrenzt auf Patienten ohne Betablocker-Therapie ($n = 45$; $r = 0,128$; $p = 0,407$)

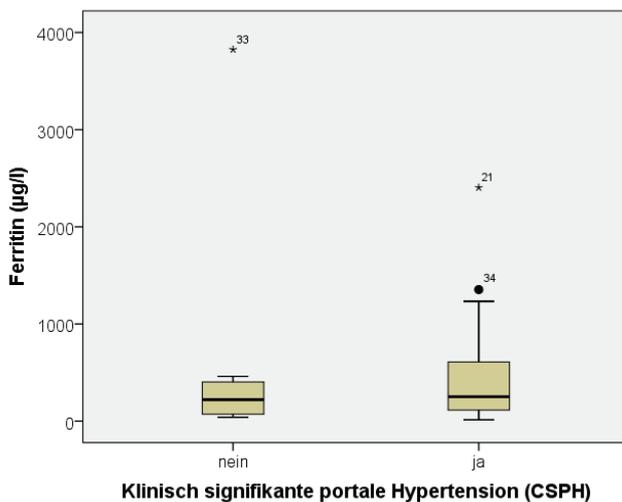


Abb. 26: Dichotome Darstellung; Assoziationen (U-Mann-Whitney) zwischen Ferritin und CSPH in der gesamten Studienpopulation (Median bei CSPH: 252; IQR 112– 612 $\mu\text{g/l}$; Median ohne CSPH: 221; IQR 59 – 460 $\mu\text{g/l}$, $p = 0,799$)

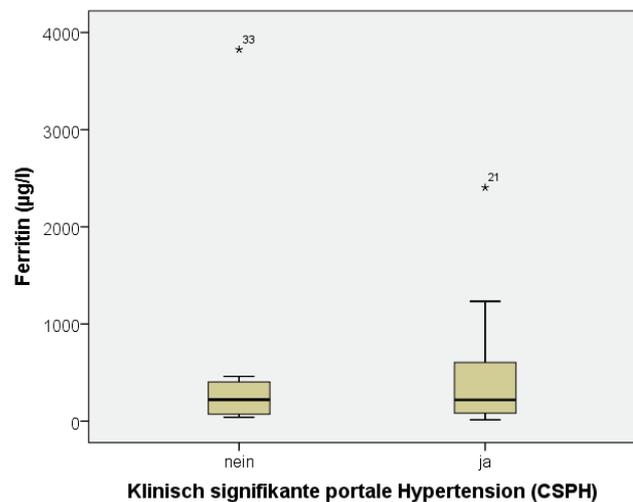


Abb. 27: Dichotome Darstellung; Assoziationen (U-Mann-Whitney) zwischen Ferritin und zu CSPH, begrenzt auf Patienten ohne Betablocker-Therapie ($n = 45$), Median ohne CSPH: 221, (IQR 59 – 460), Median mit CSPH: 218 (IQR 81 – 609), $p = 0,407$

4.2.6 Korrelation zwischen Ferritin und den Komplikationen der Leberzirrhose

In der aktuellen Studie zeigte sich ein signifikant höheres Ferritin bei Patienten mit Aszites ($p = 0,004$). So lag das Ferritin bei Patienten mit Aszites im Median bei 301 (IQR 138 – 632) $\mu\text{g/l}$, bei Patienten ohne Aszites bei nur 84 (IQR 32 – 198) $\mu\text{g/l}$. Dahingegen ergab sich keine Korrelation zwischen Ferritin und hepatischer Enzephalopathie ($p = 0,171$)

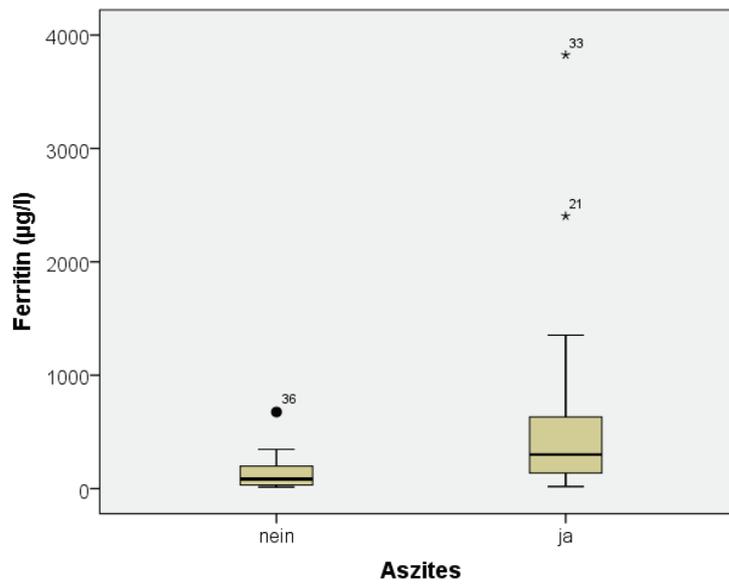


Abb.28 Assoziationen (U-Mann-Whitney) zwischen Ferritin und Aszites; Median bei Aszites: 301 (IQR 138 – 632) $\mu\text{g/l}$, Median ohne Aszites: 84 (IQR 32 – 198) $\mu\text{g/l}$, $p = 0,004$

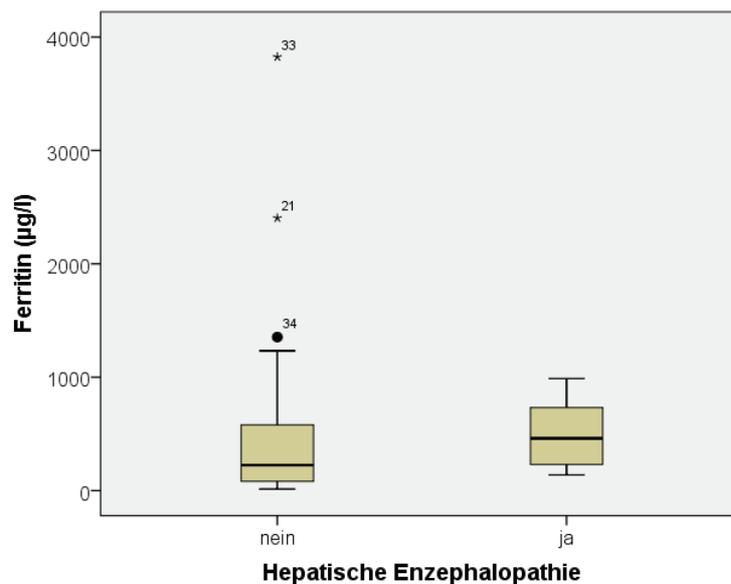


Abb.29: Assoziationen (U-Mann-Whitney) zwischen Ferritin und hepatischer Enzephalopathie (HE); Median bei HE: 525 (IQR 211 – 902) $\mu\text{g/l}$, Median ohne HE: 224 (IQR 81 – 592) $\mu\text{g/l}$, $p = 0,171$

4.2.7 Korrelation zwischen Ferritin und zirkulatorischer Dysfunktion

Interessanterweise ergab sich in der aktuellen Studie eine negative Korrelation zwischen Ferritin und den Parametern der zirkulatorischen Dysfunktion. Je höher das Ferritin, desto niedriger zeigte sich der mittlere arterielle Druck (MAP; $r = -0,360$; $p = 0,014$) und das Serumnatrium ($r = -0,414$; $p = 0,002$).

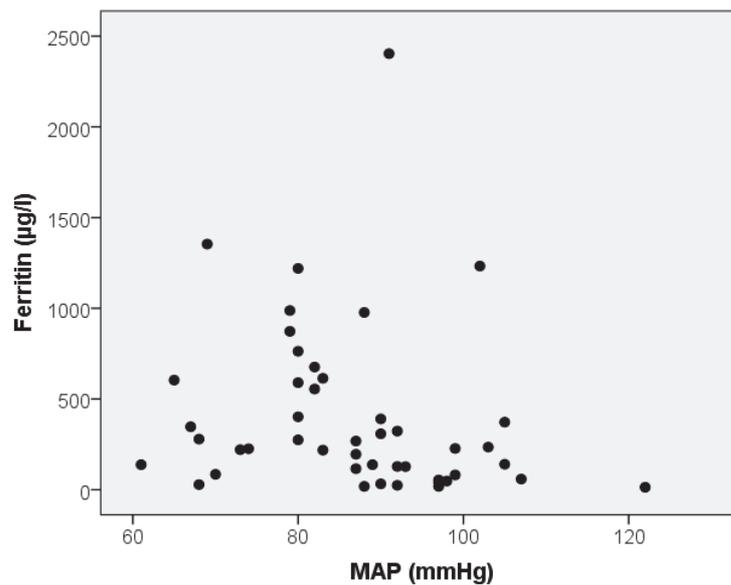


Abb. 30: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und MAP ($r = -0,360$; $p = 0,014$)

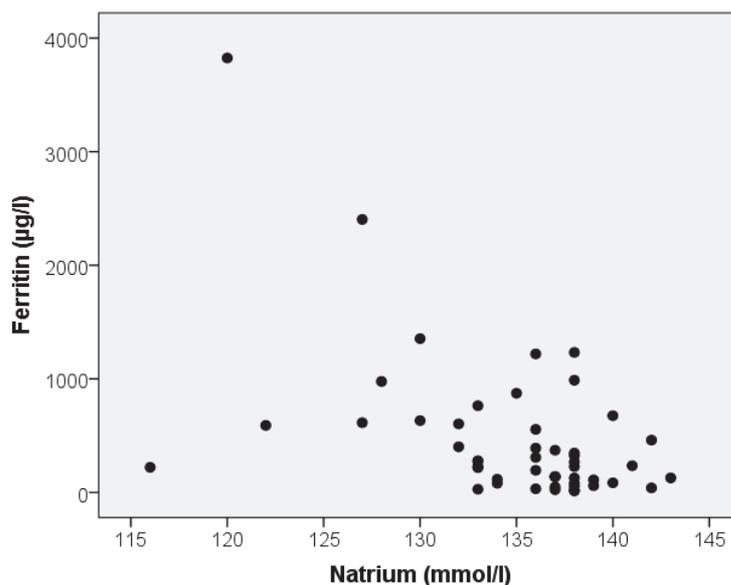


Abb. 31 Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und Serumnatrium ($r = -0,414$; $p = 0,002$)

4.2.8 Korrelation zwischen Ferritin und systemischer Inflammation

Es zeigte sich auch eine Korrelation zwischen Ferritin und der systemischen Inflammation, ausgedrückt durch CRP ($r = 0,273$; $p = 0,06$), wobei die Korrelation mit CRP jedoch knapp die statistische Signifikanz verfehlte.

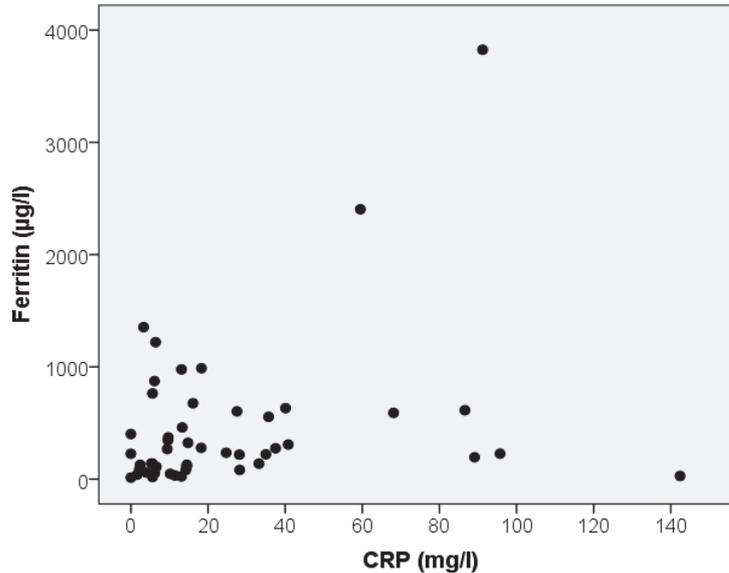


Abb. 32: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und CRP ($r = 0,273$; $p = 0,06$)

4.2.9 Korrelation zwischen Ferritin und hepatischer Inflammation

In der aktuellen Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen Ferritin und der hepatischen Inflammation, ausgedrückt durch ASAT. Ferritin korrelierte ASAT ($r = 0,302$; $p = 0,035$), wohingegen sich zwischen Ferritin und ALAT keine Korrelation ergab ($r = 0,184$; $p = 0,206$).

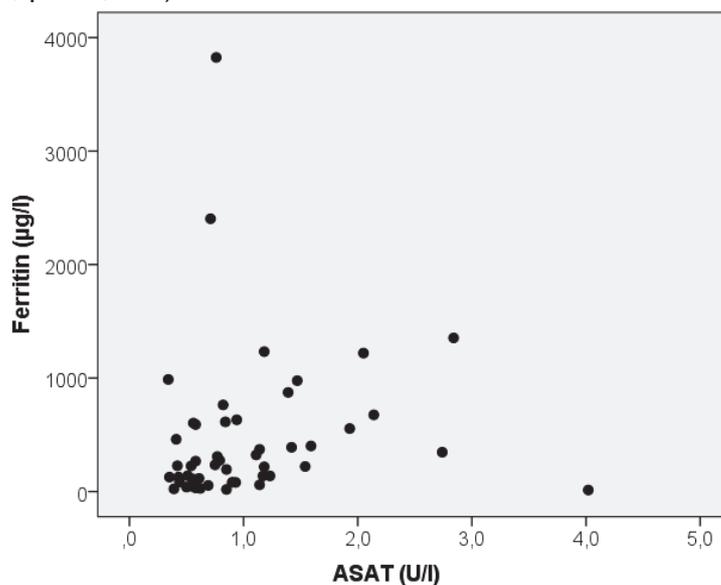


Abb. 33: Korrelation (Spearman) zwischen Ferritin und ASAT ($r = 0,302$; $p = 0,035$)

4.3 Multivariate Analyse

Mittels multivariater linearer Regression wurde eine lineare Beziehung zwischen den mit Ferritin assoziierten Variablen (Geschlecht, zirkulatorische Dysfunktion, Leberinsuffizienz, Entzündungsparameter) evaluiert. In der aktuellen Studie erwiesen sich Geschlecht und Serumnatrium als unabhängige assoziierte Variablen.

Um eine nonlineare Assoziation zu evaluieren, wurde eine logistische Regressionsanalyse mit Ferritin als abhängiger, dichotomer Variable durchgeführt. Hier erwiesen sich ein erhöhter MELD-Score sowie ein erniedrigtes Serumnatrium als unabhängige Prädiktoren für erhöhtes Ferritin (> 200 µg/l).

Tabelle 6: Lineare Regression zur Analyse der unabhängigen assoziierten Variablen

Zu analysierende Variablen	Unabhängige assoziierte Variablen	R^2	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
MELD, CRP, ASAT, MAP, Kreatinin, Natrium, Geschlecht	<i>Natrium</i>	-301,30	-589,02; -13,31	0,02
	<i>Geschlecht</i>	-36,70	-61,65; -11,74	0,01

(R^2 : Determinationskoeffizient)

Tabelle 7: Logistische Regression zur Analyse der unabhängigen assoziierten Variablen

Zu analysierende Variablen	Unabhängige assoziierte Variablen	OR	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
MELD, CRP, ASAT, MAP, Kreatinin, Natrium, Geschlecht	<i>MELD</i>	1,28	1,00; 1,64	0,03
	<i>Natrium</i>	0,73	0,55; 0,96	0,00

(OR: Odds Ratio)

4.4 Korrelation zwischen Ferritin und Mortalität

Der Beobachtungszeitraum (Follow-up) lag im Median bei 11 Monaten (IQR 4 – 17). Während dessen verstarben 14 Patienten (28%), 1 Patient wurde transplantiert.

In der aktuellen Studie zeigte sich in der univariaten Analyse keine Korrelation zwischen Ferritin und Überlebenszeit (hazard ratio: 1; 95%-Konfidenzintervall: 0,999 – 1,001). Es konnte auch kein Ferritin-Schwellenwert zur Trennung zweier Risikogruppen identifiziert werden. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Ferritinwerten bei Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums verstorben waren oder überlebt hatten (208 [IQR 85 – 614] $\mu\text{g/l}$ vs. 252 [IQR 89 – 592] $\mu\text{g/l}$).

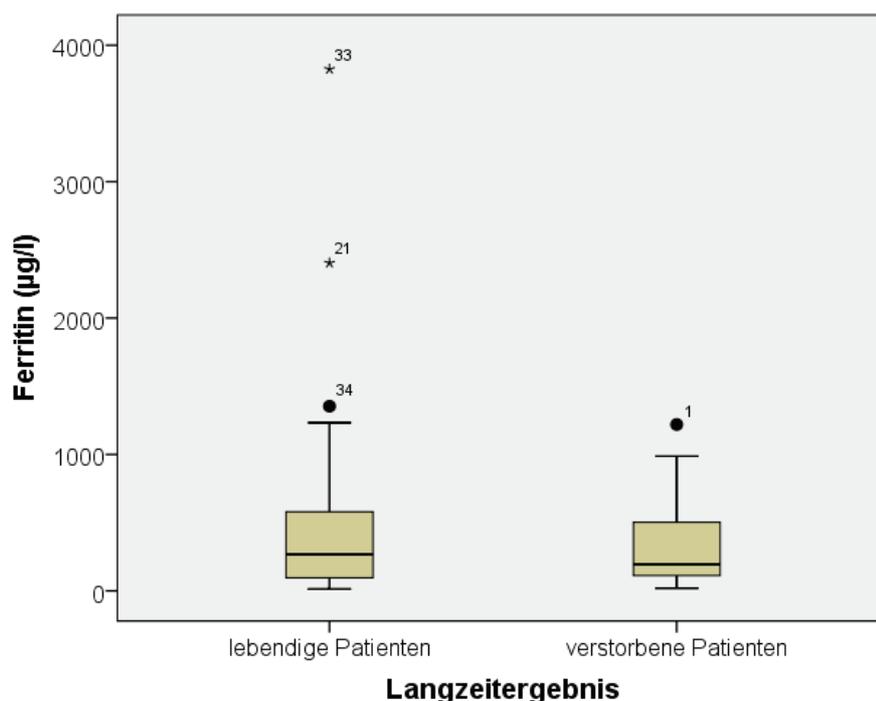


Abb. 34: Beziehung zu Mortalität im Langzeitergebnis; Median bei lebendigen Patienten ($n = 36$): 208 (IQR 85 – 614) $\mu\text{g/l}$, Median bei verstorbenen Patienten ($n = 14$): 252 (IQR 89 – 592) $\mu\text{g/l}$

5. Diskussion

Die aktuelle Studie untersucht die Zusammenhänge zwischen Serumferritin, Leberinsuffizienz, portaler Hypertension sowie systemischer und hepatischer Inflammation. Die Ergebnisse zeigen Assoziationen zwischen Ferritin und den Parametern der Leberinsuffizienz, der systemischen und hepatischen Inflammation sowie der zirkulatorischen Dysfunktion, einer Spätfolge der portalen Hypertension, auf. Es ist jedoch keine direkte Beziehung zur portalen Hypertension, gemessen mittels Lebervenenendruckmessung (HVPG), beobachtet worden.

5.1 Ferritin und Leberinsuffizienz

In der aktuellen Studie ergab sich eine Korrelation zwischen Child-Pugh-, MELD-Score und Ferritin als kontinuierliche Variable. Child-Pugh- und MELD-Score wurden als Messinstrumente der Leberinsuffizienz eingestuft, da sie sich hauptsächlich aus Variablen zusammensetzen, die mit der Leberinsuffizienz assoziiert sind (Bilirubin, INR, Albumin).

Mehrere Studien haben die Beziehung zwischen Ferritin und Leberinsuffizienz bereits untersucht. So hat eine Follow-up-Studie (n = 191) von zur Transplantation gelisteten Patienten mit nicht-C282Y-Mutation-bedingter Leberzirrhose eine Assoziation zwischen Ferritin und MELD-Score nachgewiesen, wobei höhere Ferritinwerte mit höheren MELD-Scores einhergingen [76]. Ferritin wurde dabei als kategoriale Variable (< 200 µg/l; 200 – 400 µg/l; > 400 µg/l) dargestellt. In einer weiteren Follow-up-Studie (n = 318) zur Evaluation der Kurzzeitmortalität von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose zeigten sich Korrelationen zwischen Ferritin (ebenfalls kategorisch) und MELD-Score, Child-Pugh-Score sowie der Prävalenz Leberzirrhose-assoziiierter Komplikationen [77]. Bisher hat nur eine Studie Ferritin als kontinuierliche Variable in Korrelation zur Leberinsuffizienz, gemessen durch den Child-Pugh-Score, evaluiert. Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie (n = 89) mit dem Ziel, den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad von Lebererkrankungen und den Serumparametern des Eisenstoffwechsels zu illuminieren [78]. Allerdings bestand die Studienpopulation einerseits nicht vollständig aus Patienten mit Leberzirrhose (18 von 89 Patienten litten an chronischer

Virushepatitis ohne Zirrhose), andererseits wurden auch Patientin mit histologisch gesicherter Hämochromatose eingeschlossen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass mit steigendem Schweregrad (von Hepatitis bis Child-Pugh-C-Zirrhose) höhere Serumspiegel für Ferritin und Transferrinsättigung vorlagen. Im Einklang zu den genannten Beispielen konnte auch in der aktuellen Studie eine Korrelation zwischen Serumferritin und Leberinsuffizienz evaluiert werden.

Ursächlich für erhöhtes Ferritin bei Leberinsuffizienz erscheint der hepatische Eisenüberschuss. Gestützt wird diese Hypothese von der Korrelation zwischen Ferritin und dem Eisengehalt der Leberexplantate von Patienten mit nicht-C282Y-Mutation-bedingter Leberzirrhose in der bereits oben erwähnten Studie [76]. Des Weiteren konnte in einer Kohortenstudie über 282 zur Transplantation gelistete Patienten mit Leberzirrhose ein Zusammenhang zwischen Eisenüberschuss und Leberinsuffizienz nachgewiesen werden [65]. Ziel dieser Studie war es, die Beziehung zwischen Schweregrad und Ätiologie von Lebererkrankungen, hepatischem Eisenüberschuss und dem Überleben nach Lebertransplantation zu evaluieren. Gemäß den Ergebnissen dieser beiden Studien ist ein höherer Eisengehalt im Leberexplantat einerseits mit erhöhten Ferritinwerten, andererseits mit einem höheren Child-Pugh-Score assoziiert. Der hepatische Eisenüberschuss als Ursache für erhöhtes Serumferritin bei Leberzirrhose erscheint daher wahrscheinlich.

Für den hepatischen Eisenüberschuss lässt sich die folgende Theorie herleiten: Es liegt nahe, dass das Peptidhormon Hepcidin, welches fast ausschließlich in der Leber synthetisiert wird, bei der Entstehung des Eisenüberschusses eine Schlüsselrolle spielt. Ein Hecpidindefizit als Folge der Leberinsuffizienz führt im Sinne einer fehlenden negativen Rückkopplung zu einer ungehinderten Eisenresorption aus dem Dünndarm und somit zu Eisenüberschuss. In einem Fallbericht einer 55-jährigen Patientin mit alkoholischer Leberzirrhose stellte sich interessanterweise heraus, dass Leberinsuffizienz, wie vermutet, zu einer verminderten Hecpidinbiosynthese und -freisetzung führt [86]. Nach Lebertransplantation kam es bei derselben Patientin zu steigenden Hecpidin- und fallenden Ferritinwerten. Auf Grund dieses Ergebnisses lässt sich vermuten, dass sich Ferritin als Korrelat des Eisenüberschusses im reziproken Gegensatz zu Hecpidin verhält, und bei Leberinsuffizienz in erhöhten Spiegel vorliegt [86]. Eine Beschleunigung dieses Prozesses könnte im Sinne eines „Circulus vitiosus“ durch den Austritt von intrazellulär gespeichertem Eisen mit konsekutiver Schädigung der Hepatozyten durch oxidativen Stress erfolgen (s. Abb. 35).

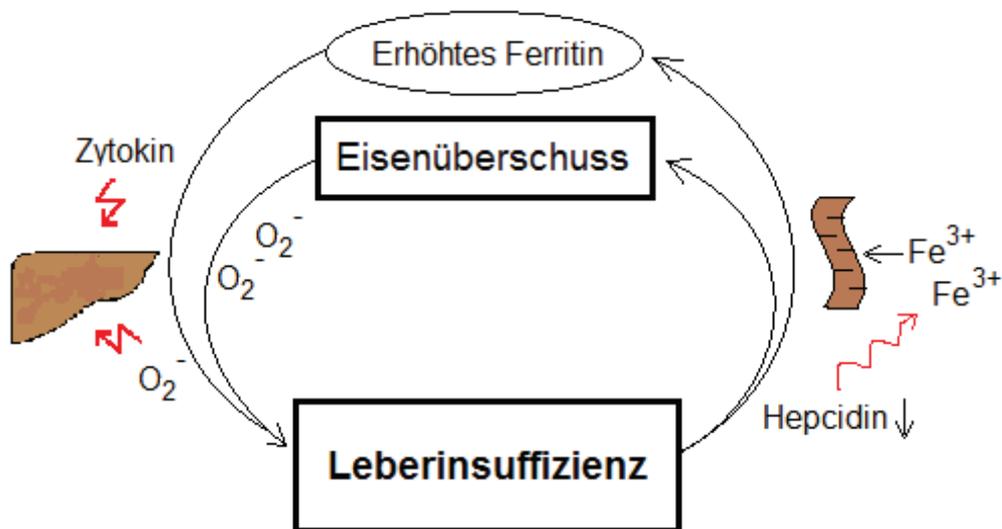


Abb. 35: Zusammenhang zwischen Eisenüberschuss, erhöhtem Ferritin und Leberinsuffizienz. Leberinsuffizienz führt zu verminderter Hepcidinbiosynthese, folglich zu einer gesteigerten enteralen Eisenresorption, hepatischem Eisenüberschuss und erhöhtem Serumferritin. Letztere führen wiederum über freie Sauerstoffradikale und hepatotoxische Zytokinwirkung zu Leberinsuffizienz (Fe^{3+} : freies Eisen, O_2^- : freie Sauerstoffradikale)

5.2 Ferritin, portale Hypertension und ihre Komplikationen

Ein Zusammenhang zwischen Ferritin und portaler Hypertension, geschätzt durch den HVPG, wurde auf Grundlage der folgenden Überlegungen vermutet.

Der HVPG ist ein geschätztes Maß für den intrahepatischen, vaskulären Widerstand. Die Erhöhung dieses Widerstandes erfolgt einerseits über eine strukturelle, andererseits über eine dynamische Komponente. Erstere betrifft die Synthese extrazellulärer Matrix, letztere beschreibt die sinusoidale Kontraktion. Beide werden durch oxidativen Stress, die Aktivierung von HSC und eine konsekutive lokale Entzündungsreaktion moduliert [10, 15, 16, 68]. Hierbei könnte einerseits in den Hepatozyten gespeichertes Ferritin freigesetzt werden und zu einem erhöhten Plasmaspiegel führen. Andererseits könnte auch intrazellulär gespeichertes freies Eisen austreten und seinerseits über oxidativen Stress das Leberparenchym schädigen. Dies könnte im Sinne eines „Circulus vitiosus“ zu einer Zunahme des intrahepatischen Widerstandes über die dynamische Komponente führen. Eine Assoziation zwischen erhöhtem Ferritin und erhöhtem Pfortaderdruck liegt deshalb nahe.

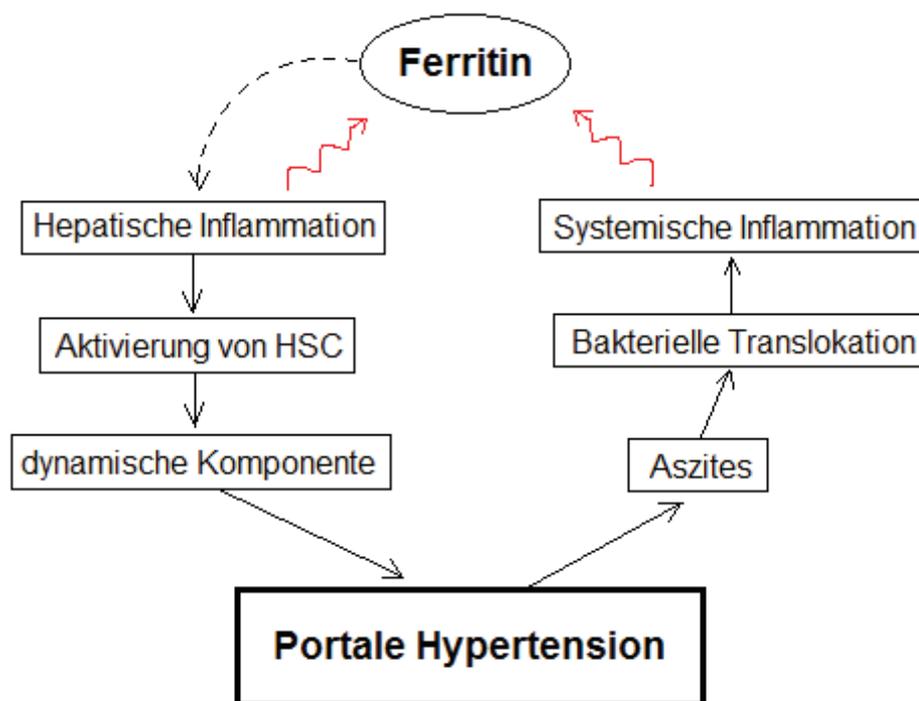


Abb. 36: Mögliche Zusammenhänge zwischen portaler Hypertension, Aszites, Inflammation und erhöhtem Serumferritin. Einerseits führt hepatische Inflammation via Aktivierung von HSC über die dynamische Komponente zu portaler Hypertension, wobei in den Hepatozyten gespeichertes Ferritin freigesetzt wird. Dieses kann wiederum hepatotoxisch wirken. Andererseits ist die portale Hypertension mit der Prävalenz von Aszites assoziiert, welcher wiederum bakterielle Translokation und eine systemische Inflammation begünstigt. Diese führt auf bisher unbekanntem Weg zu erhöhten Serumferritinspiegeln. (HSC: Hepatic stellate cells)

Wider Erwarten ergab sich in der aktuellen Studie keine Assoziation zwischen Ferritin und HVPG. Das war auch dann nicht der Fall, wenn die Analyse auf Patienten ohne Betablocker-Therapie als mutmaßlichen Störfaktor begrenzt wurde.

Es ist deshalb davon auszugehen, dass erhöhtes Ferritin ein Phänomen bei fortgeschrittener bzw. dekompenzierter Leberzirrhose ist. Gestützt wird diese Überlegung durch die beobachteten Assoziationen zwischen Ferritin, Aszites und den Parametern der zirkulatorischen Dysfunktion (MAP und Serumnatrium), sowie die Tatsache, dass die Studienpopulation zum Großteil aus Patienten in fortgeschrittenen (dekompenzierten) Stadien der Leberzirrhose bestand (Child B und C machten zusammen 78 % der Patienten aus). In der Tat ergaben mehrere vorige Studien, dass die portale Hypertension eine besondere Relevanz im kompensierten Stadium der Leberzirrhose besitzt [16, 30, 48, 50], wohingegen das dekompenzierte Stadium stark von der Leberinsuffizienz geprägt ist [3, 27, 28]. Die aktuelle Studie stützt diese Ergebnisse insofern, als erhöhtes Ferritin starke Assoziationen mit der

Leberinsuffizienz und den Spätfolgen der portalen Hypertension wie Aszites und zirkulatorischer Dysfunktion aufweist. Letztere ist tatsächlich im späteren Verlauf der Leberzirrhose, meist bei Patienten mit refraktärem Aszites, beobachtet worden [19].

5.3 Ferritin als hepatischer und systemischer Entzündungsmarker

Wie die aktuelle Studie, so haben auch viele andere Studien einen Zusammenhang zwischen Ferritin und CRP feststellen können [61, 71 – 74]. Allerdings ist diese Assoziation bei Patienten mit Leberzirrhose bisher nicht beschrieben worden. Bekannt ist, dass es bei Patienten mit Leberzirrhose auf Grund eines komplexen Immundefekts gehäuft zu bakterieller Translokation und systemischen Infektionen kommt [80]. Daher ist denkbar, dass Ferritin als Akut-Phase-Protein bei systemischer Entzündungskonstellation in erhöhten Spiegeln vorliegt. Patienten mit akuten Infektionen oder zurückliegenden akuten, pathologischen Ereignissen, welche anderweitig zu einer Akut-Phase-Antwort hätten führen können, waren im Vorfeld aus der Studie ausgeschlossen worden.

Die Korrelation zwischen Ferritin und CRP kann im Zusammenhang mit den beobachteten Korrelationen sowohl zwischen Ferritin und Aszites als auch zwischen Ferritin und der zirkulatorischen Dysfunktion gesehen werden. In der Pathophysiologie der zirkulatorischen Dysfunktion wird eine systemische Inflammation als Ursache vermutet [19, 23]. Eine prospektive Studie (n = 75) konnte einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein bakterieller DNA im Serum und MAP bei Patienten mit Aszites nachweisen [20]. Bei denselben Patienten konnten zudem höhere Serumspiegel der Akut-Phase-Proteine TNF- α und IL-12 gemessen werden. Ferner ist erwiesen, dass Aszites mit einem erhöhten Risiko einer bakteriellen Translokation einhergeht [20, 80], und daher zu erhöhten Entzündungsparametern einschließlich Ferritin führen könnte. Limitierend ist jedoch anzumerken, dass Ferritin wahrscheinlich nicht als isolierter, unabhängiger Entzündungsmarker betrachtet werden kann, da eine Ferritinerhöhung eines gewissen Pools an Speichereisen im Organismus bedarf [74].

Des weiteren ergab sich in der aktuellen Studie eine Assoziation zwischen Ferritin und hepatischer Inflammation, ausgedrückt durch ASAT. Es ist bekannt, dass akute Leberzellschädigung mit einem Austritt von intrazellulärem Ferritin einhergeht und zu

einem erhöhten Ferritinspiegel im Serum führen kann [85]. Ätiologisch kommt für eine akute bzw. akut-auf-chronische hepatische Entzündungsreaktion in erster Linie ein Alkoholabusus in Betracht. So konnte in einer retrospektiven Querschnittsstudie (n = 406) über die Ätiologie der Hyperferritinämie ein Zusammenhang zwischen alkoholischer Lebererkrankung und erhöhtem Ferritin nachgewiesen werden [69]. Auch ein Zusammenhang zwischen Ferritin und Alkoholkonsum gilt als erwiesen [68]. Weiterhin konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass Alkoholkonsum einen hemmenden Einfluss auf die Hepsidinbiosynthese hat [59], welche wiederum zu erhöhten Ferritinspiegeln führen könnte. Eine ethyltoxische Hepatitis könnte daher zu erhöhtem Ferritin in der aktuellen Studie geführt haben.

Dennoch ergab sich in der aktuellen Studie keine Korrelation zwischen Ferritin und (anamnestisch erhobenem) Alkoholkonsum. Ebenso ergab sich kein Zusammenhang zwischen Ferritin und der Ätiologie der Lebererkrankung (z. B. alkoholische Lebererkrankung).

Es ist daher anzunehmen, dass Ferritin über andere Mechanismen mit der hepatischen Entzündungsaktivität, gemessen durch ASAT, assoziiert ist. Die bereits oben erwähnte Freisetzung von intrahepatisch gespeichertem Ferritin und Eisen im Rahmen einer chronischen, hepatischen Inflammation bei Leberzirrhose könnte hierbei eine Rolle spielen. Auch gibt es Hinweise, dass freigesetztes Ferritin selbst hepatotoxisch wirken kann [64, 87], weshalb auch hier eine Assoziation anzunehmen ist.

5.4 Unabhängigen Prädiktoren für erhöhtes Ferritin

In der multivariaten Analyse der Studienergebnisse erwiesen sich u. a. ein niedriges Serumnatrium sowie ein erhöhter MELD-Score als unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Ferritin. Systemische und hepatische Entzündungsparameter zeigten hingegen keine unabhängige Assoziation mit Ferritin. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Ferritin mit Leberinsuffizienz (repräsentiert durch den MELD-Score) und zirkulatorischer Dysfunktion (repräsentiert durch Serumnatrium) in besonderer Verbindung steht. Die Bedeutung von erhöhtem Ferritin als Phänomen im fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose wird hiermit untermauert.

5.5 Ferritin und Mortalität

Erhöhtes Ferritin gilt als prognostisch ungünstig für Patienten mit Leberzirrhose. So konnte Ferritin in einigen Studien als unabhängiger Prädiktor für die Kurzzeitmortalität evaluiert werden [76, 77]. Auch ist eine Assoziation zwischen Ferritin und der 3-Jahre-Mortalität nach Lebertransplantation gezeigt worden [79].

Im Follow-up-Teil der aktuellen Studie konnte allerdings kein Einfluss von Ferritin auf die Mortalität beobachtet werden. Die fehlende Assoziation könnte darin begründet liegen, dass der Ferritinspiegel in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, -aktivität und Komplikationen der Leberzirrhose schwanken kann, und somit keine verlässlicher Marker für die Mortalität der Patientengruppe in der aktuellen Studie ist.

5.6 Limitationen der Studie

Die größte Limitation der aktuellen Studie ist ihr retrospektives Design. Alle anamnestisch erhobenen Daten unterliegen einem Bias, welches sich u. a. in der Angabe über aktiven Alkoholkonsum oder zurückliegende Entzündungsereignisse widerspiegeln könnte. Es ist bekannt, dass im klinischen Alltag gerade der Alkoholkonsum von suchtgefährdeten Patienten oft heruntergespielt bzw. negiert wird. Ein möglicher Einfluss durch Alkoholkonsum anhand der anamnestisch vorliegenden Daten ebenso wie ein möglicher Einfluss durch die Betablocker-Therapie konnten mittels einer Sensitivitätsanalyse jedoch ausgeschlossen werden. Auch die Follow-up-Studie ist durch ihr retrospektives Design und die daraus resultierende inkomplette Datenlage limitiert.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle stellt der Zeitunterschied zwischen HVPG-Messung und Ferritinbestimmung dar, welcher in der aktuellen Studie willkürlich auf maximal 30 Tage festgelegt wurde. Kurzzeitige Änderungen des Ferritinspiegels innerhalb dieser Zeitspanne – die Halbwertszeit von Serumferritin wird mit ca. 30 Stunden angegeben [88] – konnten nicht sicher ausgeschlossen werden. Um diese Fehlerquelle zu minimieren, wurden Patienten mit akuten pathologischen Ereignissen aus der Studienpopulation ausgeschlossen.

Nicht unerwähnt bleiben darf die Tatsache, dass es sich in der aktuellen Studie um Patienten mit hauptsächlich dekompensierter Leberzirrhose handelt. Die

Zusammenhänge der Studie gelten also vorrangig in dieser Krankheitsentität, welche sich von der des kompensierten Stadiums zu unterscheiden scheint.

Abschließend lässt die aktuelle Studie anhand ihres Studiendesigns keine kausalen Rückschlüsse der beobachteten Zusammenhänge zu.

6. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, die Zusammenhänge zwischen erhöhtem Serumferritin, Leberinsuffizienz, portaler Hypertension und der Kurzzeitmortalität zu untersuchen. Hierfür wurden die Daten von 51 Patienten mit vorwiegend dekompenzierter Leberzirrhose in einer retrospektiven, monozentrischen Querschnittstudie analysiert. Die Ergebnisse der Studie weisen auf einen Zusammenhang zwischen Serumferritin und Leberinsuffizienz (Child-Pugh-, MELD-Score), den Komplikationen der portalen Hypertension (zirkulatorischer Dysfunktion, gemessen durch Serumnatrium, MAP und Aszites) sowie systemischer und hepatischer Inflammation (CRP bzw. ASAT) hin. Dagegen ergab sich kein Zusammenhang zwischen Ferritin und portaler Hypertension, geschätzt durch HVPG. Ebenso ergab sich kein prognostischer Wert für Ferritin hinsichtlich der Kurzzeitmortalität.

In Zusammenschau der aktuellen Ergebnisse sowie vorheriger Studien ist zu vermuten, dass Ferritin als Korrelat eines hepatischen Eisenüberschusses fungiert, welcher sich im Verlauf der Leberzirrhose einstellt. Weiterhin existiert ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Ferritin und den Komplikationen der portalen Hypertension, nämlich Aszites und zirkulatorischer Dysfunktion. Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen erhöhtem Ferritin und der hepatischen und systemischen Inflammation. Erstere könnte durch den Austritt von intrahepatisch gespeichertem Eisen und Ferritin im Rahmen der die Leberzirrhose begleitenden, lokalen Entzündungsreaktion erklärt werden. Letztere kann als eine Akut-Phase-Reaktion im Rahmen einer bakteriellen Translokation, begünstigt durch ein kompromittiertes Immunsystem, gewertet werden. Hierfür spricht auch die beobachtete Assoziation zwischen erhöhtem Ferritin und Aszites.

Abschließend ist davon auszugehen, dass erhöhtes Ferritin im fortgeschrittenen Verlauf der Leberzirrhose auftritt und mit Leberinsuffizienz einerseits und den Komplikationen der portalen Hypertension andererseits assoziiert ist. Dabei agiert Ferritin möglicherweise auf mehreren Ebenen in der Pathophysiologie der Leberzirrhose, und zwar sowohl als Korrelat des Eisenüberschusses als auch als Akut-Phase-Protein. Eine Wechselwirkung dieser Ebenen ist dabei wahrscheinlich.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol* 2004;40(5):860–7.
- [2] Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the WHO. *J Clin Pathol* 1978;31:395–414.
- [3] Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis — Fact or fantasy? *Hepatology* 2006;43(S1):82–8.
- [4] Niederau C. Epidemiologie der Leberzirrhose. *Hepatitis&more* 2011;1:11–4.
- [5] Siegmund-Schultze N. Gastroenterologie: Wie sich Therapien fortentwickeln. *Dtsch Arztebl* 2012;109(17):A863-A864.
- [6] Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, Lowenfels AB, La Vecchia C. Liver Cirrhosis Mortality in Europe, with Special Attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res* 2010;16(4):193–201.
- [7] Wiegand J, Berg T. Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose. *Dtsch Arztebl* 2013;110(6).
- [8] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D, Roudot-Thoraval FR. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58(3):593–608.
- [9] Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed., Blackwell Publishing, 2002, pp. 369-70.
- [10] Leberzirrhose: Pathogenese, https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/639/leberzirrhose#fnrev645487005015b2e14ad68, abgerufen am 03.04.2016
- [11] Schuppan D, Afdhal N. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2008;371(9615):838–51.
- [12] Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed., Blackwell Publishing, 2002, pp. 114-16.
- [13] Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed., Blackwell Publishing, 2002, pp. 205-11.
- [14] Wanless I, Wong F, Blendis L, Greig P, Heathcote E, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: Possible role in development of parenchymal

- extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21(5):1238–47.
- [15] Bosch J, Garcia-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32(suppl.1):141–56.
- [16] Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51(4):1445–9.
- [17] Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(10):573–82.
- [18] Taylor WJ, Myers JD. Occlusive Hepatic Venous Catheterization in the Study of the Normal Liver, Cirrhosis of the Liver and Noncirrhotic Portal Hypertension. *Circulation* 1956 (Volume XIII):368–80.
- [19] Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63(5):1272–84.
- [20] Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, Abraldes JG, Navasa M, Pérez-Mateo M, Such J, Bosch J. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;52(6):2044–52.
- [21] Lee FY, Wang SS, Yang MC, Tsai YT, Wu SL, Lu RH, Chan CY, Lee SD. Role of endotoxaemia in hyperdynamic circulation in rats with extrahepatic or intrahepatic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11(2):152–8.
- [22] Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, Vilardell F, Mourelle M, Moncada S. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18(5):1139–43.
- [23] Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015;62(1):121–S130.
- [24] Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38(5):1210–8.
- [25] Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis*

1976;21(3):249–56.

- [26] Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41(1):32–9.
- [27] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(11-12):1079–89.
- [28] Schmidt H. Eine faire Chance für jeden. *Dtsch Arztebl* 2007;104(34-35).
- [29] Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed., Blackwell Publishing, 2002, p. 171.
- [30] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217–31.
- [31] Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and Improvement of MELD and Child-Pugh Score Accuracies for the Prediction of 6-month Mortality in Cirrhotic Patients. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(6):580–5.
- [32] Dancygier H: *Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, pp. 289–290.
- [33] Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797–805.
- [34] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31(4):864–71.
- [35] Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7(7):567–80.
- [36] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91–6.
- [37] Arroyo V, Ginés P, Gerbes A, Dudley F, Gentilini P, Laffi G, Reynolds T, Ring-Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996(Jan;23(1)):164–76.

- [38] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464–70.
- [39] Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012;32(9):1407–14.
- [40] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med* 2008;359(10).
- [41] Wang J, Wang, AJ, Li, BM, Liu ZJ, Chen L, Wang H, Shi F, Zhu X. MELD-Na: Effective in Predicting Rebleeding in Cirrhosis After Cessation of Esophageal Variceal Hemorrhage by Endoscopic Therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;48(10):870–7.
- [42] Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Schulz M, Schmidt FW, Herrmann H. Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis. *Ther Drug Monit* 1990;12(3):219–26.
- [43] Dancygier H. *Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, pp. 336–337.
- [44] Dancygier H. *Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, pp. 326–327.
- [45] Perelló A, Escorsell A, Bru C, Gilabert R, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30(6):1393–7.
- [46] Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004;39(2):280–2.
- [47] Valla D, Bercoff E, Menu Y, Bataille C, Lebrech D. Discrepancy between wedged hepatic venous pressure and portal venous pressure after acute propranolol administration in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1984;86(6):1400–3.
- [48] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, García-Pagán JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133(2):481–8.
- [49] Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina M, Lo Iacono O, Salcedo M, Clemente

- G, Núñez O, Matilla A, Molinero LM. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology* 2005;42(4):793–801.
- [50] Wadhawan M, Dubey S, Sharma BC, Sarin SK, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child's status. *Dig Dis Sci* 2006;51(12):2264–9.
- [51] Villanueva C, López-Balaguer JM, Aracil C, Kolle L, González B, Miñana J, Soriano G, Guarner C, Balanzó J. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40(5):757–65.
- [52] Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca M, Torras X, Miñana J, Guarner C, Villanueva C. Development of Ascites in Compensated Cirrhosis With Severe Portal Hypertension Treated With β -Blockers. *Am J Gastroenterol* 2012;107(3):418–27.
- [53] D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic Vein Pressure Gradient Reduction and Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review. *Gastroenterology* 2006;131(5):1611–24.
- [54] Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed., Blackwell Publishing, 2002, pp. 371-75.
- [55] D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tinè F, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, Politi F, Luca A, Virdone R, Licata A, Pagliaro L. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(10):1180–93.
- [56] Ripoll C, Bari K, Garcia-Tsao G. Serum Albumin Can Identify Patients With Compensated Cirrhosis With a Good Prognosis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(7):613–9.
- [57] Muñoz M. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4617.
- [58] Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820(3):188–202.
- [59] Harrison-Findik DD. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol* 2007;13(37):4925–30.
- [60] Pietrangelo A. Hcpidin in human iron disorders: Therapeutic implications. *J Hepatol* 2011;54(1):173–81.

- [61] Feelders RA, Vreugdenhil G, Eggermont AM, Kuiper-Kramer PA, van Eijk HG, Swaak AJ. Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients. *Eu J Clin Inv* 1998;28(7):520–7.
- [62] Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK, Moyer TP, Baldus WP. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. *Gastroenterology* 1997;112(3):882–8.
- [63] Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed., Blackwell Publishing, 2002, pp. 401-9.
- [64] Fargion S, Valenti L, Fracanzani AL. Beyond hereditary hemochromatosis: New insights into the relationship between iron overload and chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011;43(2):89–95.
- [65] Stuart KA, Fletcher LM, Clouston AD, Lynch SV, Purdie DM, Kerlin P, Crawford DH. Increased hepatic iron and cirrhosis: no evidence for an adverse effect on patient outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2000;32(6):1200–7.
- [66] Stremmel W, Riedel HD, Niederau C, Strohmeyer G. Pathogenesis of genetic haemochromatosis. *Eu J Clin Inv* 1993;23(6):321–9.
- [67] Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, Ropert M, Latournerie M, Houssel-Debry P, Guyader D, Loréal O, Boudjema K, Brissot P. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2014;59(3):839–47.
- [68] Fletcher LM, Halliday JW, Powell LW. Interrelationships of alcohol and iron in liver disease with particular reference to the ironbinding proteins, ferritin and transferrin. *J Gastrol Hepatol* 1999;14:202–14.
- [69] Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A. The epidemiology of hyperferritinaemia. *World J Gastroenterol* 2006;12(36):5866–9.
- [70] Hahn JM. *Checkliste Innere Medizin*. 7. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2013, S. 847
- [71] Baynes R, Bezwoda W, Bothwell T, Khan Q, Mansoor N. The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46(7):695–704.
- [72] Bui VQ, Stein AD, DiGirolamo AM, Ramakrishnan U, Flores-Ayala RC, Ramirez-Zea M, Grant FK, Villalpando S, Martorell R. Associations between Serum C-

- reactive Protein and Serum Zinc, Ferritin, and Copper in Guatemalan School Children. *Biol Trace Elem Res* 2012;148(2):154–60.
- [73] Ayoya MA, Spiekermann-Brouwer GM, Stoltzfus RJ, Nemeth E, Habicht JP, Ganz T, Rawat R, Traoré AK, Garza C. 1-Acid glycoprotein, hepcidin, C-reactive protein, and serum ferritin are correlated in anemic schoolchildren with *Schistosoma haematobium*. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6):1784–90.
- [74] Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):141–9.
- [75] Podmore C, Meidtner K, Schulze MB, Scott RA, Ramond A, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Danesh J, Arriola L, Barricarte A, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Cross AJ, Dahm CC, Fagherazzi G, Franks PW, Gavrila D, Gioni S, Gunter MJ, Gusto G, Jakszyn P, Katzke V, Key TJ, Kühn T, Mattiello A, Nilsson PM, Olsen A, Overvad K, Palli D, Quirós JR, Rolandsson O, Sacerdote C, Sánchez-Cantalejo E, Slimani N, Sluijs I, Spijkerman AMW, Tjønneland A, Tumino R, van der A DL, van der Schouw YT, Feskens EJM, Forouhi NG, Sharp SJ, Riboli E, Langenberg C, Wareham NJ. The Association of Multiple Biomarkers of Iron Metabolism and Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Study. *Diabetes care* 2016;9.
- [76] Walker NM, Stuart KA, Ryan RJ, Desai S, Saab S, Nicol JA, Fletcher LM, Crawford DHG. Serum ferritin concentration predicts mortality in patients awaiting liver transplantation. *Hepatology* 2010;51(5):1683–91.
- [77] Maiwall R, Kumar S, Chaudhary AK, Maras J, Wani Z, Kumar C, Rastogi A, Bihari C, Vashisht C, Sarin SK. Serum ferritin predicts early mortality in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2014;61(1):43–50.
- [78] Büyükasik NS, Nadir I, Akin FE, Çakal B, Kav T. Serum iron parameters in cirrhosis and chronic hepatitis: Detailed description. *Turk J Gastroenterol* 2011;22(6):606–11.
- [79] Weismüller TJ, Kirchner GI, Scherer MN, Negm AA, Schnitzbauer AA, Lehner F, Klempnauer J, Schlitt HJ, Manns MP, Strassburg CP. Serum ferritin concentration and transferrin saturation before liver transplantation predict decreased long-term recipient survival. *Hepatology* 2011;54(6):2114–24.
- [80] Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61(6):1385–96.
- [81] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F,

- Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9.
- [82] Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970;283(9):447–51.
- [83] Branthwaite MA, Bradley RD. Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *J Appl Physiol* 1968;24(3):434–8.
- [84] Cardiovascular Physiology Concepts: Systemic Vascular Resistance. <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP021.htm>. Abgerufen am 31.03.2016.
- [85] Bhagat CI, Fletcher S, Joseph J, Beilby JP. Plasma ferritin in acute hepatocellular damage. *Clin Chem* 2000;46(6):885–6.
- [86] Iqbal T. Is iron overload in alcohol-related cirrhosis mediated by hepcidin? *World J Gastroenterol* 2009;15(46):5864.
- [87] Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva TJ, Watters DJ, Santambrogio P, Arosio P, Ramm GA. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2009;49(3):887–900.
- [88] Eiseninfo: Eisenstoffwechsel. <http://www.eiseninfo.de/eisenstoffwechsel3.htm>. Abgerufen am 22.09.2016.

8. Thesen

- 1.) Serumferritin ist mit den Stadien der Leberinsuffizienz assoziiert, und zwar sowohl mit dem Child-Pugh- als auch mit dem MELD-Score.
- 2.) Serumferritin ist nicht mit der portalen Hypertension, geschätzt durch den HVPG, assoziiert.
- 3.) Serumferritin ist mit den Spätfolgen der portalen Hypertension, ausgedrückt durch Aszites und die Parameter der zirkulatorischen Dysfunktion (MAP und Serumnatrium) bei Patienten mit Leberzirrhose assoziiert.
- 4.) Serumferritin korreliert mit der hepatischen Inflammation, ausgedrückt durch ASAT, bei Patienten mit Leberzirrhose.
- 5.) Serumferritin korreliert mit der systemischen Inflammation, ausgedrückt durch CRP, bei Patienten mit Leberzirrhose.
- 6.) MELD-Score, Serumnatrium und Geschlecht sind unabhängige, mit erhöhtem Serumferritin assoziierte Variablen bei Patienten mit Leberzirrhose.
- 7.) Serumferritin ist nicht mit der Kurzzeitmortalität bei der ausgewählten Gruppe von Patienten mit Leberzirrhose assoziiert.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Ort: *Leipzig*

Datum: *28.07.2018*

Unterschrift des Antragstellers:



Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich versichere, dass von mir, Felix Keitel, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Ort: *Leipzig*

Datum: *28.07.2018*

Unterschrift des Antragstellers:

Felix Keitel

Lebenslauf

Name: Felix Benjamin Keitel
Geburtsdatum/-ort: 12.09.1988
in Köthen (Anhalt)
Nationalität: Deutsch
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder



Akademischer und beruflicher Werdegang

Seit 04/2019 Allgemeinarztpraxis Dr. Andreas Böhnisch, Leipzig,
Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin
Carl-von-Basedow-Klinikum Saalekreis GmbH, Merseburg:
08/2018 – 03/2019 Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
08/2017 – 07/2018 Klinik für Neurologie
04/2016 – 07/2017 Medizinische Klinik I (Kardiologie/Angiologie)
Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin
01/2015 – 01/2016 Diakonissenkrankenhaus Leipzig, Klinik für Hämatologie,
Onkologie und Gastroenterologie, Weiterbildung zum Facharzt
für Allgemeinmedizin
2012 – 2014 Gelegenheitstätigkeit als Übersetzer und Dolmetscher für
Russisch-Deutsch/Deutsch-Russisch
2008 – 2014 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg, Staatsexamen
2007 – 2008 Zivildienst (Anderer Dienst im Ausland) in Samara, Russland,
2007 Abitur am Evangelischen Schulzentrum Leipzig e. V.

Publikationen

Ripoll C, Keitel F, Hollenbach M, Greinert R, Zipprich A: Serum Ferritin in Patients with Cirrhosis is Associated With Markers of Liver Insufficiency and Circulatory Dysfunction, but not of Portal Hypertension, Journal of Clinical Gastroenterology, 2015

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Dr. med. habil. Cristina Ripoll, die mir während des gesamten Bearbeitungsprozesses mit ihren detaillierten, wissenschaftlichen und methodischen Ratschlägen sowie durch zielführende Diskussionen jederzeit geduldig zur Seite stand.

Leipzig, den 22.11.2019

Felix Keitel