

Sind die freien Schilddrüsenhormone Triiod- und Tetraiodthyronin zusätzliche prognostische Marker für das Überleben von Leberzirrhotikern?

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Sarah Katharina Luhr  
aus Bergisch Gladbach

2013

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. F. Lammert
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. R. Woitas

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.09.2013

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

Für meine Familie



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	9
1.1 Leberzirrhose.....	9
1.1.1 Epidemiologie .....	10
1.1.2 Ätiologie .....	11
1.1.3 Pathogenese.....	11
1.1.4 Klinik .....	12
1.1.5 Diagnostik .....	12
1.1.6 Therapie.....	13
1.2 Prognosescores.....	13
1.3 Hypothyroxinämie und „sick euthyroid syndrome“ (SES) .....	15
1.4 Gallensäurenkonzentrationen und Schilddrüsenhormonhaushalt.....	16
1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	17
2. Material und Methoden .....	18
2.1 Patientenkollektiv.....	18
2.2 Studiendesign.....	19
2.3 Laboranalytik .....	20
2.3.1 Messung der Laborparameter.....	20
2.3.2 Thyreoideastimulierendes Hormon .....	21
2.3.3 Freies Triiodthyronin .....	21
2.3.4 Freies Tetraiodthyronin .....	21
2.3.5 Gallensäuren.....	21
2.3.6 Statistik .....	22
3. Ergebnisse .....	24
3.1 Patienten .....	24
3.2 Klinisch-prospektive Studie.....	26
3.2.1 Aufteilung der Patienten nach MELD-Score.....	26
3.2.2 Aufteilung der Patienten nach Child-Pugh-Klassifikation .....	30
3.2.3 Aufteilung der Patienten nach freiem Triiodthyronin .....	34
3.2.4 Aufteilung der Patienten nach freiem Tetraiodthyronin .....	36
3.2.5 Bivariate Korrelationsanalysen.....	38

3.3 Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten.....	40
3.3.1 Aufteilung der Patienten nach 6-Monatsüberleben .....	40
3.3.2 Kaplan-Meier-Analyse.....	42
3.3.3 Multivariate Analyse .....	47
4. Diskussion.....	48
5. Zusammenfassung.....	53
Tabellenverzeichnis .....	54
Abbildungsverzeichnis .....	55
6. Literaturverzeichnis .....	56
Danksagung.....	65

## Abkürzungsverzeichnis

ACB	Absorption des Kalibrators mit Blankreagenz
ACT	Absorption des Kalibrators mit Testreagenz
ALT	Alaninaminotransferase
ASB	Absorption der Probe mit Blankreagenz
AST	Absorption der Probe mit Testreagenz
AST	Aspartataminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AUC	Area under the curve
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
BMI	Body Mass Index
°C	Grad Celsius
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
3 $\alpha$ -HSD	3 $\alpha$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
fT3	Freies Triiodthyronin
fT4	Freies Tetraiodthyronin
FXR	Farnesoid X Rezeptor
g	Gramm
G	Giga
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
l	Liter
ln	Logarithmus naturalis, natürlicher Logarithmus
MELD	Model for End-Stage Liver Disease

mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NBT	Nitrolblau-Tetrazoliumsaz
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
p	Statistische Wahrscheinlichkeit
PBC	Primär biliäre Zirrhose
pg	Pikogramm
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristics
rpm	Revolutions per minute/ Umdrehungen pro Minute
SES	Sick euthyroid syndrome
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TBPA	Thyroxinbindendes Präalbumin
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
U	Units/Einheit
USA	United States of America
μmol	Mikromol
μU	Mikrounits
Z.n.	Zustand nach



## 1. Einleitung

Leberzirrhose ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen. Da die Mortalität erkrankter Patienten deutlich erhöht ist und weltweit jährlich 150.000 Patienten an Leberzirrhose versterben (Mandayam et al., 2004), wurde in den vergangenen Jahren intensiv nach Prognosekriterien geforscht. Geläufige Prognosescores im klinischen Alltag sind der Child-Pugh- sowie der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease). Kürzlich wurde zudem ein erhöhter Energieverbrauch durch die intrazelluläre Aktivierung von Schilddrüsenhormonen durch Gallensäuren nachgewiesen (Watanabe et al., 2006). Im Folgenden sollen kurz die Erkrankung Leberzirrhose, das sogenannte „sick euthyroid syndrome“ (SES) sowie der Zusammenhang der Gallensäuren mit dem Schilddrüsenhormonhaushalt vorgestellt werden.

### 1.1 Leberzirrhose

Leberzirrhose ist definiert als die Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber durch eine fortschreitende Vernarbung (Fibrin) im Rahmen chronischer Leberentzündungen. Dies geht mit der Ausbildung bindegewebiger Septen zwischen benachbarten Portalfeldern sowie zwischen Portalfeldern und Zentralvenen und mit der Ausbildung von Regeneratknoten einher (Brenner et al., 2000; Friedmann, 1993; Schuppan, 1990).



a)



b)

**Abb. 1:** a) gesunde Leber und b) zirrhosisch veränderte Leber (freundlicherweise bereitgestellt von Henry D. Appelman, MD, Pathologe, Michigan, USA)

### 1.1.1 Epidemiologie

In Europa und den USA wird die Inzidenz der Leberzirrhose mit etwa 250 pro 100.000 pro Jahr angegeben, wobei Männer im Verhältnis 2:1 im Vergleich zu Frauen deutlich häufiger betroffen sind. Weltweit stellt die Leberzirrhose die 11. häufigste Todesursache dar (van Erpecum, 2006). Die „Dionysos“-Studie ist eine der wenigen prospektiven Kohortenstudien zur Prävalenz chronischer Lebererkrankungen (Bellentani et al., 1994). Hierzu wurden 6.917 der 10.150 Einwohner zweier Städte in Norditalien im Alter von 12 bis 65 Jahren auf das Vorliegen chronischer Lebererkrankungen untersucht und folgende Prävalenzdaten erhoben: 17,5 % wiesen eine chronische Lebererkrankung auf, 1,1 % eine Leberzirrhose, 0,07 % ein hepatozelluläres Karzinom, 1,3 % eine chronische Hepatitis B (HBV)- und 3,2 % eine chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion.

Auch zu der Inzidenz der Leberzirrhose gibt es nur wenige Studien. Becker et al. untersuchten in einer großen prospektiven Kohortenstudie über einen Zeitraum von zwölf Jahren 13.285 Patienten bezüglich Lebererkrankungen und ihren Alkoholkonsumgewohnheiten (Becker et al., 1996). Sie fanden eine Inzidenz für eine äthyltoxisch bedingte Leberzirrhose für Männer von 0,2 % und für Frauen von 0,03 % pro Jahr. Ferenci et al. (2007) untersuchten 485 Menschen, hauptsächlich Männer, die sich in Österreich mit kontaminiertem HCV-Plasma infizierten. 34 % dieser Personen hatten im Mittel nach 31 Jahren eine fortgeschrittene Lebererkrankung, 7,4 % waren lebertransplantiert worden, 4,7 % hatten ein hepatozelluläres Karzinom entwickelt, und 5,4 % waren an einer Lebererkrankung verstorben. Wiese et al. (2005) veröffentlichten konträre Ergebnisse mit einer deutlich niedrigeren Inzidenzrate der Leberzirrhose. Das Patientenkollektiv bestand hier aus 2.867 Frauen, die sich 1978/1979 in der ehemaligen DDR mit kontaminiertem Anti-D Immunglobulin infizierten. 1.833 Frauen entwickelten daraufhin eine akute Hepatitis C. 1.980 von den ursprünglich 2.867 Frauen wurden nach 25 Jahren erneut untersucht, und es ergaben sich die folgenden Inzidenzraten: 86 % waren anti-HCV- und 46 % HCV-RNA positiv. Nur 0,5 % der Frauen wiesen eine eindeutige Leberzirrhose auf, und bei weiteren 1,5 % wurde eine beginnende Zirrhose festgestellt. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Zirrhosehäufigkeit können durch weitere hepatogene Noxen wie z.B. den Alkoholabusus, der bei Männern deutlich überwiegt, zum Teil erklärt werden. Hierbei muss jedoch die deutlich erhöhte Empfindlichkeit der Frauen gegenüber Alkohol erwähnt werden (Becker et al., 1996; Mandayam et al., 2004).

### 1.1.2 Ätiologie

Verschiedene Lebererkrankungen führen in der Spätfolge zu einer Leberzirrhose. Allen voran ist hier der Alkoholabusus mit 50-60 % in Europa und den USA zu nennen (Adachi und Brenner, 2005; Lieber und Rubin, 1968; Mandayam et al., 2004; Schuppan et al., 1995), gefolgt von den Virushepatitiden B und C (Perz et al., 2006), die in der gleichen Region etwa 30 % ausmachen. Bei vielen Patienten wird gleichzeitig ein Alkoholabusus vergesellschaftet mit einer Virushepatitis gefunden, sodass die einzelnen Faktoren nicht immer zu trennen sind (Bellentani et al., 1994; Mandayam et al., 2004). Zu den selteneren Ursachen, die in 10 % der Fälle zugrunde liegen, gehören die Autoimmunhepatitis (Makol et al., 2011), biliäre Erkrankungen wie die primäre biliäre Zirrhose (PBC) (Lindor et al., 2009) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) (European Association for the Study of the Liver, 2009). Aber auch Stoffwechselkrankheiten wie die Hämochromatose (Tavill, 2001), der Morbus Wilson (Roberts und Schilsky, 2008) und der  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel (Brunt et al., 2010), die kardiale Zirrhose, medikamenten- sowie chemikalieninduzierte Leberschäden und Tropenerkrankungen wie beispielsweise die Bilharziose zählt man dazu. Können die zuvor genannten Ursachen ausgeschlossen werden, so spricht man von einer kryptogenen Leberzirrhose.

### 1.1.3 Pathogenese

Die kontinuierliche Schädigung der Hepatozyten durch die unter 1.1.2 genannten Ursachen verursacht einen Zellschaden, der zu einer Aktivierung von Kupfer-Zellen führt und eine entzündliche Infiltration mit Monozyten, Granulozyten sowie Thrombozyten zur Folge hat. Es kommt zur Freisetzung von Zytokinen, die die hepatischen Sternzellen aktivieren. Diese wandeln sich daraufhin in fibroblastenähnliche Zellen um, die Bindegewebe, die sogenannte extrazelluläre Matrix, synthetisieren. Hierdurch kommt es zu einer abnormen Parenchymregeneration mit Fibrose durch Bindegewebsvermehrung (Adachi und Brenner, 2005; Brenner et al., 2000; Friedmann, 1993; Schuppan, 1990). Bei Cholestase und Cholangitis wird die Nekrose der Hepatozyten durch Entzündungsmediatoren, Gallensäuren und Bakterientoxine hervorgerufen. Bei Stoffwechselerkrankungen kommt es zu einer Überladung mit Stoffwechselprodukten, die nicht mehr metabolisiert oder sezerniert werden können und folglich zu einer Schädigung des Leberparenchyms führen. Die kardiale Leberzirrhose wird durch eine chronische Rechtsherzinsuffizienz er-

klärt, bei der ein Rückstau des hepatovenösen Blutabflusses zu einer hypoxischen Schädigung der Hepatozyten führt.

#### **1.1.4 Klinik**

20-30 % der Leberzirrhotiker sind zunächst symptomfrei. Uncharakteristische Allgemeinbeschwerden (Hall et al., 1953) sind Schwäche, schnelle Ermüdbarkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Meteorismus, Inappetenz, Libido- und Potenzstörungen sowie die sekundäre Amenorrhoe bei Frauen. Bei entzündlichen Schüben treten Fieber, Schmerzen im rechten Oberbauch und Gewichtsverlust hinzu. Die Dekompensation der Leberzirrhose ist durch Ikterus sowie Komplikationen der portalen Hypertonie wie Ösophagusvarizen, Aszites, hepatorenales Syndrom und hepatische Enzephalopathie gekennzeichnet. Die Leberzirrhose geht bei etwa 3 % der erkrankten Patienten in ein hepatozelluläres Karzinom über.

#### **1.1.5 Diagnostik**

In der Diagnostik ist insbesondere der anamnestischen Befragung der Patienten bezüglich Alkoholkonsum, beruflicher Exposition mit Schadstoffen sowie hepatischen Vorerkrankungen Aufmerksamkeit zu schenken. In der klinischen Untersuchung sollte explizit auf Leberhautzeichen geachtet werden (Niederau et al., 2008). Hierzu zählen Spider naevi, venöse Teleangiectasien, sogenannte „Geldscheinhaut“, vermehrte Hautpigmentation, abdominale Striae, Weiß- und Uhrglasnägel, Mundwinkelrhagaden, Lacklippen und -zunge, Palmar- und Plantarerytheme, Gynäkomastie sowie Brust- und Bauchglatze und Plethora. Meist handelt es sich um kachektische Patienten mit Muskelatrophie und Untergewicht, sofern es noch nicht zu einer Aszitesbildung gekommen ist.

Laborchemische Charakteristika einer Leberzirrhose schlagen sich in Indikatoren der verminderten Syntheseleistung der Leber nieder: Erniedrigung des Quick-Wertes durch eine verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren, des Serumalbumins sowie der Cholinesterase. Bei entzündlichen Schüben steigen die Enzyme Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) sowie das Bilirubin an und weisen auf eine Leberzellschädigung hin. Bei hepatischer Enzephalopathie ist mit einem Anstieg des Ammoniaks im Blut zu rechnen.

Sonographische Hinweiszeichen einer Leberzirrhose sind eine vergrößerte, inhomogene Echostruktur der Leber mit buckeliger Leberkontur, abgerundetem Leberrand, rarefizierten peripheren Gefäßen sowie portokavalen Umgehungskreisläufen. Splenomegalie und Aszites können hinzutreten.

Durch die Kombination aus klinischen Zeichen und Bildgebung (Sonographie, Elastographie, CT und MRT) ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer Leberzirrhose zu stellen. Der Goldstandard ist allerdings die Leberbiopsie.

### **1.1.6 Therapie**

Es ist derzeit nicht möglich, die Leberzirrhose medikamentös zu heilen. In wissenschaftlichen Studien werden Medikamente getestet, die die Synthese der extrazellulären Matrix hemmen und die Fibrinolyse steigern (Adachi und Brenner, 2005; Brenner und Alcorn, 1990; Friedman, 1993; Menachery und Duseja, 2011; Schuppan, 1995). Das einzige kausale Therapieregime der Leberfibrogenese beim Menschen ist derzeit die Behandlung der Grunderkrankung selbst bzw. die Lebertransplantation. Somit stehen das Aufhalten des Fortschreitens der Erkrankung sowie die Therapie der Komplikationen im Vordergrund. Eine sorgfältige Überwachung des Krankheitsverlaufs ist nötig, um rechtzeitig die Indikation zur Lebertransplantation stellen zu können.

### **1.2 Prognosescores**

Es gibt verschiedene Prognosescores, um den Schweregrad der Leberzirrhose einschätzen zu können. Sie sind wichtig und hilfreich, um die Indikation für spezielle Therapien wie die Lebertransplantation rechtzeitig stellen zu können. Neben der Indikation spielt die Dringlichkeit der Lebertransplantation eine große Rolle, da es eine große Diskrepanz zwischen der Anzahl von Leberzirrhosepatienten auf der Transplantationswarteliste und der Anzahl an verfügbaren Spenderorganen gibt. Zudem hat der Zeitpunkt der Transplantation einen entscheidenden Effekt auf Morbidität und Mortalität der Patienten (Botta et al., 2003).

Der Child-Pugh-Score ist der Älteste dieser Scores. Ursprünglich wurde er 1964 eingeführt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. das operative Risiko einer Shunt-

Operation bei portaler Hypertonie abzuschätzen. Er berücksichtigt die Serumparameter Albumin, Bilirubin und Quick-Wert sowie die klinisch erhobenen Parameter Aszites und Enzephalopathie (Pugh et al., 1973). Jeder der fünf Parameter ist in drei Stufen unterteilt, sodass für jeden Parameter 1-3 Punkte vergeben werden. Diese Punkte werden addiert, und dies erlaubt die Einteilung der Leberzirrhotiker in drei Stadien: Child A (5-6 Punkte) mit der besten Prognose, Child B (7-9 Punkte) mit einer moderaten und Child C-Patienten (10-15 Punkte) mit der schlechtesten Prognose (Pugh et al., 1973). Child C-Patienten sind die typischen Lebertransplantationskandidaten, während Child B-Patienten eine heterogene Gruppe darstellen, deren klinisches Befinden über einen langen Zeitraum stabil sein kann oder aber sich sehr schnell verschlechtert. Child A-Patienten zeigen dagegen in der Regel eine gute Überlebenschance auch ohne Lebertransplantation (Botta et al., 2003). Nachteile des Child-Pugh-Scores sind die subjektive Einschätzung von Aszites und Enzephalopathie durch die klinische Untersuchung sowie deren Therapierbarkeit mit Diuretika, Albumin-Infusionen, Laktulose und Antibiotika. Des Weiteren ist nicht klar, ob die Klassifizierung von Aszites und Enzephalopathie der Leberzirrhose-Patienten unter keiner, nicht ausreichender oder optimal eingestellter Therapie erfolgt (Cholongitas et al., 2005). Cholongitas et al. (2005) weisen außerdem darauf hin, dass der Child-Pugh-Score nicht ausreichend zwischen Patienten mit milder und schwerster Child C-Leberzirrhose differenziert.

Der durch empirische Daten entwickelte Child-Pugh-Score wurde 2001 durch den von Kamath und Mitarbeitern entwickelten MELD-Score abgelöst (Kamath et al., 2001). Ursprünglich wurde der MELD-Score eingeführt, um die Kurzzeitmortalität (drei Monate) von Leberzirrhotikern nach TIPS-Operation (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt) abzuschätzen. In den leicht abgewandelten MELD-Score gehen nur die mit dem Überleben korrelierenden Laborparameter Bilirubin, Kreatinin und INR ein. In den Vereinigten Staaten dient der MELD-Score seit 2002 dem United Network for Organ Sharing dazu, den Schweregrad der Leberzirrhose einschätzen zu können und anhand dessen die Dringlichkeit der Lebertransplantation festzulegen. Seit 2003 nutzt Eurotransplant den MELD-Score, um den Status auf der Transplantationswarteliste zu bestimmen. Der große Vorteil des MELD- gegenüber dem Child-Pugh-Score ist, dass er keine subjektiven Parameter wie Aszites und hepatische Enzephalopathie enthält und einen kontinuierlichen Score darstellt, der mit Verschlechterung der in ihn eingehenden

objektiven Parameter progressiv ansteigt (Cholongitas et al., 2005). Aber auch der MELD-Score ist nicht ohne Nachteile, und es konnte in mehreren Arbeiten kein eindeutiger Vorteil des MELD-Scores gegenüber dem Child-Pugh-Score hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit gezeigt werden (Cholongitas et al., 2005; Said et al., 2004). Daher wird stetig versucht, die Aussagekraft des MELD-Scores zu verbessern, indem beispielsweise weitere laborchemische Parameter wie die Hyponatriämie hinzugefügt werden (Biggins et al., 2005; Heumann et al., 2004; Ruf et al., 2005).

### **1.3 Hypothyroxinämie und „sick euthyroid syndrome“ (SES)**

Neben den genannten Prognosescores wird auch die prognostische Wertigkeit der Hypothyroxinämie für das klinische Outcome der Patienten mit Leberzirrhose diskutiert (Caregaro et al., 1998; Kayacetin et al., 2003; Rink et al., 1991). Mit dem Triiodthyronin (T3) und dem Tetraiodthyronin (T4) existieren zwei iodhaltige Schilddrüsenhormone, deren Konzentration im Serum bestimmt werden kann. T3 und T4 liegen im Plasma im Verhältnis von 1:67 vor und sind hier über 99 % an drei verschiedene Proteine gebunden (Walfish, 1976). T4 wird von thyroxinbindendem Globulin (TBG) und thyroxinbindendem Präalbumin (TBPA) gebunden, während T3 hauptsächlich an TBG und Serumalbumin gebunden ist. Freies T3 (fT3) und freies T4 (fT4), also nicht gebundene Schilddrüsenhormone, machen im Blut weniger als 0,3 % aus, stellen aber die in der Zelle wirksame Form dar. T3 ist 3-4fach wirksamer als T4 und wirkt auch schneller als dieses mit einer Halbwertszeit von 1-2 Tagen verglichen mit der fT4-Halbwertszeit von 6-7 Tagen. Das im Blut zirkulierende T3 stammt zu 20 % aus der Schilddrüse selbst und bis zu 80 % der Gesamtmenge entstehen durch enzymatische Iodabspaltung von T4 am äußeren Ring, die durch das Enzym 5`-Deiodase in Leber, Niere und anderen Zielzellen katalysiert wird (Braverman et al., 1970; Nomura et al., 1975; Walfish, 1976).

Es ist schon lange bekannt, dass die Schilddrüsenhormon-Spiegel während des Fastens und auch während einer Krankheit im Serum sinken. Diese Beobachtungen werden unter dem Begriff „sick euthyroid syndrome“ (SES) zusammengefasst. Diese Veränderungen sind von klinischem Interesse, denn die Unterscheidung von einer schweren primären Hypothyreose kann schwierig sein. Bei dieser bedingt die erniedrigte Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone aber im Normalfall eine Erhöhung des Thyroideastimulierenden Hormons (TSH). Das Ausmaß der veränderten Schilddrüsenho-

mon-Konzentrationen korreliert bei SES mit der Schwere der Erkrankung und ebenso mit der Prognose der kritisch kranken Patienten (Sumita et al., 1994). Das SES wird weiter in das „low-T3-syndrome“ und das „low-T4-syndrome“ aufgeteilt. Das „low-T3-syndrome“ ist bei leichten und akuten Erkrankungen sowie beim Fasten zu beobachten. Hierbei liegt das Schilddrüsenhormon T3 unterhalb des Normalwertes, nicht aber das T4 (Caregaro et al., 1998; Visser et al., 1978; Walfish, 1976). Mit fortschreitender Schwere und Dauer der Erkrankung, häufig assoziiert mit zunehmend mangelnder Ernährung, kann zusätzlich auch eine Erniedrigung des T4 festgestellt werden und somit geht das „low-T3-syndrome“ langsam in das „low-T4-syndrome“ über (De Groot, 1999; Peeters et al., 2005; Walfish, 1976). Bei beiden Varianten besteht klinisch jedoch eine Euthyreose (Borzio et al., 1983; Caregaro et al., 1998; De Groot, 1999). Dies wird vermutlich durch Veränderungen in den Konzentrationen der freien, also nicht gebundenen, Schilddrüsenhormone aufrechterhalten, die kontrovers in der Literatur diskutiert werden. Übereinstimmung besteht in der Beobachtung, dass die „low-T3-Variante“ ebenfalls mit einer Erniedrigung des fT3 einhergeht (Borzio et al., 1983; De Groot, 1999). Bei zusätzlicher Erniedrigung des Gesamt-T4 werden jedoch selten erniedrigte, sondern oft normale oder aber auch erhöhte Serumkonzentrationen des fT4 beschrieben (Borzio et al., 1983; Caregaro et al., 1998; De Groot, 1999). Die TSH-Werte sind trotz der erniedrigten peripheren Schilddrüsenhormon-Serumlevel leicht erniedrigt oder normal (Borzio et al., 1983; Caregaro et al., 1998; De Groot, 1999). Beobachtungen bei zirrhotischen Patienten zeigen, dass hier eine Erniedrigung des Gesamt-T3 mit einer Erniedrigung des fT3 einhergeht, kompensatorisch dann aber erhöhte Konzentrationen des fT4 bei normalem Gesamt-T4 beobachtet werden (Borzio et al., 1983; Walfish et al., 1976). Die Pathophysiologie der Schilddrüsenhormonveränderungen bei Leberzirrhose ist noch nicht eindeutig geklärt.

#### **1.4 Gallensäurenkonzentrationen und Schilddrüsenhormonhaushalt**

Watanabe et al. (2006) haben in ihrer Arbeit einen Zusammenhang der Gallensäuren mit einem erhöhten Energieverbrauch durch intrazelluläre Aktivierung von Schilddrüsenhormonen dargelegt. Erhöhte Serumwerte der Gallensäuren wurden bereits bei nicht-zirrhotischen Patienten mit Struma und Hyperthyreose in Verbindung gebracht (Mukaisyo et al., 2008). Ellis et al. sowie Pauletzki et al. beschreiben in ihren Studien eine redu-



zierte Biosynthese der Cholsäure sowie der Chenodesoxycholsäure bei Hyperthyreose (Ellis, 2006; Pauletzki et al., 1989). Bisher gibt es jedoch noch keine Arbeiten zu dem Einfluss erhöhter Serum-Gallensäuren auf die Schilddrüsenhormon-Spiegel bei Leberzirrhotikern.

### **1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

In der vorliegenden klinisch-prospektiven Studie soll überprüft werden, ob fT3- und fT4-Serumwerte bei Patienten mit Leberzirrhose prognostische Marker darstellen und die etablierten Child-Pugh- und MELD-Scores ergänzen. Da sich Patienten mit Leberzirrhose häufig in einem katabolen Zustand befinden, spekulieren wir, dass die freien Schilddrüsenhormone mit dem Überleben von Leberzirrhotikern assoziiert sind. Es soll der Frage nachgegangen werden, ob die erniedrigten Schilddrüsenhormon-Spiegel bei Leberzirrhotikern einen adaptiven oder maladaptiven Mechanismus darstellen. Der Zusammenhang der Serum-Gallensäuren mit den Schilddrüsenhormon-Konzentrationen bei Leberzirrhotikern soll ebenfalls untersucht werden.

## 2. Material und Methoden

Im folgenden Kapitel werden das Patientenkollektiv und die Methodik der vorliegenden Arbeit erläutert.

### 2.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Studie, welche eine Gruppe von 44 Patienten umfasst. Eingeschlossen wurden Patienten mit biopsisch gesicherter Leberzirrhose oder klinischen, laborchemischen und radiologischen Zeichen einer Leberzirrhose von September 2006 bis August 2007 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn. Tab. 1 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

**Tab. 1**  
Ein- und Ausschlusskriterien der klinisch-prospektiven Studie

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Leberzirrhose	keine Leberzirrhose
vorliegende Einverständniserklärung	fehlende Einverständniserklärung
> 18 Lebensjahre	< 18 Lebensjahre
	hochgradige Enzephalopathie
	akutes hepatorenales Syndrom
	spontane bakterielle Peritonitis
	bekannte Schilddrüsenerkrankung
	Vorbestehende Schilddrüsenhormon-Medikation
	Z.n. Schilddrüsen-Operation

Ausgeschlossen von dieser Studie wurden Patienten, die nicht in die Studie einwilligten, und solche mit fehlender Einwilligungsmöglichkeit wie Patienten unter 18 Lebensjahren oder Patienten mit hochgradiger Enzephalopathie. Akutes hepatorenales Syndrom und

spontane bakterielle Peritonitis stellten weitere Ausschlusskriterien dar. Nicht eingeschlossen wurden ferner Patienten mit bereits bekannter Schilddrüsenerkrankung, solche mit bereits vorbestehender Schilddrüsenhormon-Medikation oder aber auch erfolgter Schilddrüsen-Operation. Alle Patienten haben vor Beginn der Studie eine Einverständniserklärung unterschrieben. Das Studienprotokoll ist von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn im Rahmen einer BONFOR-Studie entsprechend der Deklaration von Helsinki von 1983 genehmigt worden. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich vom Tag des Einchlusses des Patienten in die Studie bis zu seinem Versterben bzw. bis zum 01. Februar 2008. Die Patienten bzw. ihre Angehörigen wurden kontaktiert und der Ist-Zustand „lebend“ oder „verstorben“ wurde festgehalten. Acht Patienten sind in einem Zeitraum von neun Monaten verstorben. Im Falle des Todes des Patienten wurde der zuletzt behandelnde Arzt kontaktiert und versucht, die Todesursache näher einzugrenzen.

## **2.2 Studiendesign**

Jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden durch Punktion einer peripheren Vene im nüchternen Zustand drei Serum-, ein EDTA-, ein Citrat- und ein Glukoseröhrchen Blut abgenommen, um folgende Laborparameter zu bestimmen: TSH, fT3, fT4, ALT, AST,  $\gamma$ -GT, Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Albumin, INR, Natrium, Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP), Glucose und Laktat. Das Blut aus einem Serumröhrchen wurde direkt nach Blutabnahme zentrifugiert (Heraeus Megafuge 1.0, 3000 rpm, 10 min), aliquotiert und bei -70°C tiefgefroren. Aus diesem Serum wurde zu einem späteren Zeitpunkt die Gesamtgallensäurenkonzentration bestimmt. Zusätzlich wurden bei allen Patienten demographische Daten notiert. Es wurden Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Bauch- und Hüftumfang, Alkoholkonsum pro Tag, klinische Zeichen der Leberzirrhose (Leberhautzeichen, hepatische Enzephalopathie, Aszites), Fibroestadium (falls Histologie vorhanden), Grunderkrankungen (Alkohol, HCV, HBV, HIV, PBC, PSC, Hämochromatose, Morbus Wilson), Herkunft der Großeltern (Region oder Ort) sowie andere Vorerkrankungen und deren Therapie festgehalten.

Anhand der dokumentierten Daten sowie der Laborergebnisse wurden folgende Größen und Scores bestimmt:

- Größe und Gewicht dienten der Bestimmung des Body Mass Index (BMI). Mit Hilfe des Hüft- und Bauchumfangs wurde die Waist to Hip Ratio berechnet.
- Der MELD-Score wurde mit folgender Formel berechnet:  
 $3,8 \cdot \ln(\text{Bilirubin mg/dl}) + 11,2 \cdot \ln(\text{INR}) + 9,6 \cdot \ln(\text{Kreatinin mg/dl}) + 6,4$  (Kamath et al., 2001). Hierbei handelt es sich um den modifizierten MELD-Score, in den nicht die Genese der Leberzirrhose eingeht, denn Kamath et al. fanden in ihrer Studie von 2001 heraus, dass der Score ohne Einfluss der Genese nur minimale Unterschiede in der prognostischen Wertigkeit im Vergleich zu dem Score mit Einschluss der Genese aufweist.
- Bei den überwiegenden Patienten wurde der Child-Pugh-Score anhand der Aktenlage erhoben. Bei den übrigen Patienten wurde er durch die Serumparameter Albumin, Bilirubin und Quick bzw. INR, und den klinisch quantifizierten Parametern Aszites und Enzephalopathie berechnet (Pugh et al., 1973).
- Der Grad der hepatischen Enzephalopathie nach den West-Haven-Kriterien wurde anhand des Zahlenverbindungstests (Number connection test) sowie des klinischen Erscheinungsbildes erfasst.

## 2.3 Laboranalytik

Im Folgenden werden die untersuchten Laborparameter benannt und die Messmethoden der Schilddrüsenhormon- und Gallensäure-Spiegel erläutert.

### 2.3.1 Messung der Laborparameter

Die Laborparameter TSH [ $\mu\text{U/ml}$ ], fT3 [ $\text{pg/ml}$ ], fT4 [ $\text{ng/dl}$ ], ALT [ $\text{U/l}$ ], AST [ $\text{U/l}$ ],  $\gamma$ -GT, [ $\text{U/l}$ ], AP [ $\text{U/l}$ ], Bilirubin [ $\text{mg/dl}$ ], Kreatinin [ $\text{mg/dl}$ ], Harnstoff [ $\text{mg/dl}$ ], Albumin [ $\text{g/l}$ ], INR, Natrium [ $\text{mmol/l}$ ], Leukozyten [ $\text{G/l}$ ], CRP [ $\text{mg/l}$ ], Glucose [ $\text{mg/dl}$ ] und Laktat [ $\text{mmol/l}$ ] wurden umgehend nach Blutentnahme im Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn mit Standardmethoden bestimmt. Für die Blutabnahmen wurden Monovetten der Firma Sarstedt® (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) verwendet.

### 2.3.2 Thyreoideastimulierendes Hormon

Die TSH-Serumkonzentration wurde anhand eines homogenen Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassays, der auf der LOCI™ –Technologie basiert, bestimmt (Dade Behring Inc., Newark, USA). Der Referenzbereich wird vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn wie folgt angegeben: 0,4-4,0 µU/ml.

### 2.3.3 Freies Triiodthyronin

Die Serumkonzentration des fT3 wurde anhand eines In-vitro Tests mittels kompetitiven Immunoassay mit Verwendung eines Analogons durch das Gerät IMMULITE 2000 der Firma Siemens (Siemens AG, München, Deutschland) bestimmt. Der Referenzbereich wird vom Zentrallabor der Universitätskliniken Bonn wie folgt angegeben: 2,3-4,7 pg/ml.

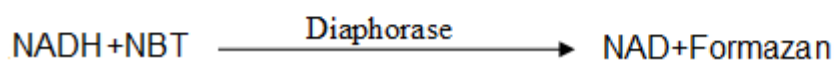
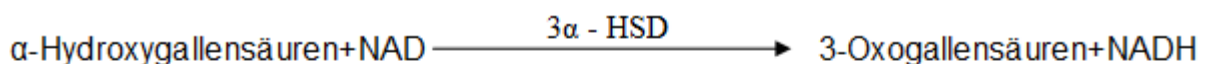
### 2.3.4 Freies Tetraiodthyronin

Die Serumkonzentration des fT4 wurde anhand eines kompetitiven Solidphasen-Chemilumenszenz-Einzelwert-Immunoassays mit Verwendung eines Analogons durch das Analysegerät IMMULITE 2000 der Firma Siemens (Siemens AG, München, Deutschland) bestimmt. Der Referenzbereich wird vom Zentrallabor der Universitätskliniken Bonn wie folgt angegeben: 0,9-1,9 ng/dl.

### 2.3.5 Gallensäuren

Die Messung der Gallensäuren im nüchternen Serum erfolgte mit Hilfe einer quantitativen, enzymatischen Bestimmung der Gesamtgallensäurekonzentration im Serum bei 530 nm unter Zuhilfenahme der Gallensäure-Reagenzien der Firma Trinity Biotech (Trinity Biotech plc., Wicklow, Irland).

Das Testprinzip beruht dabei auf folgenden enzymatischen Reaktionen:



Im ersten Schritt werden die Gallensäuren durch 3 $\alpha$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase zu 3-Oxogallensäuren oxidiert. Hierbei wird eine äquimolare Menge Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD) zu NADH reduziert. In einem zweiten Schritt wird NADH in einer durch die Diaphorase katalysierten Reaktion zu NAD oxidiert und Nitroblau-Tetrazoliumsalz (NBT) zu Formazan reduziert. Die maximale Absorption von Formazan liegt bei 530 nm, und die Intensität der entstehenden Farbe ist direkt proportional zu der Gesamtgallensäurenkonzentration in der verwendeten Probe. Wird die obere Linearitätsgrenze (200  $\mu\text{mol/l}$ ) überschritten, wurde ein Teil der Probe mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und erneut getestet. Der zu erwartende Referenzbereich für Gallensäuren im Nüchternserum wird vom Hersteller mit 0-8  $\mu\text{mol/l}$  angegeben.

Die Berechnung der Konzentration der Gesamtgallensäuren in der Probe erfolgt mit Hilfe der folgenden Formel:

Gallensäurekonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) im Serum =  $(\text{AST} - \text{ASB} / \text{ACT} - \text{ACB}) \cdot \text{Konzentration des Kalibrators } (\mu\text{mol/l})$ .

Die Abkürzungen stehen hierbei für:

AST = Absorption der Probe mit Testreagenz

ASB = Absorption der Probe mit Blankreagenz

ACT = Absorption des Kalibrators mit Testreagenz

ACB = Absorption des Kalibrators mit Blankreagenz

### 2.3.6 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit dem SPSS Software Paket 14.0 für Windows® (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Alle dargestellten Ergebnisse werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Die Signifikanz  $p$  wurde mit Hilfe der einfaktoriellen Anova ( $p < 0,05$ ) berechnet. Bei den Boxplot-Darstellungen entspricht der durchgehende Strich dem Median, die Box stellt den Bereich dar, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen, der Whisker entspricht dem 1,5-fachen des IQR und bei den Werten außerhalb des Whiskers handelt es sich um Ausreißer. Spearman's Rangkorrelations-test für nicht normal verteilte Variablen wurde für die Korrelationsuntersuchungen der einzelnen Messwerte eingesetzt. Eine bivariate Korrelationsanalyse wurde für folgende

Parameter durchgeführt: MELD, TSH, fT3, fT4, ALT, AST,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Gallensäuren, INR, Natrium, Leukozyten und CRP. Die statistische Analyse aller Parameter und der berechneten Scores beziehen sich auf eine 6-monatige Nachbeobachtung der 44 Patienten. Das Überleben der in die Studie eingeschlossenen 44 Patienten wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven bis zu dem aktuellen Beobachtungszeitpunkt bildlich dargestellt. Der Nachbeobachtungszeitraum variierte zwischen 17-490 Tagen, da die Patienten ab dem Tag ihres Einschlusses in die Studie bis zu ihrem Versterben bzw. dem 01.02.2008 als Stichtag begleitet wurden. Zensiert wurden Patienten, die noch keine sechs Monate beobachtet wurden. Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analysen wurden durchgeführt, um einen Cut-off Wert für freies Triiod- und Tetraiodthyronin der Patienten zu erhalten und sie hinsichtlich der Mortalitätsprognose zu vergleichen. Wir führten eine multivariate Regressionsanalyse für das Alter, das Geschlecht, fT3 und den MELD-Score durch, um zu ermitteln, welche Parameter unabhängig mit dem 6-Monatsüberleben der Patienten assoziiert waren. Die entsprechenden Parameter wurden zunächst in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse auf ein Signifikanzniveau von  $p < 0,1$  geprüft und anschließend einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  unterzogen.

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der klinischen Studie dargestellt.

#### 3.1 Patienten

Es wurden 44 Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Genese von September 2006 bis August 2007 in die Studie eingeschlossen. Der Nachbeobachtungszeitraum variiert zwischen 17 und 490 Tagen. Von den 44 Patienten sind acht Patienten in einem Zeitraum von neun Monaten verstorben. Tab. 2 zeigt die demographischen Daten der 44 eingeschlossenen Patienten.

**Tab. 2**  
Demographische Daten der 44 Patienten mit Leberzirrhose.

	<b>Gesamtkollektiv (n=44)</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	55 (26-76)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,0 ± 5,9
<b>Geschlecht [m/w]</b>	32 (72,7 %) / 12 (27,3 %)

Für das Alter sind Median (in diesem Fall dem Mittelwert entsprechend) und Spannweite angegeben, für den BMI Mittelwert und Standardabweichung

Die Verteilung der Ätiologie der Leberzirrhose im Gesamtkollektiv wird in Tab. 3 dargestellt.



**Tab. 3**  
Ätiologie der Leberzirrhose im Patientenkollektiv (n=44)

<b>Genese</b>	<b>Fallzahl (Häufigkeit)</b>
<b>Äthyltoxisch</b>	<b>32 (72,8 %)</b>
<b>Chronische HCV-Infektion</b>	<b>6 (13,6 %)</b>
<b>Andere</b>	<b>6 (13,6 %)</b>
Vinylchlorid	1
$\alpha_1$ -Antitrypsinmangel	1
Morbus Wilson	1
kardiale Zirrhose	1
kryptogen	2

Patienten mit Alkoholabusus waren in unserer Kohorte überrepräsentiert, gefolgt von chronischer Hepatitis C. Andere Ätiologien waren selten (Tab. 3). Sechs Patienten mit alkoholtoxisch bedingter Leberzirrhose waren zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie nicht abstinent.

Bei den überwiegenden Patienten wurde der Child-Pugh-Score anhand der Aktenlage erhoben. Bei drei Patienten konnte aufgrund fehlender klinischer Angaben über Aszites und Enzephalopathie kein Child-Pugh-Score bestimmt werden, sodass die Fallzahl hier bei der Ergebnis-Präsentation auf n=41 Patienten beschränkt wurde.

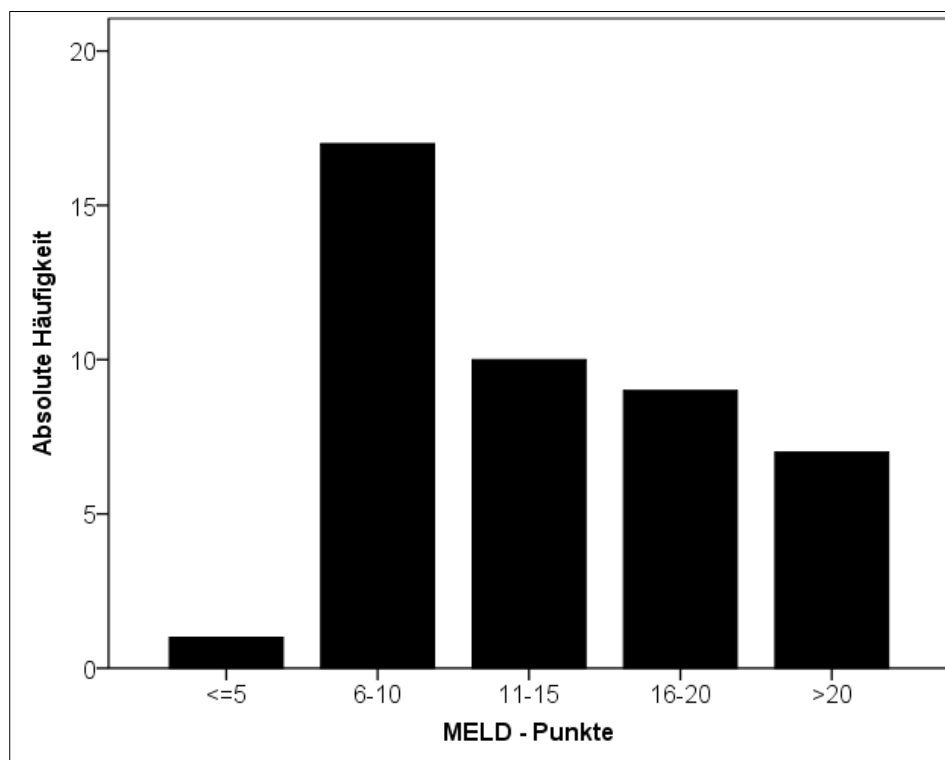
Bei fünf Patienten fehlte die Gesamtgallensäuren-Bestimmung (n=39), bei neun Patienten die Bestimmung des Serum-Harnstoffs (n=35) sowie des CRP (n=35) und bei jeweils einem Patienten die Bestimmung der AP (n=43) und der AST (n=43), sodass hier dementsprechend weniger Patientendaten mit in die Berechnung eingingen.

## 3.2 Klinisch-prospektive Studie

Nun folgt die Darstellung der Ergebnisse der klinisch-prospektiven Studie.

### 3.2.1 Aufteilung der Patienten nach MELD-Score

Die American Association for the Study of Liver Diseases gibt in ihren Leitlinien zur Evaluation des Patienten für die Lebertransplantation eine höhere Überlebenschance mit Lebertransplantation bei einer MELD-Punktzahl von 15 und darüber an (Murray und Carithers, 2005). Deutlich mehr Patienten unseres Kollektivs wiesen eine MELD-Punktzahl kleiner oder gleich 15 auf (Tab. 4). Der Mittelwert der MELD-Punktzahl für das Gesamtkollektiv betrug  $13,91 \pm 6,36$  Punkte. Abb. 2 gibt die Verteilung der Patienten nach den Punkten des MELD-Scores, zusammengefasst in Gruppen, in Form eines Balkendiagramms wieder.



**Abb. 2:** Absolute Häufigkeit der MELD-Score-Punkte

In Tab. 4 sind die Schilddrüsenparameter und wichtige Serumwerte in Abhängigkeit vom MELD-Score dargestellt.

**Tab. 4**

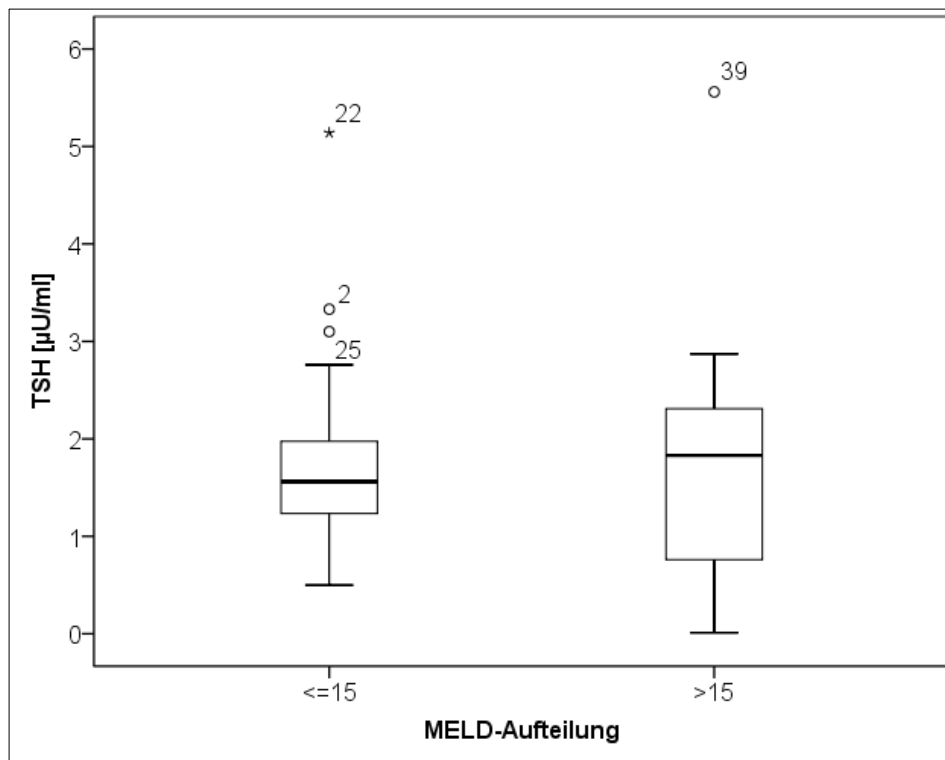
Serumwerte wichtiger Laborparameter in Abhängigkeit vom MELD-Score.

	<b>MELD ≤ 15</b> (n=27, 61,4%)	<b>MELD &gt; 15</b> (n=17, 38,6%)	<b>Gesamtkollektiv</b> (n=44, 100%)
<b>TSH [μU/ml]</b>	1,8 ± 1,00	1,7 ± 1,33	1,7 ± 1,12
<b>fT3 [pg/ml]*</b>	2,5 ± 0,78	1,6 ± 0,60	2,1 ± 0,84
<b>fT4 [ng/dl]*</b>	1,2 ± 0,21	0,9 ± 0,30	1,1 ± 0,28
<b>ALT [U/l]</b>	35,3 ± 26,64	36,7 ± 28,45	35,8 ± 27,04
<b>AST [U/l]</b>	50,1 ± 33,27	71,7 ± 52,55	58,1 ± 42,23
<b>γ-GT [U/l]</b>	212,7 ± 260,30	115,9 ± 154,00	175,3 ± 228,18
<b>AP [U/l]</b>	175,5 ± 123,66	138,4 ± 62,70	160,9 ± 104,58
<b>Bilirubin [mg/dl]*</b>	1,1 ± 0,80	3,8 ± 3,12	2,1 ± 2,40
<b>Kreatinin [mg/dl]*</b>	1,0 ± 0,36	1,8 ± 1,03	1,3 ± 0,79
<b>Harnstoff [mg/dl]*</b>	37,3 ± 22	77,2 ± 49,69	54,4 ± 41,09
<b>Gallensäuren [μmol/l]</b>	46,7 ± 42,33	72,5 ± 69,42	56,0 ± 54,81
<b>Natrium [mmol/l]</b>	136,4 ± 4,44	134,9 ± 5,34	135,8 ± 4,80
<b>Leukozyten [G/l]</b>	6,4 ± 2,73	7,3 ± 3,45	6,8 ± 3,02
<b>CRP [mg/l]</b>	13,3 ± 16,40	13,9 ± 15,11	13,6 ± 15,67
<b>Glucose [mg/dl]</b>	98,4 ± 29,04	103,4 ± 44,56	100,3 ± 35,42
<b>Laktat [mmol/l]</b>	1,3 ± 0,45	1,3 ± 0,54	1,3 ± 0,48

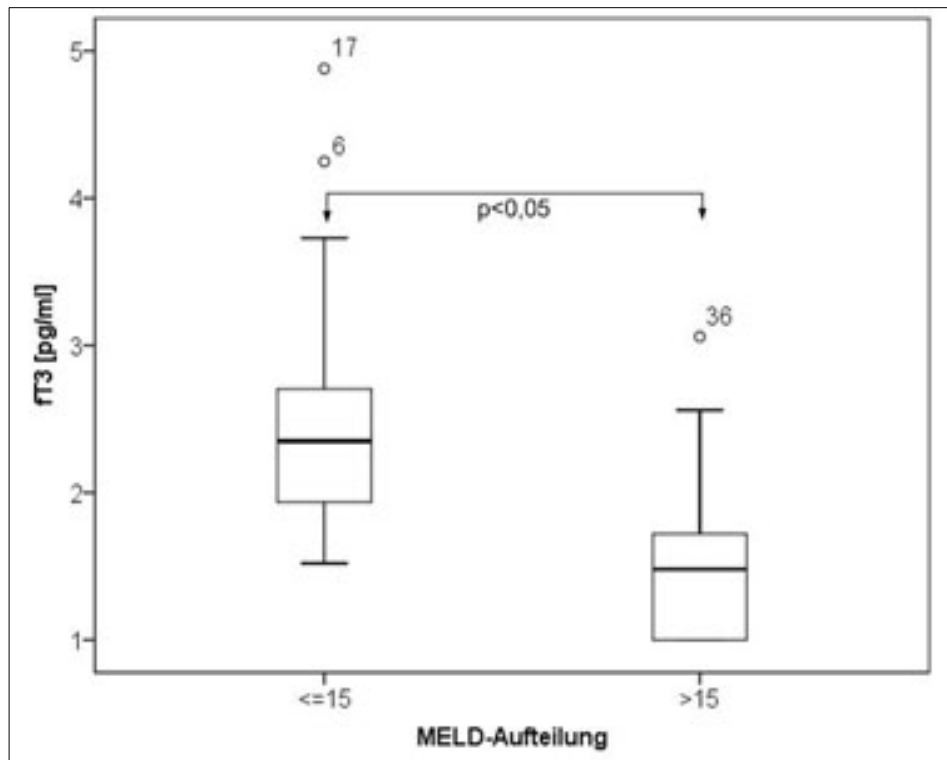
\*=MELD ≤ 15 und MELD > 15 signifikant unterschiedlich (p<0,05)

Wie in Tab. 4 aufgezeigt, waren die Serumkonzentrationen des freien T3 und T4 signifikant kleiner bei Patienten mit einem MELD > 15 als bei einer MELD-Punktzahl ≤ 15. Die Serumkonzentrationen von Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff waren dagegen signifikant höher bei einer MELD-Punktzahl > 15 als bei Patienten mit weniger als 15 Punkten.

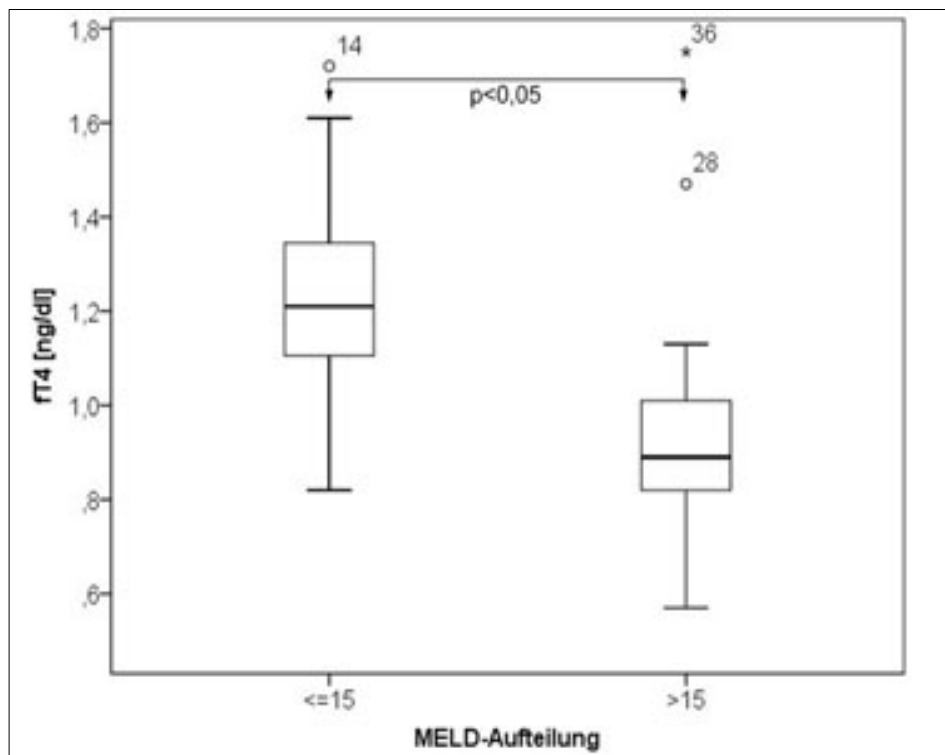
In den Abb. 3-5 werden die Schilddrüsenparameter TSH, fT3 und fT4 anhand eines Boxplots in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die beiden Untergruppen MELD ≤ 15 und MELD > 15 Punkte dargestellt.



**Abb. 3:** Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-TSH-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die beiden Untergruppen MELD  $\leq$  15 und MELD  $>$  15 Punkte



**Abb. 4:** Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-fT3-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die beiden Untergruppen MELD  $\leq 15$  und MELD  $> 15$  Punkte



**Abb. 5:** Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-fT4-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die beiden Untergruppen: MELD  $\leq$  15 und MELD  $>$  15 Punkte

### 3.2.2 Aufteilung der Patienten nach Child-Pugh-Klassifikation

In Tab. 5 sind die Schilddrüsenparameter und wichtige Serumwerte in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klassifikation dargestellt. Bei drei Patienten konnte aufgrund fehlender klinischer Angaben über Aszites und Enzephalopathie kein Child-Pugh-Score berechnet werden, sodass die Fallzahl hier bei der Ergebnis-Präsentation auf  $n=41$  beschränkt ist.

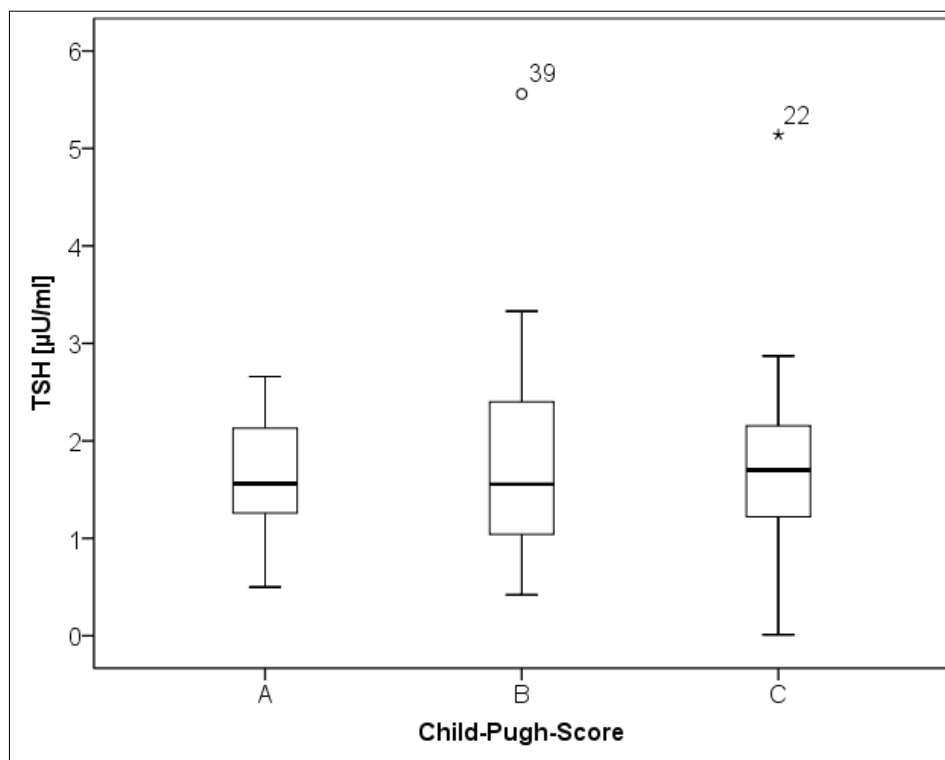
**Tab. 5**  
Serumwerte wichtiger Laborparameter in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klassifikation.

	<b>Child A</b> <b>(n=11, 26,8 %)</b>	<b>Child B</b> <b>(n=18, 43,9 %)</b>	<b>Child C</b> <b>(n=12, 29,3 %)</b>
<b>TSH [μU/ml]</b>	1,6 ± 0,68	1,9 ± 1,24	1,8 ± 1,30
<b>fT3 [pg/ml]*, **</b>	2,8 ± 0,65	1,9 ± 0,51	1,5 ± 0,55
<b>fT4 [ng/dl]</b>	1,3 ± 0,21	1,1 ± 0,29	1 ± 0,24
<b>MELD-Punkte**, ***</b>	9,9 ± 5,50	12,6 ± 4,50	18,8 ± 6,60
<b>ALT [U/l]</b>	31,5 ± 14,96	36,6 ± 34,60	39,2 ± 23,52
<b>AST[U/l]**</b>	40,5 ± 20,19	51,6 ± 38,92	84,4 ± 51,60
<b>γ-GT [U/l]</b>	241,9 ± 243,06	202,3 ± 288,62	100,8 ± 77,83
<b>AP [U/l]</b>	165,3 ± 86,52	166,9 ± 134,43	158,97 ± 4,42
<b>Bilirubin</b> <b>[mg/dl] **, ***</b>	1,2 ± 1,63	1,2 ± 0,81	4,4 ± 3,24
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	1,1 ± 0,55	1,5 ± 0,95	1,3 ± 0,74
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>	52,0 ± 42,26	57,7 ± 38,84	49,4 ± 39,89
<b>Gallensäuren</b> <b>[μmol/l]**</b>	31,5 ± 35,30	56,7 ± 51,47	90,4 ± 65,39
<b>Natrium [mmol/l]**</b>	138,2 ± 2,44	135,6 ± 5,91	133,1 ± 3,61
<b>Leukozyten [G/l]</b>	6,2 ± 1,89	6,3 ± 2,35	8,2 ± 4,51
<b>CRP [mg/l]</b>	19,2 ± 23,95	8,2 ± 5,57	18,5 ± 16,50
<b>Glucose [mg/dl]</b>	101,2 ± 21,81	102,2 ± 43,38	93,3 ± 29,81
<b>Laktat [mmol/l]</b>	1,2 ± 0,44	1,3 ± 0,44	1,6 ± 0,50

\*=Child A und B signifikant unterschiedlich; \*\*=Child A und C signifikant unterschiedlich;  
\*\*\*=Child B und C signifikant unterschiedlich (p<0,05)

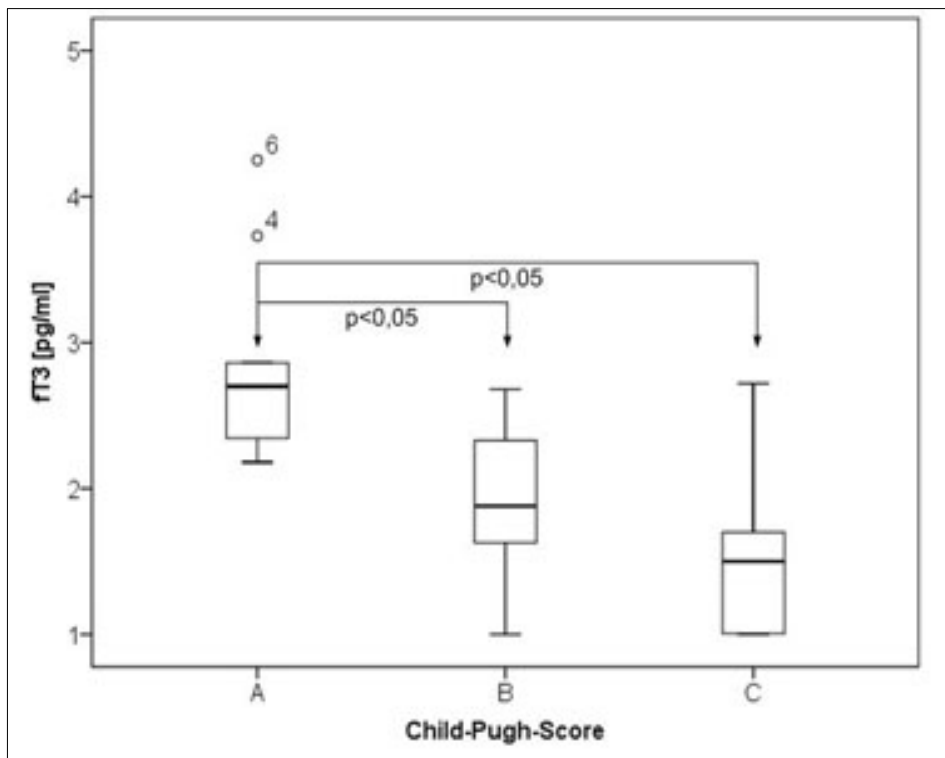
Tab. 5 verdeutlicht, dass – wie zu erwarten – die MELD-Punkte der Child-Pugh-Gruppen A und C sowie B und C untereinander signifikant unterschiedlich waren. Bei fT3 fand man signifikante Unterschiede zwischen den Child-Pugh-Gruppen A und B sowie A und C, jedoch bestanden keine Unterschiede zwischen den Child-Pugh-Gruppen A, B und C bezüglich des fT4. Die Mittelwerte der Gallensäuren, AST und Natrium im Serum der Patienten wiesen signifikante Unterschiede in den Gruppen Child A und Child C auf. Bilirubin war signifikant unterschiedlich bei Child A- und Child C- sowie in Child B- und Child C-Patienten.

In den Abb. 6-8 werden die Schilddrüsenparameter TSH, fT3 und fT4 anhand eines Boxplots in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die drei Untergruppen Child A, B und C dargestellt.

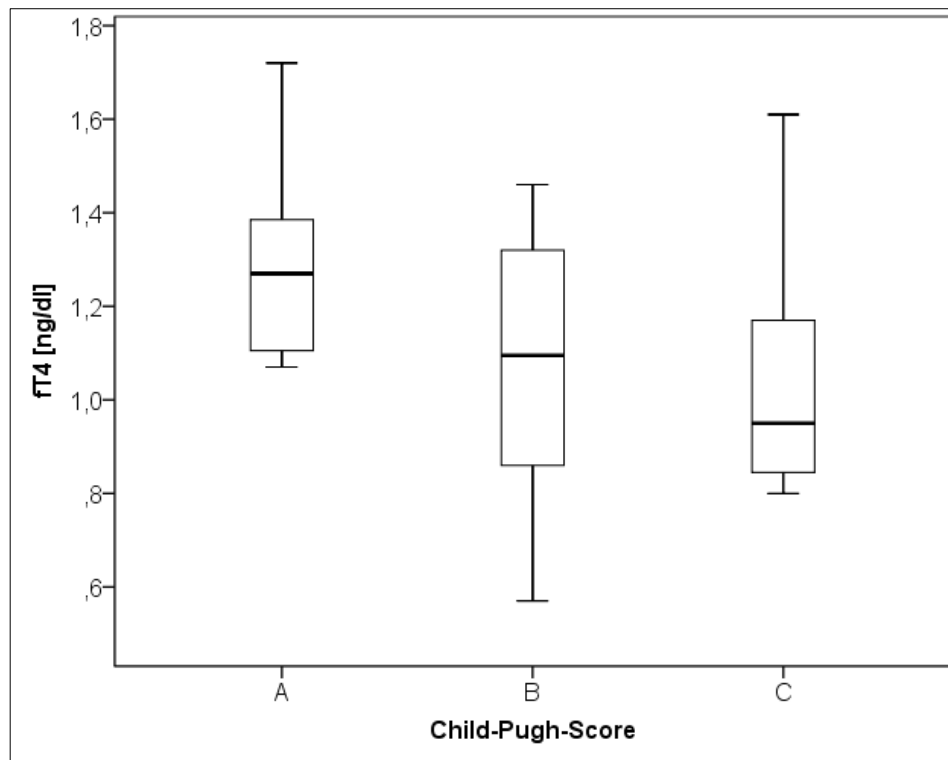


**Abb. 6:** Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-TSH-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die drei Untergruppen Child A, B und C





**Abb. 7:** Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-fT3-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die drei Untergruppen: Child A, B und C



**Abb. 8:** Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-fT4-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die drei Untergruppen: Child A, B und C

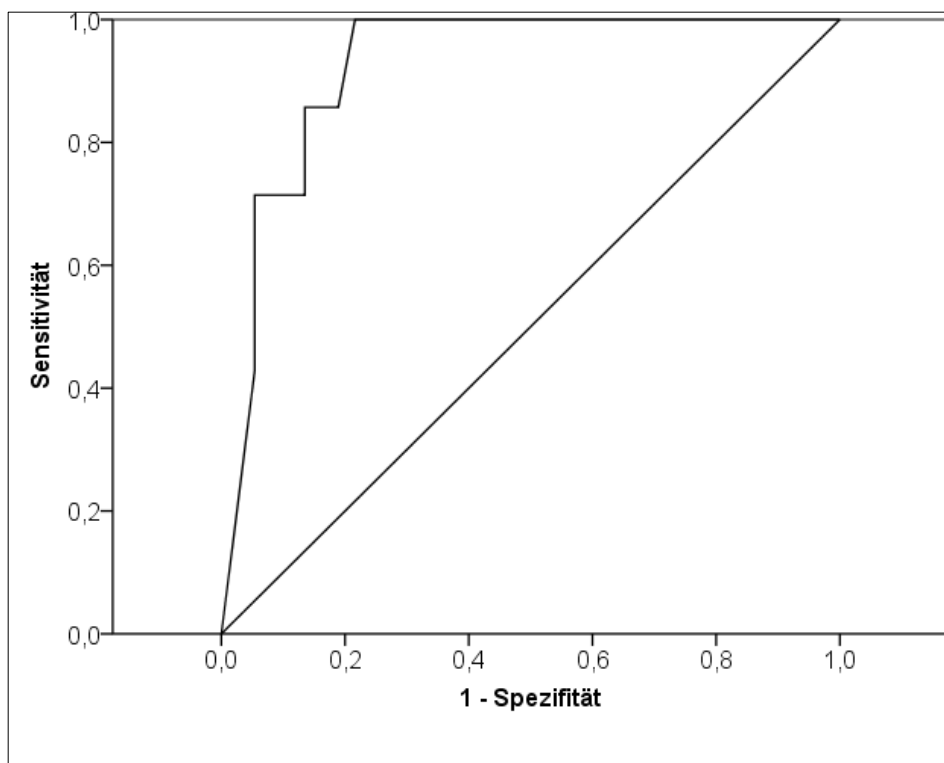
### 3.2.3 Aufteilung der Patienten nach freiem Triiodthyronin

Zur Bestimmung eines Cut-off Wertes für das freie Triiodthyronin in unserem Patientenkollektiv wurde eine Überlebensanalyse in Form der Receiver Operating Characteristics für das 6-Monatsüberleben durchgeführt. Der dabei bestimmte Cut-off Wert lag für fT3 bei 1,71 pg/ml. Tab. 6 zeigt den berechneten Cut-off Wert für fT3 mit entsprechender Sensitivität und Spezifität, und in Abb. 9 ist die entsprechende ROC-Kurve dargestellt.

**Tab. 6**  
Cut-off Wert für fT3 für n=44 Patienten

Marker	Cut-off	AUC* (CI)**	Sensitivität	Spezifität
fT3	1,71 pg/ml	0,93 (0,84–1,00)	1,00	0,78

\*AUC=Area under the curve; \*\*CI=95 % Konfidenzintervall



**Abb. 9:** ROC-Analyse des Serumparameters fT3 bezogen auf das 6-Monatsüberleben

Deutlich mehr Patienten wiesen ein fT3 > 1,71 pg/ml in unserem Patientenkollektiv auf (Tab. 7). Insgesamt lagen die Serumkonzentrationen des fT3 bei 26 unserer 44 Patienten unterhalb des Referenzwertes (2,3-4,7 pg/ml) und 15 unter dem durch die ROC-Analyse ermittelten Cut-off Wert von 1,71 pg/ml. In Tab. 7 sind wichtige Serumwerte in Abhängigkeit des fT3 aufgeteilt in die beiden Gruppen fT3 ≤ 1,71 pg/ml und fT3 > 1,71 pg/ml dargestellt.

**Tab. 7**

Serumwerte wichtiger Laborparameter in Abhängigkeit vom fT3 aufgeteilt in die beiden Gruppen fT3 ≤ 1,71 pg/ml und fT3 > 1,71 pg/ml

	<b>fT3 ≤ 1,71 [pg/ml]</b> <b>(n=15, 34,1 %)</b>	<b>fT3 &gt; 1,71 [pg/ml]</b> <b>(n=29, 65,9 %)</b>
<b>TSH [μU/ml]</b>	1,7 ± 1,34	1,7 ± 1,01
<b>ALT [U/l]</b>	41,7 ± 27,51	32,8 ± 26,77
<b>AST[U/l]*</b>	77,6 ± 51,65	48,7 ± 33,96
<b>γ-GT [U/l]</b>	111,7 ± 156,08	208,1 ± 253,96
<b>AP [U/l]</b>	146,4 ± 65,42	168,6 ± 120,9
<b>Bilirubin [mg/dl]*</b>	3,7 ± 3,27	1,3 ± 1,26
<b>Kreatinin [mg/dl]*</b>	1,6 ± 1,1	1,1 ± 0,52
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>	62,2 ± 45,77	49,2 ± 37,91
<b>Gallensäuren [μmol/l]</b>	75,5 ± 66,8	46 ± 45,31
<b>Natrium [mmol/l]*</b>	133,3 ± 4,95	137,1 ± 4,24
<b>Leukozyten [G/l]</b>	7,4 ± 3,73	6,4 ± 2,59
<b>CRP [mg/l]</b>	13,8 ± 13,96	13,4 ± 17,05
<b>Glucose [mg/dl]</b>	104,7 ± 49,51	98 ± 26,19
<b>Laktat [mmol/l]</b>	1,6 ± 0,47	1,2 ± 0,43

\*=fT3 ≤ 1,71pg/ml und fT3 > 1,71pg/ml signifikant unterschiedlich

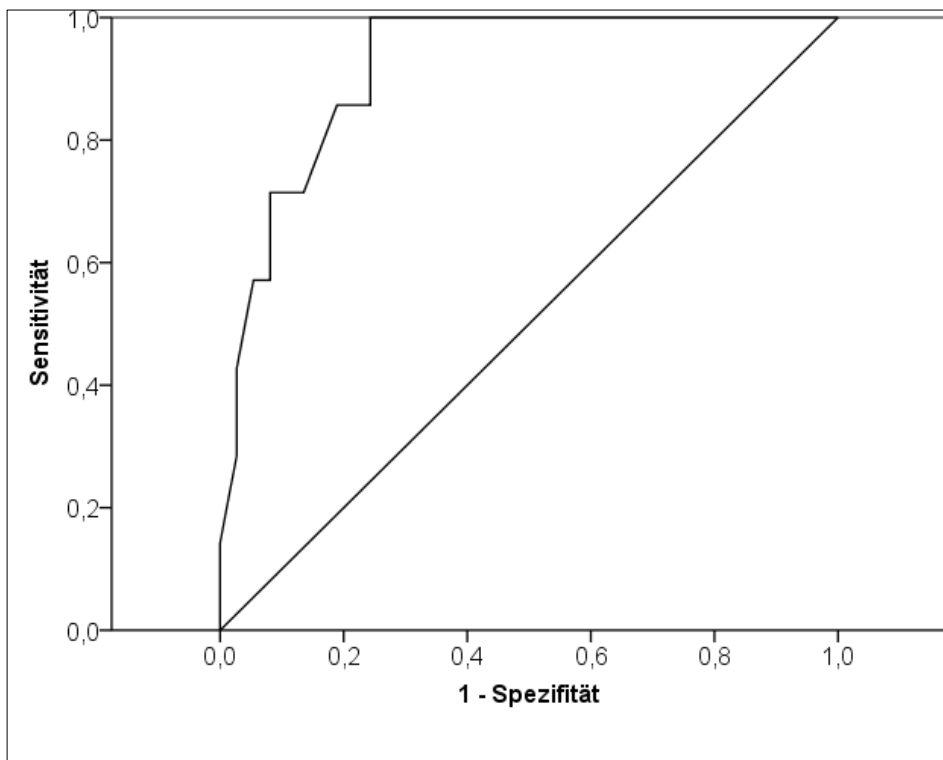
### 3.2.4 Aufteilung der Patienten nach freiem Tetraiodthyronin

Analog zu der Cut-off Bestimmung des fT3, wurde diese auch für das freie Tetraiodthyronin mittels ROC-Analyse durchgeführt. Der dabei bestimmte Cut-off lag bei 1,04 ng/dl. Tab. 8 zeigt den berechneten Cut-off Wert für fT4 mit entsprechender Sensitivität und Spezifität und Abb. 10 die entsprechende ROC-Kurve.

**Tab. 8**  
Cut-off Wert für fT4 für n=44 Patienten

Marker	Cut-off	AUC* (CI)**	Sensitivität	Spezifität
fT4	1,04 ng/dl	0,92 (0,83–1,00)	1,00	0,76

\*AUC=Area under the curve; \*\*CI=95 % Konfidenzintervall



**Abb. 10:** ROC-Analyse des Serumparameters fT4 bezogen auf das 6-Monatsüberleben

Der überwiegende Anteil unserer Patienten wies ein fT4 > 1,04ng/dl auf (Tab. 9). 13 der 44 Patienten wiesen erniedrigte fT4-Serumkonzentrationen verglichen mit den Referenzwerten (0,9-1,9 ng/dl) auf und bei 16 lagen die Werte unter dem durch die ROC-Analyse ermittelten Cut-off Wert von 1,04 ng/dl. In Tab. 9 sind wichtige Serumwerte in Abhängigkeit des fT4 aufgeteilt in die beiden Gruppen fT4 ≤ 1,04 ng/dl und fT4 > 1,04 ng/dl dargestellt.

**Tab. 9**

Serumwerte wichtiger Laborparameter in Abhängigkeit vom fT4 aufgeteilt in die beiden Gruppen fT4 ≤ 1,04 ng/dl und fT4 > 1,04 ng/dl

	<b>fT4 ≤ 1,04 [ng/dl]</b> <b>(n=16, 36,4 %)</b>	<b>fT4 &gt; 1,04 [ng/dl]</b> <b>(n=28, 63,6 %)</b>
<b>TSH [μU/ml]</b>	1,6 ± 1,29	1,8 ± 1,023
<b>ALT [U/l]</b>	45,8 ± 38,51	30,1 ± 15,74
<b>AST [U/l]</b>	84,6 ± 58,09	43,9 ± 20,64
<b>γ-GT [U/l]</b>	128,3 ± 162,26	202,1 ± 257,35
<b>AP [U/l]</b>	150,1 ± 70,77	167,2 ± 121,1
<b>Bilirubin [mg/dl]*</b>	3,4 ± 3,15	1,4 ± 1,46
<b>Kreatinin [mg/dl]*</b>	1,6 ± 1,09	1,1 ± 0,49
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>	62,8 ± 48,33	49,5 ± 36,47
<b>Gallensäuren [μmol/l]*</b>	90,2 ± 71,62	37,5 ± 30,64
<b>Natrium [mmol/l]</b>	134,5 ± 5,09	136,5 ± 4,56
<b>Leukozyten [G/l]</b>	7,6 ± 3,54	6,3 ± 2,62
<b>CRP [mg/l]</b>	12,2 ± 15,55	14,3 ± 16,0)
<b>Glucose [mg/dl]</b>	103,8 ± 46,07	98,3 ± 28,41
<b>Laktat [mmol/l]</b>	1,4 ± 0,51	1,3 ± 0,47

\*=fT4 ≤ 1,04ng/dl und fT4 > 1,04ng/dl signifikant unterschiedlich

### 3.2.5 Bivariate Korrelationsanalysen

Bivariate Korrelationsanalysen nach Spearman für nicht normal verteilte Variablen wurde durchgeführt, um zu prüfen, ob die Serumparameter TSH, fT3, fT4, Bilirubin, γ-GT, ALT, AST, Natrium, Harnstoff, Gallensäuren, INR, Kreatinin, CRP und Leukozyten sowie der Prognoseparameter MELD-Score miteinander korrelieren. Tab. 10 fasst die zwischen den o.g. Messparametern ermittelten bivariaten Korrelationen zusammen.

**Tab. 10**  
Bivariate Korrelationen zwischen Serumparametern und MELD-Score

	MELD	TSH [μU/ml]	fT3 [pg/ml]	fT4 [ng/dl]	ALT [U/l]	AST [U/l]	Γ-GT [U/l]	Bilirubin [mg/dl]	Kreatinin [mg/dl]	Harnstoff [mg/dl]	INR	Gallensäuren [μM]	Natrium [mmol/l]	CRP [mg/l]
TSH [μU/ml]	-0,02													
fT3 [pg/ml]	-0,59**	-0,08												
fT4 [ng/dl]	-0,45**	0,05	0,59**											
ALT [U/l]	-0,13	-0,26	-0,06	-0,16										
AST [U/l]	0,31*	-0,39**	-0,37*	-0,37*	0,68**									
Γ-GT [U/l]	-0,35*	0,05	0,22	0,18	0,27	0,12								
Bilirubin [mg/dl]	0,66**	0,03	-0,48**	-0,36*	0,24	0,51**	-0,24							
Kreatinin [mg/dl]	0,52**	-0,15	-0,30*	-0,13	-0,23	-0,05	0,06	-0,25						
Harnstoff [mg/dl]	0,37*	-0,01	-0,21	0,13	-0,07	-0,17	0,24	-0,05	0,80**					
INR	0,74**	-0,04	-0,40**	-0,38*	0,05	0,32*	-0,44**	0,66**	0,08	0,05				
Gallensäuren [μmol/l]	0,29	0,14	-0,33*	-0,45**	0,30	0,43**	-0,10	0,53**	-0,09	-0,16	0,35*			
Natrium [mmol/l]	-0,2	-0,12	0,42**	0,01	0,03	-0,17	0,15	-0,30*	-0,08	-0,21	-0,21	-0,17		
CRP [mg/l]	0,18	0,13	-0,10	0,05	-0,35*	-0,20	0,24	0,07	0,33	0,47**	-0,01	-0,01	-0,38*	
Leukozyten [G/l]	0,14	-0,19	-0,16	-0,12	-0,17	0,11	0,10	-0,04	0,27	0,01	-0,25	0,27	-0,25	0,27

Angegeben ist der Korrelationskoeffizient r, der dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für nicht normal verteilte Variablen entspricht; \*= p<0,05 (zweiseitig); \*\*= p<0,01 (zweiseitig)

Die Schilddrüsenparameter fT3 und fT4 korrelierten signifikant positiv ( $p < 0,01$ ) miteinander. Auffällig ist, dass fT3 ( $p < 0,01$ ) und fT4 ( $p < 0,05$ ) signifikant negativ mit dem Bilirubin und mit der INR korrelierten, die die Indikatoren der Biotransformations- und Syntheseleistung der Leber darstellen. Eine negative Korrelation der freien Schilddrüsenhormone war ebenfalls mit den Gallensäuren sowie dem MELD-Score zu beobachten. Freies T3 weist eine positive Korrelation mit dem Natrium im Serum auf ( $p < 0,01$ ). Die im Nüchternserum bestimmten Gallensäuren korrelieren signifikant positiv ( $p < 0,01$ ) mit Bilirubin, INR und AST. Ebenfalls zu erwähnen ist, dass das Kreatinin mit dem bei Enzephalopathie erhöhtem Harnstoff positiv und mit dem fT3 negativ korreliert ( $p < 0,01$ ).

### 3.3 Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mindestens 5,7 Monate nachbeobachtet. Für neun Patienten betrug die Nachbeobachtungszeit zum Auswertungszeitpunkt zwölf Monate. Acht Patienten verstarben in diesem Zeitraum, sieben in den ersten vier Monaten, ein Patient nach neun Monaten Nachbeobachtungszeit.

#### 3.3.1 Aufteilung der Patienten nach 6-Monatsüberleben

Das Patientenkollektiv wies nur eine kleine Anzahl von Ereignissen, bezogen auf das Versterben, auf. Die Kurzzeitmortalität (innerhalb von sechs Monaten) betrug ca. 16 %, während sich die 1-Jahresmortalität auf 18,2 % belief (Daten nicht gezeigt). In Tab. 11 werden die Todesursachen der acht Patienten, die verstarben, dargestellt.

**Tab. 11**  
Ätiologie des Todes bei n=8 Patienten

<b>Todesursache</b>	<b>Zahl der verstorbenen Patienten (18,2 %)</b>
Dekompensierte Leberzirrhose	4 (50 %)
Hepatorenales Syndrom	2 (25 %)
Coma hepaticum	1 (12,5 %)
Extrahepatische Ursache (Pneumonie)	1 (12,5 %)



Tab. 12 fasst die Parameter, die sich signifikant zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten in einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten unterschieden, zusammen.

**Tab. 12**

Parameter, die sich signifikant zwischen Überlebenden und Verstorbenen in einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten unterschieden (n=44)

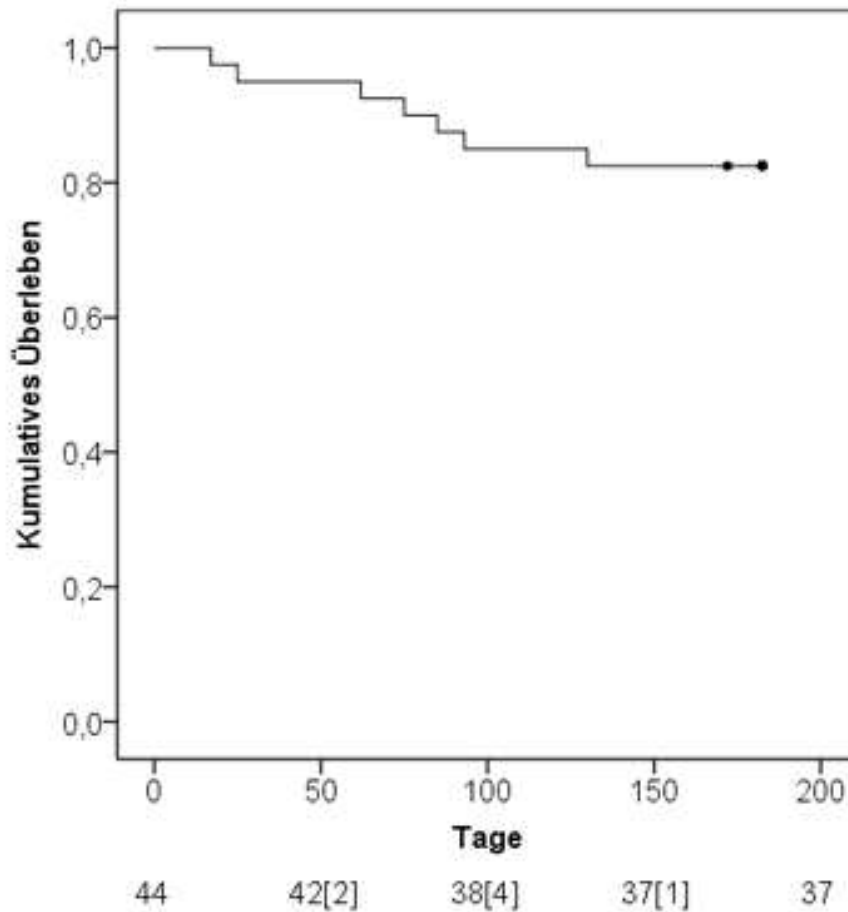
	<b>lebend (n=37, 84,1 %)</b>	<b>verstorben (n=7, 15,8 %)</b>
<b>fT3 [pg/ml]*</b>	2,3 ± 0,8	1,2 ± 0,3
<b>fT4 [ng/dl]*</b>	1,2 ± 0,25	0,8 ± 0,16
<b>MELD-Punkte*</b>	12,5 ± 5,41	21,6 ± 5,74
<b>AST [U/l]*</b>	50,2 ± 32,53	98,9 ± 63,23
<b>Bilirubin [mg/dl]*</b>	1,6 ± 1,48	5,0 ± 4,08
<b>INR*</b>	1,2 ± 0,28	2,0 ± 0,83
<b>Glucose [mg/dl]*</b>	94,8 ± 25,51	129,1 ± 62,72
<b>BMI*</b>	25,4 ± 5,7	30,4 ± 5,45

\* = signifikante Unterschiede in den Parametern bezüglich auf lebend oder verstorben in 6 Monaten

Die mittlere MELD-Punktzahl lag bei Überlebenden bei 12,5 Punkten und war annähernd doppelt so hoch bei Verstorbenen mit 21,6 Punkten. Eine signifikante Erniedrigung der Serumparameter der freien Schilddrüsenhormone T3 und T4 war bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden in einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten zu verzeichnen. Ein signifikanter Anstieg im gleichen Beobachtungszeitraum war jedoch bei den verstorbenen Patienten bezüglich des Body Mass Index, der Glucose, des Bilirubins, des Enzyms AST und der INR zu beobachten (Tab. 12). Zwei der verstorbenen Patienten wurden Child B klassifiziert und 5 Patienten Child C. Dies deutet darauf hin, dass mehr Leberzirrhose-Patienten im Child-Pugh-Stadium C versterben, als im Stadium B und A.

### 3.3.2 Kaplan-Meier-Analyse

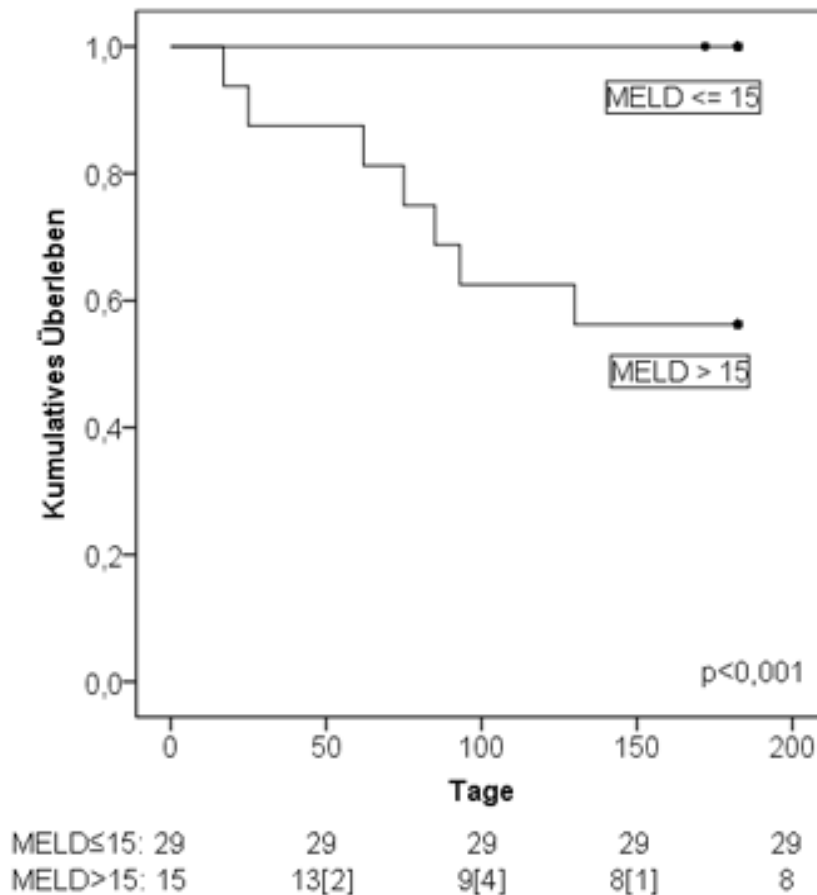
Die Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtkollektiv (Abb. 11) für einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten verdeutlicht, wie viele Patienten zu welchem Zeitpunkt noch lebten.



**Abb. 11:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve und -tabelle des Gesamtkollektivs; zensiert und mit einem + gekennzeichnet wurden Patienten, die noch keine 6 Monate beobachtet wurden; angegeben sind auch die Anzahl der lebenden und in eckigen Klammern die Anzahl der verstorbenen Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten

### Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom MELD-Score

Eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Untergruppen MELD  $\leq 15$  und MELD  $> 15$  Punkte wurde durchgeführt, um zu sehen, wie lange die Patienten der beiden Gruppen im Vergleich miteinander nach sechs Monaten Beobachtung überlebten (Abb. 12).

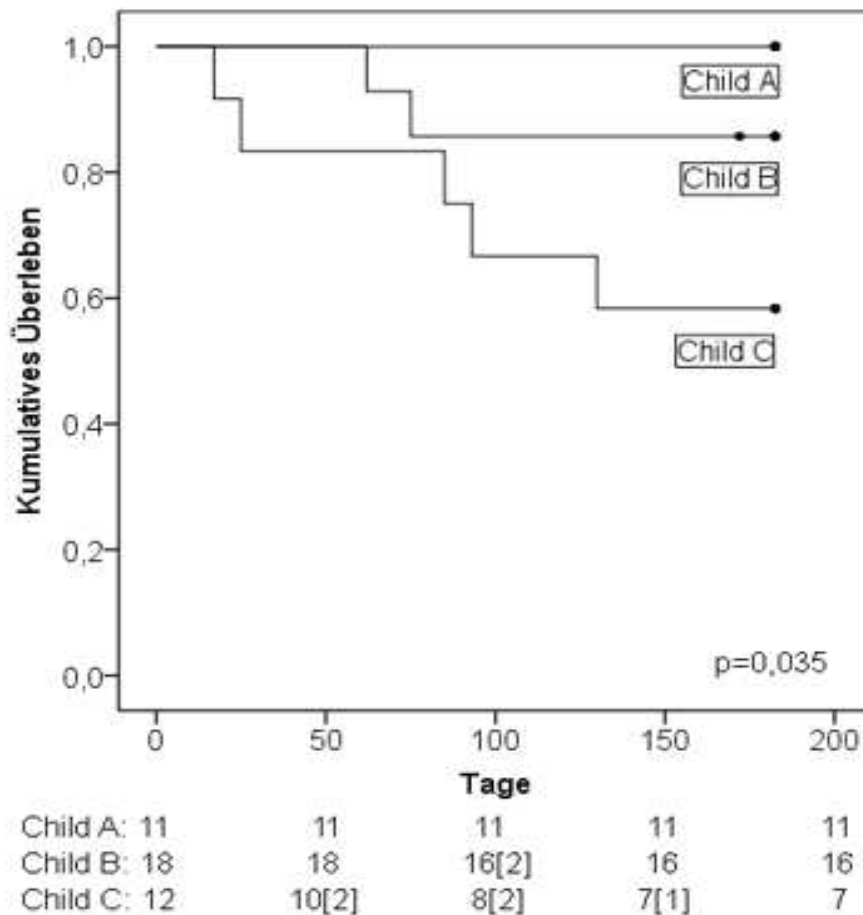


**Abb. 12:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve und -tabelle in Abhängigkeit des MELD-Scores aufgeteilt in die beiden Gruppen MELD  $\leq 15$ ; 2.) und MELD  $> 15$  Punkte; die Signifikanz wurde mit dem Log Rank Test berechnet,  $p < 0,001$ ; alle Patienten wurden mindestens 5,7 Monate nachbeobachtet; zensiert und mit einem + versehen wurden Patienten, deren Nachbeobachtungszeitraum unter 6 Monaten liegt; angegeben sind auch die Anzahl der lebenden und in eckigen Klammern die Anzahl der verstorbenen Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten aufgeteilt in MELD  $\leq 15$  und MELD  $> 15$

Aus der graphischen Darstellung (Abb. 12) sowie der dazugehörigen Überlebenstabelle wird ersichtlich, dass alle sieben Patienten, die in einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten verstarben, eine MELD-Punktzahl über 15 aufwiesen.

### Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klassifikation

Analog zu dem oben dargestellten kumulativen Überleben der 44 Patienten nach sechs Monaten in Abhängigkeit vom MELD-Score, wird die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der 41 Patienten, deren Child-Pugh-Score berechnet werden konnte, dargestellt (Abb. 13).

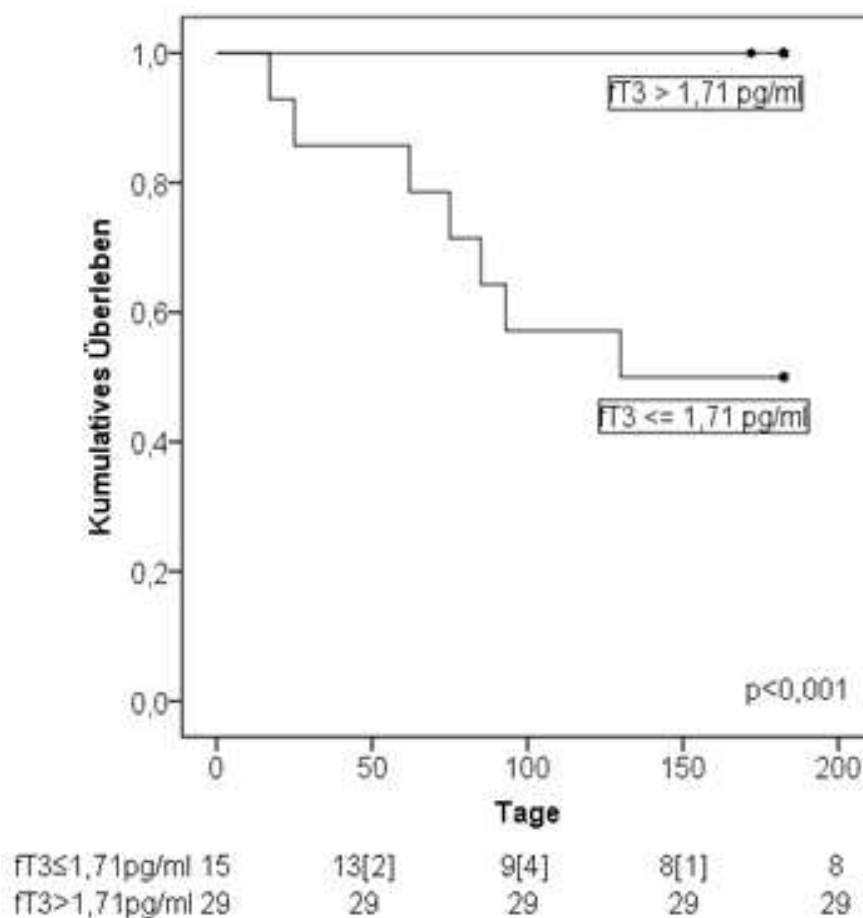


**Abb. 13:** Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und -tabelle in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klassifikation; die Signifikanz wurde mit dem Log Rank Test berechnet,  $p=0,035$ ; alle Patienten ( $n=41$ ) wurden mindestens 5,7 Monate nachbeobachtet; zensiert und mit einem + versehen wurden Patienten, deren Nachbeobachtungszeitraum unter 6 Monaten liegt; angegeben sind auch die Anzahl der lebenden und in eckigen Klammern die Anzahl der verstorbenen Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten aufgeteilt in Child A, B und C

Abb. 13 mit dazugehöriger Überlebenstabelle verdeutlicht, dass zwei der verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten Child B klassifiziert wurden und die anderen fünf Verstorbenen das Child-Pugh-Stadium C erreicht hatten.

### Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom freien Triiodthyronin

Abb. 14 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse für zwei Subgruppen des fT3: 1.) Patienten mit einem Serumwert des fT3  $\leq 1,71$  pg/ml und 2.) Patienten mit einem Serumwert  $> 1,71$  pg/ml, um zu sehen, ob signifikante Unterschiede bezüglich des Überlebens bestehen.

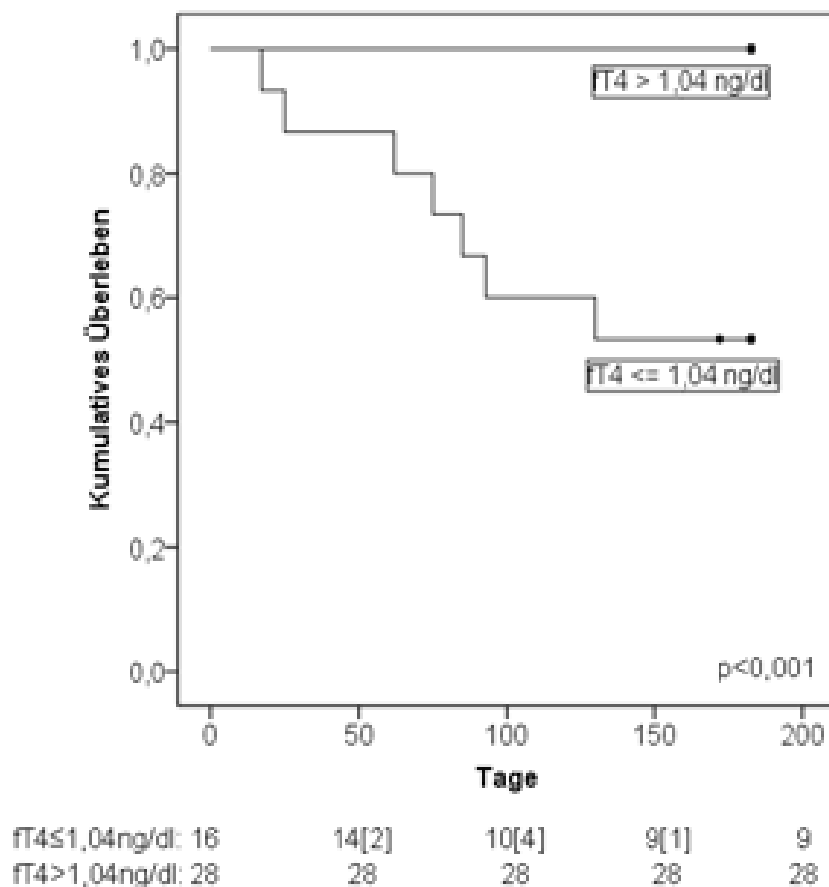


**Abb. 14:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve und -tabelle in Abhängigkeit des fT3s aufgeteilt in die beiden Gruppen  $\leq 1,71$  pg/ml und  $> 1,71$  pg/ml; die Signifikanz wurde mit dem Log Rank Test berechnet,  $p < 0,001$ ; alle Patienten wurden mindestens 5,7 Monate nachbeobachtet; zensiert und mit einem + versehen wurden Patienten, deren Nachbeobachtungszeitraum unter 6 Monaten liegt; angegeben sind auch die Anzahl der lebenden und in eckigen Klammern die Anzahl der verstorbenen Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten aufgeteilt in fT3  $\leq 1,71$  pg/ml und fT3  $> 1,71$  pg/ml

Alle sieben verstorbenen Patienten im Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten wiesen ein fT3 kleiner oder gleich 1,71 pg/ml auf (Abb. 14).

### Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom freien Tetraiodthyronin

Diese Kaplan-Meier-Überlebenskurve soll ebenfalls für zwei Subgruppen dargestellt werden: 1.) Patienten mit einem fT4-Serumwert  $\leq 1,04$  ng/dl und 2.) Patienten mit einem Serumwert  $> 1,04$  ng/dl (Abb. 15).



**Abb. 15:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve und -tabelle in Abhängigkeit des fT4 aufgeteilt in die beiden Gruppen  $\leq 1,04$  ng/dl und  $> 1,04$  ng/dl; die Signifikanz wurde mit dem Log Rank Test berechnet,  $p < 0,001$ ; alle Patienten wurden mindestens 5,7 Monate nachbeobachtet; zensiert und mit einem + versehen wurden Patienten, deren Nachbeobachtungszeitraum unter 6 Monaten liegt; angegeben sind auch die Anzahl der lebenden und in eckigen Klammern die Anzahl der verstorbenen Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten aufgeteilt in  $fT4 \leq 1,04$  ng/dl und  $fT4 > 1,04$  ng/dl

In allen Serien der sieben im Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten verstorbenen Patienten wurden Werte für fT4 kleiner oder gleich 1,04 ng/dl bestimmt (Abb. 16).

### **3.3.3 Multivariate Analyse**

Um Parameter zu identifizieren, die signifikant mit dem 6-Monatsüberleben der Patienten assoziiert waren, wurden das Geschlecht, das Alter, fT3 und der MELD-Score in eine multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Im Rahmen dieser Analyse wurden zunächst die o.g. Parameter in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse auf ein Signifikanzniveau von  $p < 0,1$  geprüft und anschließend einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  unterzogen. Sowohl die univariate als auch die multivariate Regressionsanalyse wurde bezüglich des 6-Monatsüberlebens durchgeführt. In der univariaten Regressionsanalyse zeigten nur der MELD-Score und fT3 Resultate auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,1$ . Wenn diese beiden Variablen in eine multivariate Regressionsanalyse eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass lediglich fT3 unabhängig signifikant mit dem Versterben der Patienten assoziiert war ( $p < 0,001$ ).

## 4. Diskussion

Die vorliegende prospektive Querschnittskohortenstudie untersucht den Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln der freien Schilddrüsenhormone T3 und T4, den Gallensäuren sowie den beiden Prognoseparametern MELD- und Child-Pugh-Score und dem Überleben bei Patienten mit Leberzirrhose.

Das „low-T3-syndrom“ wurde bereits seit 2002 mit dem klinischen Outcome kritischer Patienten mit extrahepatischen Erkrankungen wie der Herzinsuffizienz oder der pulmonalen Dysfunktion in Verbindung gebracht (Iervasi et al., 2003; Scoscia et al., 2004). Die Leber hat eine wichtige Rolle im Schilddrüsenhormon-Haushalt. Sie spielt bei der Elimination der Hormone, der Deiodierung von T4 zu T3 und der Synthese von TBG eine Rolle (Borzio et al., 1983). Daher war es naheliegend, in Bezug auf das klinische Outcome der Patienten mit Leberzirrhose auch die prognostische Wertigkeit der Hypothyroxinämie zu untersuchen (Caregaro et al., 1998; Kayacetin et al., 2003; Rink et al., 1991). Seit Einführung des MELD-Scores gab es keine Studien, die bei Leberzirrhotikern die Auswirkungen der erniedrigten Schilddrüsenhormone auf die Mortalität untersuchten. In der vorliegenden Arbeit können wir erstmals zeigen, dass erniedrigte freie Schilddrüsenhormone T3 und T4 bei Leberzirrhotikern mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen.

Mit fortschreitendem Schweregrad der Leberzirrhose beobachteten wir einen zunehmenden Abfall der Konzentration der freien Schilddrüsenhormone T3 und T4 bei gleichbleibendem TSH. Der Schweregrad der Leberzirrhose wurde an den Child-Pugh-Stadien, der steigenden MELD-Punktzahl, einem Anstieg des Bilirubins, der INR und des Kreatinins sowie einem Abfall des Natriums festgemacht. Unsere Ergebnisse bezüglich der TSH- sowie der fT3-Bestimmung im Serum stehen in Einklang mit zuvor beschriebenen Beobachtungen (Borzio et al., 1983; Caregaro et al., 1998; De Groot, 1999). Die Erniedrigung des freien Tetraiodthyronins mit zunehmender Verschlechterung der Leberfunktion steht jedoch nicht in Einklang mit den von anderen berichteten normalen oder sogar erhöhten Konzentrationen des fT4 bei Leberzirrhotikern (Borzio et al., 1983; Nomura et al., 1975; Walfish, 1976).



Die Pathophysiologie dieser Schilddrüsenhormon-Veränderungen ist nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden eine verminderte enzymatische Umsetzung von T4 zu T3 in der Leber (Nomura et al., 1975), eine Repression der Typ 1 Deiodase in der Leber (Harris et al., 1978; Peeters et al., 2003; Welle und Campbell, 1986), ein verringerter Membrantransport von T4 in Hepatozyten (Hennemann et al., 2001; Lim et al., 1993; Vos et al., 1995), Veränderungen in der Konzentration bzw. des Bindungsverhaltens des TBG (Braverman et al., 1966; Inada und Sterling, 1967) und zirkulierende Inhibitoren der Bindung von T4 an das TBG (Borzio et al., 1983; Mendel et al., 1986). Hieran wird deutlich, dass es sich bei den hormonellen Veränderungen des „sick euthyroid syndrome“ um ein kompliziertes Netzwerk zahlreicher Mechanismen handelt, sodass die Pathogenese als multifaktoriell anzusehen ist.

Die hier durchgeführten Korrelationsanalysen unterstreichen die Bedeutung der freien Schilddrüsenhormone. Analog zu der Arbeit von Borzio et al. (1983) konnten wir in der untersuchten Kohorte zeigen, dass fT3 und fT4 negativ mit dem Bilirubin und mit der INR korreliert waren, die Indikatoren der Biotransformations- und Syntheseleistung der Leber darstellen. Dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass bei Verschlechterung der Leberfunktion die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone im Serum abnimmt und als zusätzlicher Hinweis für die verminderte Leberfunktion gewertet werden kann. Im Rahmen unserer prospektiven Kohortenstudie wurde untersucht, inwieweit der etablierte Prognoseparameter MELD-Score und die Serumkonzentrationen des freien Triiod- und Tetraiodthyronins im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten bei verstorbenen und überlebenden Patienten signifikant unterschiedlich sind. Wir konnten in der Analyse der freien Schilddrüsenhormone zeigen, dass die fT3- und fT4-Konzentrationen bei Verstorbenen niedriger als bei Überlebenden waren. Dies stützt die Ergebnisse von Mak et al. und Kayacetin et al. (Mak et al., 1992; Kayacetin et al., 2003). Mak et al. (1992) stellten die fT3-Serumkonzentrationen akut kritisch kranker Patienten unterschiedlicher Ätiologien gegenüber und fanden signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens. Kayacetin et al. (2003) konnten in ihrer Studie ebenfalls einen deutlichen Abfall der Serumparameter T3 und fT3 mit zunehmendem Schweregrad einer nicht äthyltoxisch induzierten Leberzirrhose aufzeigen. Allerdings fanden sie keinen signifikanten Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Konträre Er-

gebnisse dazu lieferte die Studie von Borkowski et al. (Borkowski et al., 2005). Sie bestimmten die fT3-Serumkonzentrationen bei Patienten im septischen Schock und verglichen sie bei überlebenden und verstorbenen Patienten. Dabei wurden vergleichbare fT3-Werte gefunden und interessanterweise ein signifikanter Unterschied für die Serumkonzentrationen des TSH. Diese Ergebnisse lassen sich durch unsere Daten nicht bestätigen. Der Zusammenhang zwischen erniedrigten fT3- und fT4-Serumkonzentrationen und der Mortalität in unserem Patientenkollektiv wird dadurch untermauert, dass die freien Schilddrüsenhormone signifikant negativ mit dem MELD-Score korrelierten und sich bei überlebenden und im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten verstorbenen Patienten signifikant unterschieden. Auch die durchgeführten ROC- und Kaplan-Meier-Überlebensanalysen unterstreichen die Bedeutung von fT3- und fT4-Serumkonzentrationen für die Vorhersage der 6-Monatsmortalität von Patienten mit Leberzirrhose. Eine besondere Bedeutung kommt hier dem fT3 zu, das in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse unabhängig vom MELD-Score signifikant mit dem Versterben der Patienten assoziiert war.

Die 1-Jahresmortalität liegt mit 18 % deutlich unter der beschriebenen Mortalität durch Angermayr et al. (2003) und Botta et al. (2003) von 27 % bzw. 24 %. Betrachtet man die Verteilung der Patienten allein anhand des Child-Pugh-Stadiums, so würde man in unserem Kollektiv eine höhere Sterblichkeit erwarten. Aufgrund der kleinen Fallzahl lässt die vorliegende Studie jedoch diesbezüglich keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu.

Es ist heutzutage noch nicht klar, ob die veränderte Stoffwechsellage der Schilddrüsenhormone bei schweren Krankheiten einen adaptiven Mechanismus des Körpers an veränderte Bedingungen darstellt (Peeters et al., 2003), oder ob es sich hierbei um eine Maladaptation handelt, die therapeutisch mit Medikamenten behandelt werden sollte. Leberzirrhose geht häufig mit Fehlernährung und Kachexie einher (Nolte et al., 1995). Fasten, und hier vor allem eine Reduktion der Kohlenhydratzufuhr, führt innerhalb kurzer Zeit zu einer Hemmung der Deiodierung von T4 zu T3 in der Leber und zu einer Abnahme der basalen metabolischen Rate (Harris et al., 1978; Welle und Campbell, 1986). Folglich wird berichtet, dass die durch Fasten vom Körper induzierte Erniedrigung der

Schilddrüsenhormone ein adaptiver Mechanismus ist, um Kalorien und Proteine einzusparen (Harris et al., 1978; Welle und Campbell, 1986).

Die vorliegende Studie zeigt, dass die im Nüchternserum bestimmten Gallensäuren signifikant negativ mit den freien Schilddrüsenhormonen T3 und T4 korrelierten. Mannes und Mitarbeiter (1986) identifizierten in ihrer Studie bereits erhöhte Gallensäuren-Level bei Leberzirrhotikern als Indikator für kürzeres Überleben. Watanabe und Mitarbeiter lieferten kürzlich eine mögliche Erklärung für diese Zusammenhänge: Gallensäuren fungieren als Liganden für den Farnesoid X Rezeptor (FXR), durch den eine intrazelluläre Aktivierung von Schilddrüsenhormonen resultiert und somit ein erhöhter Energieverbrauch (Watanabe et al., 2006). Ob dieser Mechanismus bei Leberzirrhotikern greift, ist bisher unbekannt. Für eine Untergruppe von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose konnte gezeigt werden, dass sie sich permanent in einem katabolen Zustand mit erhöhtem Energieverbrauch befinden (Nolte et al., 1995). Die erhöhten intra- sowie extrazellulären Konzentrationen der Gallensäuren mit konsekutiver Erhöhung der intrazellulären Aktivierung von Schilddrüsenhormonen und damit verbundenem erhöhten Energieverbrauch der betroffenen Patienten wirkt sich negativ auf den katabolen Zustand der Leberzirrhotiker aus. Als Konsequenz des katabolen Zustands mit einem Nettoverlust an Muskel- und Lebermasse nimmt die Schilddrüsenhormon-Konversion von T4 zu T3 ab und die fT3-Konzentrationen sinken (Harris et al., 1978; Levine et al., 2000; Mathur et al., 2007; Welle und Campbell, 1986).

In dieser Pilotstudie konnte zusammenfassend erstmals gezeigt werden, dass erniedrigte Serumkonzentrationen des fT3 für die Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose unabhängig vom MELD-Score von Bedeutung sind. Des Weiteren fanden wir eine negative Korrelation der Gesamtgallensäuren mit den freien Schilddrüsenhormonen. Es wird deutlich, dass es im Rahmen der Leberzirrhose und des SES zu zahlreichen metabolischen Veränderungen kommt, die prinzipiell medikamentös behandelt werden können. Derzeit gibt es noch keine eindeutigen Empfehlungen für die Therapie des SES (Bacci et al., 1982; Berger et al., 2001; Bettendorf et al., 2000; Brent und Hershman, 1986; Fliers et al., 1997; Peeters et al., 2005; Van den Berghe et al., 1998; Van den Berghe et al., 2002). Des Weiteren fehlen Therapiestudien bei Leberzirrhose-Patienten mit ernied-

richtigen Schilddrüsenhormon-Spiegeln. Ein abwartendes Verhalten scheint daher derzeit gerechtfertigt und der Entschluss zur Hormonsubstitution bleibt eine Einzelfallentscheidung.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie analysiert den Einfluss erniedrigter freier Schilddrüsenhormone auf das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose. Hierzu wurden die Daten von 44 Patienten mit Leberzirrhose von September 2006 bis August 2007 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universitätsklinik Bonn prospektiv erfasst. Es wurden Korrelations-, Kaplan-Meier-, ROC- und multivariate Regressionsanalysen zur Evaluation Mortalitäts-beeinflussender Faktoren durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass erniedrigte freie Schilddrüsenhormone T3 und T4 bei Leberzirrhose mit einer reduzierten Überlebenschance einhergehen. Eine besondere Bedeutung kommt hier dem fT3 zu, das in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse unabhängig vom MELD-Score signifikant mit dem Versterben der Patienten assoziiert war. Des Weiteren wurde eine negative Korrelation der Gallensäurekonzentrationen und Schilddrüsenhormon-Spiegeln dargestellt. Die zahlreichen metabolischen Veränderungen des sick euthyroid syndrome sind multifaktoriell begründet, und es ist derzeit nicht klar, ob die veränderte Stoffwechsellage einen adaptiven Mechanismus darstellt oder ob es sich hierbei um eine Maladaptation handelt. Es werden weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven zur Spezifizierung der Alteration der Schilddrüsenhormone bei Leberzirrhose und Verifizierung der Ergebnisse benötigt.

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien der klinisch-prospektiven Studie .....	18
Tab. 2: Demographische Daten der 44 Patienten mit Leberzirrhose.....	24
Tab. 3: Ätiologie der Leberzirrhose im Patientenkollektiv (n=44) .....	25
Tab. 4: Serumwerte wichtiger Laborparameter in Abhängigkeit vom MELD-Score ...	27
Tab. 5: Serumwerte wichtiger Laborparameter in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klassifikation .....	31
Tab. 6: Cut-off Wert für fT3 für n=44 Patienten .....	35
Tab. 7: Serumwerte wichtiger Laborparameter in Abhängigkeit vom fT3 aufgeteilt in die beiden Gruppen $fT3 \leq 1,71$ pg/ml und $fT3 > 1,71$ pg/ml .....	36
Tab. 8: Cut-off Wert für fT4 für n=44 Patienten .....	37
Tab. 9: Serumwerte wichtiger Laborparameter in Abhängigkeit vom fT4 aufgeteilt in die beiden Gruppen $fT4 \leq 1,04$ ng/dl und $fT4 > 1,04$ ng/dl .....	38
Tab. 10: Bivariate Korrelationen zwischen Serumparametern und MELD-Score.....	39
Tab. 11: Ätiologie des Todes bei n=8 Patienten.....	40
Tab. 12: Parameter, die sich signifikant zwischen Überlebenden und Verstorbenen in einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten Unterschieden.....	41

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: gesunde Leber und b) zirrhotisch veränderte Leber .....	9
Abb. 2: Absolute Häufigkeit der MELD-Score-Punkte .....	26
Abb. 3: Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-TSH-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die beiden Untergruppen MELD $\leq$ 15 und MELD > 15 Punkte.....	28
Abb. 4: Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-fT3-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die beiden Untergruppen MELD $\leq$ 15 und MELD > 15 Punkte.....	29
Abb. 5: Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-fT4-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die beiden Untergruppen MELD $\leq$ 15 und MELD > 15 Punkte.....	30
Abb. 6: Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-TSH-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die drei Untergruppen Child A, B und C.....	32
Abb. 7: Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-fT3-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die drei Untergruppen: Child A, B und C.....	33
Abb. 8: Boxplot zur Darstellung der Nüchtern-fT4-Werte in Abhängigkeit der Aufteilung der Patienten in die drei Untergruppen: Child A, B und C.....	34
Abb. 9: ROC-Analyse des Serumparameters fT3 bezogen auf das 6-Monatsüberleben .....	35
Abb. 10: ROC-Analyse des Serumparameters fT4 bezogen auf das 6-Monatsüberleben .....	37
Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve und -tabelle des Gesamtkollektivs .....	42
Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve und -tabelle in Abhängigkeit des MELD-Scores aufgeteilt in die beiden Gruppen MELD $\leq$ 15; 2.) und MELD > 15 Punkte.....	43
Abb. 13: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und -tabelle in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klassifikation .....	44
Abb. 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve und -tabelle in Abhängigkeit des fT3s aufgeteilt in die beiden Gruppen $\leq$ 1,71 pg/ml und > 17,1 pg/ml.....	45
Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve und -tabelle in Abhängigkeit des fT4 aufgeteilt in die beiden Gruppen $\leq$ 1,04 ng/dl und > 1,04 ng/dl.....	46

## 6. Literaturverzeichnis

Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2005; 23: 255-263

Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A, Schmid M, Ferlitsch A, Lipinski E, Brunner H, Lammer J, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003; 52: 879-885

Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1229-1235

Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025-1029

Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, Cristianini G. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994; 20: 1442-1449

Berger MM, Reymond MJ, Shenkin A, Rey F, Wardle C, Cayeux C, Schindler C, Chiolerio RL. Influence of selenium supplements on the post-traumatic alterations of the thyroid axis: a placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2001; 27: 91-100

Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE. Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 356: 529-534

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: 32-39



Borkowski J, Siemiatkowski A, Wołczyński S, Czaban SL, Jedynek M. Assessment of the release of thyroid hormones in septic shock-prognostic significance. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18: 45-48

Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983; 24: 631-636

Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52: 134-139

Braverman LE, Dawber NA, Ingbar SH. Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages. *J Clin Invest* 1966; 45: 1273-1279

Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T<sub>4</sub>) to triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 1970; 49: 855-864

Brenner DA, Alcorn JM. Therapy for hepatic fibrosis. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 75-83

Brenner DA, Waterboer T, Choi SK, Lindquist JN, Stefanovic B, Burchardt E, Yamauchi M, Gillan A, Rippe RA. New aspects of hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000; 32: 32-38

Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8

Brunt EM, Blomenkamp K, Ahmed M, Ali F, Marcus N, Teckman J. Hepatic progenitor cell proliferation and liver injury in  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 626-630

Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, Gatta A. Nutritional and prognostic significance of serum hypothyroxinemia in hospitalized patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1998; 28: 115-121

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: 1079-1089

De Groot LJ. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-164

Ellis ECS. Suppression of bile acid synthesis by thyroid hormone in primary human hepatocytes. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4640-4645

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267

Ferenci P, Ferenci S, Datz C, Rezman I, Oberaigner W, Strauss R. Morbidity and mortality in paid Austrian plasma donors infected with hepatitis C at plasma donation in the 1970s. *J Hepatol* 2007; 47: 31-36

Fliers E, Guldenaar SEF, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4032-4036

Friedmann SL. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-1835

Hall EM, Olsen AY, Davis FE. Portal cirrhosis; clinical and pathologic review of 782 cases from 16,600 necropsies. *Am J Pathol* 1953; 29: 993-1027

Harris AR, Fang SL, Vagenakis AG, Braverman LE. Effect of starvation, nutriment replacement, and hypothyroidism on in vitro hepatic T4 to T3 conversion in the rat. *Metabolism* 1978; 27: 1680-1690

Hennemann G, Docter R, Friesema ECH, De Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev* 2001; 22: 451-476

Heumann DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, Mihas AA. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802-810

Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, L'Abbate A, Donato L. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003; 107: 708-713

Inada M, Sterling K. Thyroxine Turnover and Transport in Laennec's Cirrhosis of the Liver. *J Clin Invest* 1967; 46: 1275-1282

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: 464-470

Kayacetin E, Kusakol G, Kaya A. Low serum total thyroxine and free triiodothyronine in patients with hepatic encephalopathy due to non-alcoholic cirrhosis. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 210-213

Levine JA, Harris MM, Morgan MY. Energy expenditure in chronic alcohol abuse. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 779-786

Lieber CS, Rubin E. Alcoholic fatty liver in man on a high protein and low fat diet. *Am J Med* 1968; 44: 200-206

Lim CF, Docter R, Visser TJ, Krenning EP, Bernard B, van Toor H, de Jong M, Henne-  
mann G. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of non-  
uremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonesterified fatty acids. *J Clin Endo-  
crinol Metab* 1993; 76: 1165-1172

Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, American  
Association for the Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;  
50: 291-308

Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin  
Liver Dis* 2004; 24: 217-232

Mannes GA, Thieme C, Stellaard F, Wang T, Sauerbruch T, Paumgartner G. Prognostic  
significance of serum bile acids in cirrhosis. *Hepatology* 1986; 6: 50-53

Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Hypermetabolism predicts reduced  
transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis.  
*Nutrition* 2007; 23: 398-403

Mak YT, Chan ELP, Chan A, Woo J, Swaminathan R. Free triiodothyronine in sera of  
acutely ill general medical patients: a prognostic indicator?. *Clin Chem* 1992; 38: 414-  
415

Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis  
and treatment. *Hepat Res Treat* 2011; 2011: 390916

Menachery J, Duseja A. Treatment of decompensated alcoholic liver disease. *Int J  
Hepatol* 2011; 2011: 219238

Mendel CM, Frost PH, Cavalieri RR. Effect of free fatty acids on the concentration of  
free thyroxine in human serum: the role of albumin. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:  
1394-1399

Mukaisho K, Araki Y, Sugihara H, Tanaka H, Chen KH, Hattori T. High serum bile acids cause hyperthyroidism and goiter. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1411-1416

Murray KF, Carithers RL Jr, AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1407-1432

Niederau C, Lange S, Frühauf M, Thiel A. Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. *Liver Int* 2008; 28: 659-666

Nolte W, Hartmann H, Ramadori G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 63-74

Nomura S, Pittman CS, Chambers JB Jr, Buck MW, Shimizu T. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1975; 56: 643-652

Pauletzki J, Stellaard F, Paumgartner G. Bile acid metabolism in human hyperthyroidism. *Hepatology* 1989; 9: 852-855

Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3202-3211

Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT<sub>3</sub>) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT<sub>3</sub> are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4559-4565

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649

Rink C, Siersleben U, Haerting J, Mende T, Nilius R. Development of the low-T3-syndrome and prognosis assessment in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol J* 1991; 51: 138-141

Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111

Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11: 336-343

Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, Lucey MR. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 897-903

Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Sem Liver Dis* 1990; 10: 1-10

Schuppan D, Atkinson J, Ruehl M, Riecken EO. Alcohol and liver fibrosis – pathobiochemistry and treatment. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 546-550

Scoscia E, Baglioni S, Eslami A, Iervasi G, Monti S, Todisco T. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 557-560

Sumita S, Ujike Y, Namiki A, Watanabe H, Kawamata M, Watanabe A, Satoh O. Suppression of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and its association with severity of critical illness. *Crit Care Med* 1994; 22: 1603-1609

Tavill AS, American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33: 1321-1328

Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, Wouters P, Bowers CY, Iranmanesh A, Veldhuis JD, Bouillon R. The combined administration of GH-releasing peptide-2 (GHRP-2), TRH and GnRH to men with prolonged critical illness evokes superior endocrine and metabolic effects compared to treatment with GHRP-2 alone. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 655-669

Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, Verwaest C, Van der Vorst E, Lauwers P, Bouillon R, Bowers CY. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 309-319

Van Erpecum KJ. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; 79-84

Visser TJ, Lamberts SWJ, Wilson JHP, Docter R, Hennemann G. Serum thyroid hormone concentrations during prolonged reduction of dietary intake. *Metabolism* 1978; 27: 405-409

Vos RA, De Jong M, Bernard BF, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. Impaired thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine handling by rat hepatocytes in the presence of serum of patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2364-2370

Walfish PG. Triiodothyronine and thyroxine interrelationships in health and disease. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 338-342

Watanabe M, Houten SM, Matakai C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-489

Welle SL, Campbell RG. Decrease in resting metabolic rate during rapid weight loss is reversed by low dose thyroid hormone treatment. *Metabolism* 1986; 35: 289-291

Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H, East German Hepatitis C Study Group. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany - a 25-year multicenter study. *J Hepatol* 2005; 43: 590-598



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei allen bedanken, die an der Erstellung der vorliegenden Arbeit mitgewirkt haben.

Mein erster Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Frank Lammert für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ein großes Dankeschön geht an meinen Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Grünhage für seine Geduld und Unterstützung.

Kerstin Jablonski möchte ich für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung danken.

Ein herzliches Dankeschön geht ebenfalls an Frau Gudrun Hack und Mitarbeiter des Labors der Gastroenterologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn unter der damaligen Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Frank Lammert für die Messung der Konzentrationen der Gallensäuren.

Ein spezieller Dank geht an alle Patienten der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Bonn, die sich für meine Studie bereitgestellt und mir damit großes Vertrauen entgegengebracht haben.

Zuletzt gilt ein ganz besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden.