



FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA



DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

Analyse des klinischen Verlaufes von Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen unter besonderer Beachtung der Leber- und Nierendysfunktion

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena von

Berit Steinacker

Jena, 23.08.2023

Gutachter

1. Herr Prof. Dr. med. Christian Schulze, Jena
2. Herr Prof. Dr. med. Alexander Pfeil, Jena
3. Herr PD Dr. med. Karsten Lenk, Leipzig

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02. April 2024

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 04. November 2022

Zusammenfassung

Multiorgandysfunktionen erschweren häufig den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen und erlauben es, Patienten mit einer schlechten Prognose zu identifizieren. Der Model-for-End-Stage-Liver Disease (MELD)-Score und seine Modifikationen kombinieren Laborparameter zur Leber- und Nierenfunktion und sind ein nützliches Instrument für die Beurteilung von Patienten mit fortgeschrittener oder akuter Herzinsuffizienz, Aortenklappenstenose und akutem Koronarsyndrom. Ziel dieser Arbeit ist es, das MELD-Scoring-System als Assessment-Tool des klinischen Verlaufes bei Patienten mit vier kardiologischen Erkrankungen zu beleuchten und den für jedes Krankheitsbild am besten geeigneten Score zu identifizieren.

In dieser retrospektiven single-center Studie wurden 1121 Patienten eingeschlossen, die sich am Universitätsklinikum Jena mit Herzinsuffizienz (HI, n = 597), Aortenklappenstenose (AS, n = 297), akuter Myokarditis (MD; n = 33) oder ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI, n = 194) vorstellten. Die Eignung zur Vorhersage der Gesamtmortalität von MELD, MELD-XI (ohne internationales normalisiertes Verhältnis) und MELD-Na (einschließlich Serumnatriumspiegel) wurde für das Gesamtkollektiv und für jedes Krankheitsbild separat analysiert.

HI-, AS- und STEMI-Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben, hatten signifikant erhöhte MELD-, MELD-XI- und MELD-Na-Werte im Vergleich zu den Überlebenden. Mit Einschluss des MELD-Na in die Vorhersage der Mortalität für das gesamte Patientenkollektiv und für HI-Patienten verbesserte sich die Genauigkeit signifikant. Bei STEMI-Patienten verbesserte sich die Vorhersagegenauigkeit der Mortalität durch Einschluss des MELD-Scores signifikant. Bei Patienten mit AS führte die Einbeziehung des MELD-Scoring-Systems nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit. Der MELD-Na-Score war, sowohl als quantitative als auch als kategoriale Variable (MELD-Na $</ \geq 12$), ein unabhängiger negativer Prädiktor der 1- und 3-Jahres Mortalität im gesamten Patientenkollektiv. Gleiches galt für den MELD-Score bei STEMI-Patienten. Der MELD-Na als quantitative Variable war ein negativer unabhängiger Prädiktor der 3-Jahres-Mortalität von HI-Patienten. Für Patienten mit akuter MD konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das MELD-Scoring-System ein geeignetes Assessment-Tool für die Bewertung der Leber und Nierendysfunktion ist und die Vorhersage der Mortalität bei Patienten mit HI, STEMI oder dem Verdacht auf eine kardiologische Erkrankung verbessert. Die für die Scores verwendeten Laborparameter sind schnell verfügbar und werden oft standardmäßig zur Diagnostik erhoben, sodass diese Methode sowohl im klinischen als auch ambulanten Setting angewendet werden kann.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
2 EINLEITUNG.....	1
2.1 Das MELD-Scoring-System	1
2.2 Kardiohepatische Interaktionen	2
2.3 Kardiorenale Interaktionen	3
2.4 Das MELD-Scoring-System zur Vorhersage bei Herzerkrankungen.....	5
2.4.1 Herzinsuffizienz	7
2.4.2 Aortenklappenstenose	8
2.4.3 Myokarditis	10
2.4.4 ST-Streckenhebungsinfarkt.....	10
3 ZIELE DER ARBEIT	12
4 METHODIK	13
4.1 Patienten und Datenerhebung	13
4.2 Berechnung der MELD-Scores.....	15
4.3 Statistische Analysen	16
4.3.1 Deskriptive Analysen	16
4.3.2 Univariate Analysen.....	16
4.3.3 Statistische Modellierungen	17
5 ERGEBNISSE.....	19
5.1 Deskriptive Übersicht des Patientenkollektivs	19
5.2 Univariate Analysen	21
5.3 Statistische Modellierung	23
5.3.1 Gesamtes Patientenkollektiv	23
5.3.2 Herzinsuffizienz	29
5.3.3 Aortenklappenstenose	35
5.3.4 Myokarditis	41
5.3.5 STEMI.....	41

6 DISKUSSION	47
6.1 Gesamtes Patientenkollektiv	47
6.2 Herzinsuffizienz.....	49
6.3 Aortenklappenstenose	51
6.4 Myokarditis	52
6.5 STEMI	53
6.6 Limitationen.....	55
7 SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	56
8 LITERATURVERZEICHNIS	57
9 ANHANG	65
9.1 Tabellenverzeichnis	65
9.2 Abbildungsverzeichnis.....	67
9.3 Danksagung	68
9.4 Ehrenwörtliche Erklärung.....	69

Abkürzungsverzeichnis

ACE *Angiotensin Converting Enzyme*

ACS *Akutes kardiales Syndrom*

AHF *Akute Herzinsuffizienz*

AIC *Akaike-Information-Criterion*

AKI *Akute Nierenschädigung*

AS *Aortenklappenstenose*

AT1 *Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1*

BMI *Body-Mass-Index*

BNP *Brain Natriuretic Peptide*

CKD *Chronische Nierenerkrankung*

CKD-EPI *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CRP *C-reaktives Protein*

CRS *Kardiorenales Syndroms*

GFR *Glomeruläre Filtrationsrate*

HFrEF *Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction*

HI *Herzinsuffizienz*

INR *International Normalized Ratio*

LDL *Low-Density-Lipoprotein*

LVAD *Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem*

LVEF *Linksventrikuläre Ejektionsfraktion*

MD *Myokarditis*

MELD *Model for End Stage Liver Disease*

MELD-Na *Model for End Stage Liver Disease mit Serumnatrium*

MELD-XI *Model for End Stage Liver Disease ohne INR*

NOAKs *Neue orale Antikoagulanzen*

NT-pro-BNP *N-terminales pro-BNP*

oAK *Orale Antikoagulation*

PCI *Perkutane Koronarintervention*

ROC *Receiver Operating Characteristic*

SD *Standardabweichung*

STEMI *ST-Streckenhebungsinfarkt*

TAPSE *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*

TAVI *Transkatheter-Aortenklappen-Implantation*

TIPS *Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt*

Trppg *Tricuspid regurgitation peak pressure*

UNOS *United Network for Organ Sharing*

VIF *Variance inflation factor*

1 Einleitung

Herz-Kreislauferkrankungen waren 2021 mit 33,3% die häufigste Todesursache in Deutschland (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023). Obwohl die Diagnose- und Therapiemöglichkeiten fortgeschritten sind, bleibt die Hospitalisierungsrate hoch (Deutsche Herzstiftung e.V. 2022). Daher ist es von entscheidender Bedeutung, innovative und effektive Methoden zur Bewertung von klinischen Ergebnissen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zu entwickeln. Eine vielversprechende Strategie ist die Verwendung des Model-for-End-Stage-Liver-Disease (MELD)-Scoring Systems zur Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion, da eine Beeinträchtigung dieser Organe häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. In dieser Arbeit wird eine klinische Outcomeanalyse von Patienten mit vier verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt, bei der der MELD-Score als Indikator für die Leber- und Nierenfunktion verwendet wird. Durch die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem MELD-Scoring-System und dem klinischen Verlauf von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen können wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, die dazu beitragen können, die Behandlung und das Outcome von Patienten zu verbessern und damit ihre Lebensqualität zu erhöhen.

1.1 Das MELD-Scoring-System

Der MELD-Score wurde erstmals entwickelt, um das mediane Überleben von Patienten mit elektivem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPS) bei Pfortaderhochdruck vorherzusagen. Malinchoc et al. (2000) konnten zeigen, dass ein Anstieg der Blutwerte Serumkreatinin, Bilirubin und INR signifikant mit einem erhöhten Risiko, innerhalb von 3 Monaten zu versterben, einhergeht. Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatin-Stoffwechsels in der Muskulatur und gilt als Parameter der Nierenfunktion, da es nur über diese ausgeschieden wird. Durch den Abbau von Hämoglobin entsteht Bilirubin, das unter anderem in der Leber verstoffwechselt wird, bevor es über Stuhl und Urin ausgeschieden wird. Die International Normalized Ratio (INR) ist eine internationale Standardisierung des Quick-Wertes und spiegelt so die Funktion der extrinsischen sekundären Hämostase wider. Die dafür notwendigen Gerinnungsfaktoren werden in der Leber synthetisiert. Somit gibt der MELD-Score eine Übersicht über die Nieren- und Leberfunktion. Er wird u.a. für die Vorhersage des Kurzzeitüberlebens (Botta et al. 2003, Wiesner et al. 2003) und des Überlebens nach operativen Eingriffen (Costa et al. 2009, Cho et al. 2011) bei Patienten mit Leberzirrhose verwendet. Die Laborwerte, die in die Berechnung des MELD-Scores einfließen, sind leicht verfügbar, reproduzierbar und objektiv. Im Februar 2002 führten das United Network for Organ Sharing (UNOS) in den USA

(Freeman et al. 2004) und im Dezember 2006 Eurotransplant unter anderem in Deutschland eine MELD-basierte Zuweisung von Spenderlebern ein (Jung et al. 2008).

2007 beschrieben Heuman et al., dass der MELD-Score bei Patienten mit oraler Antikoagulation (oAK) aufgrund des therapeutisch erhöhten INRs um bis zu 12 Punkte überschätzt werden könne. Dadurch hätten diese Patienten im Organvergabesystem deutliche Vorteile. Sie entwickelten den MELD-XI für die Vorhersage der Mortalität vor Lebertransplantation ohne den INR. Diese modifizierte Formel führte laut Heuman et al (2007) zu einer vergleichbaren Vorhersagegenauigkeit der Mortalität vor der Transplantation wie der MELD-Score.

Ruf et al. (2005) zeigten in ihrer Studie, dass Hyponatriämie (hier $<130\text{mmol/l}$) ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose auf der Warteliste für Spenderlebern ist. In ihren Analysen führte der Einschluss von Serumnatrium in die Vorhersage der Sterblichkeit zusätzlich zum MELD-Score zu einer signifikant besseren Genauigkeit. Auf Basis dieser Annahme entwickelten Biggins et al. (2006) den MELD-Na-Score, der von Kim et al. (2008) angepasst wurde.

1.2 Kardiohepatische Interaktionen

Eine Leberfunktionsstörung kann verschiedene Ursachen haben, darunter auch eine Herzinsuffizienz. Pathophysiologisch liegt der kardialen Hepatopathie das Zusammenspiel mehrerer Mechanismen zugrunde. Eine Erhöhung der Vorlast oder des zentralvenösen Drucks aufgrund einer rechtsventrikulären Dysfunktion kann zu einer direkten Leberschädigung führen, da der retrograde Druck auf die Venen und Kapillaren in der Leber steigt. Der erhöhte Druck wird vom rechten Ventrikel und Vorhof auf die Lebervenen und -sinusoide übertragen. Dies führt zu einem intrahepatischen Ödem, einer verminderten Perfusion und Sauerstoffdiffusion, zu hämorrhagischen Verletzungen und Veränderungen der Hepatozytenarchitektur und Atrophie mit damit verbundenen Kollagenablagerungen und Fibrose in den Lebervenen und -sinusoiden. Ein weiterer Mechanismus, der zu einer Leberschädigung führen kann, insbesondere wenn eine linksventrikuläre Dysfunktion besteht, ist die beeinträchtigte Perfusion und Gewebhypoxie aufgrund der verminderten Herzleistung. Die unzureichende Endorganperfusion kann zu einer hypoxischen Hepatopathie mit einer akuten hepatozellulären Nekrose führen. Die Folge der durch diese Mechanismen entstandenen Leberschädigung ist eine Abnahme der Syntheseleistung, die mit einer verminderten Produktion von Gerinnungsfaktoren und einer reduzierten Ver-

stoffwechsellung von Bilirubin einhergeht. Dabei ist zwischen akuter und chronischer Schädigung zu differenzieren. Wenn bei einem akuten kardialen Leberversagen durch z.B. einen kardiogenen Schock, eine schwere Sepsis oder ein Linksherz-Kreislaufversagen der viszerale Blutfluss kritisch reduziert ist oder sich eine schwere Hypoxämie entwickelt, kann dies in einem hypoxischen Leberschaden resultieren (auch hypoxische Hepatitis, ischämische Hepatitis oder Schockleber genannt). Bei einer chronischen Herzinsuffizienz (HI) können die Hepatozyten die chronische Stauung durch den beeinträchtigten Blutfluss zunächst durch eine erhöhte Sauerstoffextraktion kompensieren. Durch eine unzureichende Leberperfusion bei fortgeschrittener Erkrankung ist dieser Kompensationsmechanismus jedoch erschöpft, was zu hepatozellulärer Hypoxie und Nekrose führt. Somit ist neben der Hypoperfusion oft auch das Vorhandensein einer Leberstauung für die Entwicklung einer chronischen kardiogenen Leberschädigung ursächlich. (Naschitz et al. 2000, Shih et al. 2006, Birrer et al. 2007, Yang et al. 2012, Hammami et al. 2017, G. Herold 2019, Xanthopoulos et al. 2019, Danielsen et al. 2022, Kaur und Premkumar 2022). Nach einer Herztransplantation ist in der Regel eine Verbesserung der hepatobiliären Serummarker zu beobachten (Dichtl et al. 2005, Chokshi et al. 2012).

Umgekehrt führt das Vorhandensein einer portalen Hypertonie selbst zu einer Kardiomyopathie aufgrund des Umbaus des Herzens zur Bewältigung der zirrrosebedingten systemischen Gefäßerweiterung. Die zirrrotische Kardiomyopathie ist definiert als das Vorhandensein einer systolischen und diastolischen Dysfunktion in Kombination mit kardiophysiologicalen Anomalien. (Milani et al. 2007, Kaur und Premkumar 2022)

In Tierversuchen wurde außerdem gezeigt, dass ein verminderter intrahepatischer Blutfluss, verursacht durch eine alpha-adrenerge-vermittelte portale Vasokonstriktion, zu einer Anhäufung von intrahepatischem Adenosin führt. Adenosin wird von den Hepatozyten produziert und verlässt die Leber über das lymphatische und venöse System. Dadurch werden die renalen Efferenzen und die renale Vasokonstriktion stimuliert, was die Wasserretention fördert. Dieser Mechanismus wird als hepatorener Reflex bezeichnet (Verbrugge et al. 2013). Die zirrrotische Kardiomyopathie gilt als unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten anderer Erkrankungen wie dem hepatorenenalen Syndrom (Ruiz-Del-Arbol et al. 2005).

1.3 Kardiorenale Interaktionen

Erkrankungen des Herzens und der Niere sind weit verbreitet und treten häufig gemeinsam auf. Nierenfunktionsstörungen komplizieren Krankenhausaufenthalte aufgrund von HI in 32% bis

49% der Fälle. Außerdem ist eine Nierenfunktionsstörung einer der stärksten Prädiktoren für schlechte klinische Ergebnisse in dieser Bevölkerungsgruppe. (Damman et al. 2014a, 2014b) Es finden zahlreiche Interaktionen zwischen Herz und Niere statt, die zu einer Dysfunktion oder Funktionsverschlechterung des jeweils anderen führen können. Ronco et al. (2008, 2010) definierten fünf Typen des Kardioresalen Syndroms (CRS) die in Tabelle 1 dargestellt sind. Sie unterscheiden sich pathophysiologisch in der primären Organdysfunktion und dem Zeitrahmen. Die Folgen des primären Ereignisses werden hämodynamisch, humoral, hormonell und immunmodulatorisch vermittelt. Ähnlich wie bei den kardiohepatischen Interaktionen ist zwischen akuten und chronischen Schädigungen zu unterscheiden (siehe Tabelle 1), denen mehrere pathophysiologische Mechanismen zu Grunde liegen. Zum einen können venöse Stauungen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen, da die erhöhten zentralen und renalen Venendrucke die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) reduzieren können. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion kann wiederum zu einer Volumenüberlastung führen, was zu einer weiteren Erhöhung der zentralen und renalen Venendrucke führt. Zum anderen kann ein vermindertes Herzzeitvolumen und eine daraus resultierende verminderte Organdurchblutung durch z.B. einen kardiogenen Schock oder eine akute HI ebenfalls zu einer Verringerung der GFR führen. (Damman et al. 2007, Verma et al. 2022)

Ein weit verbreiteter, günstiger und objektiver Laborparameter zur Darstellung der Nierenfunktion ist das Serumkreatinin.

Tabelle 1 Übersicht über die Kardiorenenalen Syndrome (nach Ronco et al. 2010)

Syndrom	Definition	Primäres Ereignis	Folge
akutes Kardi-renales Syndrom (CRS 1)	akute Verschlechterung der Herzfunktion, die zu einer Nierenschädigung und/oder -dysfunktion führt	Akutes kardiales Syndrom (ACS), akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock	akute Nierenschädigung (AKI)
chronisches Kardi-renales Syndrom (CRS 2)	chronische Abweichungen der Herzfunktion, die zu einer Nierenschädigung oder -dysfunktion führen	Chronische Herzerkrankungen (Linksventrikuläres Remodelling und -Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, chronische Anomalien der Herzfunktion, Kardiomyopathie)	chronische Nierenerkrankung (CKD)
akutes Reno-kardiales Syndrom (CRS 3)	Akute Verschlechterung der Nierenfunktion, die zu einer Herzschädigung und/oder -funktionsstörung führt	AKI	Akute Herzinsuffizienz (AHF), ACS, Arrhythmien, Schock
chronisches Reno-kardiales Syndrom (CRS 4)	Chronische Nierenerkrankung, die zu einer Herzschädigung, -erkrankung und/oder -funktionsstörung führt	CKD	Chronische Herzerkrankungen (Linksventrikuläres -Remodelling und -Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, chronische Anomalien der Herzfunktion), AHF, ACS
sekundäres Kardi-renales Syndrom (CRS 5)	Systemische Erkrankungen, die zu einer gleichzeitigen Schädigung und/oder Funktionsstörung von Herz und Niere führen	Systemische Erkrankungen (Sepsis, Amyloidose, etc.)	AHF, ACS, AKI, chronische Herzerkrankung, CKD

1.4 Das MELD-Scoring-System zur Vorhersage bei Herzerkrankungen

Aufgrund der vielfältigen Interaktionen zwischen Herz, Leber und Niere wurde in zahlreichen Studien untersucht, ob das MELD-Scoring-System auch zur Vorhersage bei Herzerkrankungen herangezogen werden kann.

Der erhöhte MELD-Score ist ein signifikanter Prädiktor für eine hepatische Dekompensation und Tod nach kardiochirurgischen Eingriffen (Suman et al. 2004). Bei Patienten vor einer Herztransplantation ist ein erhöhter MELD-Score mit einer schlechteren postoperativen Mortalität und Morbidität assoziiert (Chokshi et al. 2012). Auch nach Implantation eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD) weisen Patienten mit einer HI im Endstadium und einer präoperativen Leberfunktionsstörung, definiert durch einen erhöhten MELD-XI, eine erhöhte Mortalität und Morbidität auf (Critsinelis et al. 2018). Außerdem ist das intraoperative Blutungsrisiko bei einer LVAD-Implantation umso höher, je höher auch der MELD-Score ist (Matthews et al. 2010). Eine retrospektive Studie am Universitätsklinikum in Jena zeigte, dass sich der MELD-XI auch für das Risikoassessment auf der Intensivstation eignet, um die Krankenhaus- und Langzeitsterblichkeit bei kritisch kranken Patienten vorherzusagen. In diese Studie wurden Patienten mit Myokardinfarkt, Sepsis, Herzrhythmusstörungen und HI eingeschlossen. (Wernly et al. 2017, 2018)

Eine Herztransplantation kann in vielen Fällen eine Verbesserung der kardialen Hepatopathie bewirken, da sie die zugrunde liegende Ursache der Herzerkrankung im Endstadium löst. Nach einer erfolgreichen Transplantation normalisiert sich in der Regel die Herzfunktion, und somit auch die Durchblutung und der Druck im Kreislaufsystem. Dadurch wird die Leber wieder regulär durchblutet und kann ihre Funktion wieder aufnehmen. (Dichtl et al. 2005) Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich durch eine Unterstützung des Herzens mittels LVAD bei Patienten mit fortgeschrittener HI neben den cholestatischen Parametern (Bilirubin, γ -Glutamyltransferasen und alkalische Phosphatase) auch der MELD-XI 30 Tage postoperativ verbessert. Eine Umkehrung der kardialen Hepatopathie und damit eine Verbesserung der Leberfunktion scheint demnach möglich. (Yang et al. 2012, Demirozu et al. 2014, Deo et al. 2014)

Bei Patienten mit kardialen Erkrankungen können erhöhte Werte im MELD-Scoring-System demzufolge auf eine Funktionsstörung mehrerer Organe aufgrund der Auswirkungen einer eingeschränkten Herzfunktion auf das kardiovaskuläre System hinweisen. Diese Dysfunktion spielt eine wichtige Rolle für das langfristige Überleben der Patienten, weshalb das MELD-Scoring-System zur Vorhersage des Outcomes verwendet werden kann. Im Folgenden sollen die vier kardiologischen Erkrankungen näher beleuchtet werden, die Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit waren.

1.4.1 Herzinsuffizienz

Die HI ist ein heterogenes Syndrom unterschiedlicher Ätiologie, das zu einer reduzierten kardialen Auswurfleistung und/ oder erhöhten Füllungsdrücken in Ruhe oder bei Belastung führt. In Deutschland ist sie die Hauptursache für Hospitalisierung bei Erwachsenen und die 3. häufigste Todesursache. (G. Herold 2019, Seferović et al. 2021) Außerdem ist die HI durch eine gravierende Einschränkung der Lebensqualität, sowie Belastung des Gesundheitssystems gekennzeichnet (Savarese et al. 2022).

Liegt eine HI vor, ist ihr Schweregrad mit dem Vorliegen und der Schwere einer Leberdysfunktion assoziiert. Eine chronische HI ist dabei vor allem durch einen Anstieg der cholestatischen Enzyme – u.a. das Gesamt-Bilirubin – gekennzeichnet, während bei einer akuten HI v.a. die Transaminasen ansteigen (Poelzl et al. 2012). Das Gesamt-Bilirubin ist besonders bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF) erhöht. Außerdem dient es als ein Prädiktor für die Gesamtmortalität bei Patienten mit chronischer HI (Allen et al. 2009). Die häufigste Komorbidität von Patienten mit HI ist die CKD. Bei einer akuten (53%) liegt diese etwas häufiger vor als bei einer chronischen HI (42%). Patienten mit einem Anstieg des Serumkreatinins als Marker für eine Niereninsuffizienz zusätzlich zu ihrer HI haben eine signifikant höhere Mortalität als Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion (Damman et al. 2014b).

Durch die Abnahme des Herzzeitvolumens kommt es zu einer Freisetzung von Vasopressin, wodurch im Verlauf auch eine Hyponatriämie (<135 mmol/L) resultieren kann. Diese ist mit einer erhöhten Sterblichkeit bei HI-Patienten assoziiert (Romanovsky et al. 2011).

Das MELD-Scoring-System spiegelt mit seinen alternativen Einschlussvariablen sowohl eine mögliche Leber- und Nierendysfunktion als auch den Einfluss des Natriums wider. Inwiefern dies zur Vorhersage des klinischen Outcomes bei Patienten mit HI genutzt werden kann, wurde in mehreren Studien analysiert. Kim et al. (2013) untersuchten retrospektiv anhand von 260 Patienten, die an das Columbia University Medical Center zur Herztransplantationsevaluation überwiesen wurden, ob sich die verschiedenen MELD-Scores zur Vorhersage des Überlebens eignen. Die Patienten wiesen eine fortgeschrittene, klinisch stabile Herzinsuffizienz auf. In der Studie wurde gezeigt, dass höhere MELD-, MELD-XI- und MELD-Na-Scores (>12) mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich des 1- und 3-Jahres-Überlebens einhergehen. Auch klinische Ereignisse wie LVAD-Implantation oder Herztransplantation traten bei diesen Patienten signifikant häufiger auf. Außerdem hatten Patienten, die mit einer oAK therapiert wurden, ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten, die keine Therapie erhielten. Laut der Autoren sind der MELD und der MELD-Na die besten Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität für Patienten

ohne oAK. Der MELD-XI eignet sich am besten zur Vorhersage bei Patienten mit oAK, während kein signifikanter Überlebensunterschied bei hohem MELD oder MELD-Na in dieser Patientengruppe zu beobachten war.

Abe et al. (2014) analysierten den Nutzen des MELD-XI-Scores für die Vorhersage kardialer und nicht-kardialer Todesfälle bei allgemeinen HI-Patienten. 562 Patienten wurden für die Therapie einer dekompensierten HI hospitalisiert und hatten einen medianen MELD-XI von 10. Patienten mit einem hohen MELD-XI (≥ 10) wiesen in 471 Tagen eine höhere Mortalität auf als Patienten mit einem niedrigen Score. Bei diesen Patienten war der MELD-XI ein unabhängiger Prädiktor für den Herztod und die Gesamtmortalität.

Okano et al. (2020) untersuchten in ihrer multizentrischen Studie insgesamt 676 ältere Patienten ≥ 65 Jahre mit dekompensierter HI. Davon hatten Patienten mit einem hohen MELD-XI (≥ 11) im Verlauf eines Jahres signifikant mehr kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich kardiovaskulärem Tod und erneuter Krankenhauseinweisung wegen Verschlechterung der HI, als Patienten mit einem niedrigen Score. Außerdem konnten sie zeigen, dass ein hoher Score ein unabhängiger Prädiktor dieser Ereignisse bei älteren Patienten (≥ 65) mit HI ist.

In prospektiven Studien wurde der Nutzen des MELD-Scoring-Systems zur Vorhersage bei Herzinsuffizienz ebenfalls untersucht. Eine wichtige Erkenntnis war, dass Veränderungen der Leberfunktionen, die mithilfe des MELD-XI während des Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer akuten Dekompensation erfasst wurden, eng mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und der systemischen Stauung korrelieren. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das MELD-Scoring-System ein nützliches Instrument zur Vorhersage des Verlaufs von Herzinsuffizienz ist und dass eine Überwachung der Leberfunktionen im Verlauf der Erkrankung hilfreich sein kann. (Mizobuchi et al. 2022)

Zusammenfassend kann das MELD-Scoring-System also zur Risikostratifizierung bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz unter Beachtung der Endorganfunktion herangezogen werden. Bisher erfolgten Studien bei Patienten mit einer HI im Endstadium oder einer Dekompensation, nicht jedoch bei ambulanten Patienten mit einer HI jeglicher Stadien.

1.4.2 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist mit einer Prävalenz von $\geq 3\%$ bei Patienten >65 Jahren in Europa und Nordamerika das häufigste Klappenvitium. Die Ursache ist zum Großteil die De-

generation, die zu einer Kalzifizierung der Aortenklappe führt. Bei Abnahme der Klappenöffnungsfläche auf $<1.5\text{cm}^2$ kommt es zu hämodynamischen Auswirkungen mit zunächst einer Druckbelastung des linken Ventrikels. Im Verlauf führt diese zu einer diastolischen Dysfunktion mit Lungenstauung und Rechtsherzbelastung. Bei Indikation zum Klappenersatz kann neben dem chirurgischen Ersatz auch eine Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) gewählt werden. (G. Herold 2019)

Das Vorliegen von Komorbiditäten ist ein signifikanter Einflussfaktor auf das perioperative Risiko. So ist eine eingeschränkte Nierenfunktion vor TAVI mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert (Yamamoto et al. 2013). Auch eine eingeschränkte Leberfunktion hat einen negativen Einfluss auf sowohl das Kurzzeit- als auch das 2-Jahres Überleben nach TAVI (Takagi et al. 2019, Jiang et al. 2022). Das MELD-Scoring-System vereint das Assessment der Leber- und der Nierenfunktion. Analysen von Arai et al. (2017) ergaben, dass ein erhöhter MELD-XI-Score (>10) bei Patienten nach TAVI mit erhöhter 30-Tages- und 6-Monats-Mortalität einherging. Sie konnten zeigen, dass der MELD-XI-Score ein unabhängiger Prädiktor der 6-Monats-Mortalität war. Yao et al. (2022) untersuchten in ihrer Studie 439 Patienten mit fortgeschrittener AS, die eine TAVI erhielten. Patienten, die vor dem Eingriff bereits einen erhöhten MELD-XI ($>10,71$) aufwiesen, hatten im Vergleich zu Patienten mit niedrigem MELD-XI eine signifikant erhöhte 2-Jahres-Mortalität. Hatten Patienten bei Studienbeginn einen niedrigen MELD-XI und verschlechterten sich zu hohen MELD-XI-Werten nach TAVI, so erhöhte sich auch ihre 30-Tages-Mortalität, nicht aber die 2-Jahres-Mortalität. Verbesserte sich der MELD-XI bei Patienten mit hohem Score vor dem Eingriff nach TAVI, so hatten diese ein signifikant geringeres Risiko für die 2-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Patienten, die auch nach TAVI einen hohen MELD-XI aufwiesen.

Bei der Auswahl des geeigneten Klappenersatzverfahrens bei fortgeschrittener AS ist es sinnvoll das MELD-Scoring-System einzubeziehen. Patienten mit Leberzirrhose und einem MELD <12 hatten nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz eine höhere Überlebenschance als Patienten nach einer TAVI. Bei Patienten mit einem MELD ≥ 12 hatte kein Ersatzverfahren einen Überlebensvorteil und diese waren sogar der medikamentösen Therapie nicht überlegen. (Peeraphatdit et al. 2020)

1.4.3 Myokarditis

Die Myokarditis (MD) ist eine entzündliche Herzmuskelerkrankung, die zum Großteil viral (ca. 50% der Fälle) aber auch bakteriell sowie nichtinfektiös bedingt sein kann. Der klinische Verlauf reicht von einem asymptomatischen bis hin zum tödlichen Verlauf und kann unter anderem zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz oder einer dilatativen Kardiomyopathie führen. Der diagnostische Goldstandard ist die Myokardbiopsie, in der bei einer akuten MD typischerweise ein Infiltrat, eine Myozytolyse und ein Ödem sichtbar sind. (G. Herold 2019)

Bisher wurde der direkte Zusammenhang zwischen einer akuten Myokarditis und dem MELD-Scoring-System nicht untersucht. In schweren Fällen kann eine Myokarditis zur Ausbildung einer akuten Herzinsuffizienz führen. Diese ist durch eine Stauung und Hypoperfusion charakterisiert, was zu einer Organdysfunktion führen und das Sterberisiko erhöhen kann (Liao et al. 2021). Eine akute Herzinsuffizienz hat ein schlechteres Outcome, wenn eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion (Tang und Mullens 2010) und/ oder der Leberfunktion (Samsky et al. 2016) vorliegen. Bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz war ein Anstieg des MELD-XI-Scores während des Krankenhausaufenthalts mit einem erhöhten Sterberisiko nach einem Jahr verbunden. Diese Patienten hatten eine signifikant höhere 1-Jahres-Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten ohne Anstieg des MELD-XI-Scores (Biegus et al. 2016). Auch der MELD-, der MELD-Na und der MELD-Score mit Albumin eignen sich, um sowohl den Tod jeglicher Ursache als auch den kardiovaskulären Tod bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz vorherzusagen (Liao et al. 2021).

1.4.4 ST-Streckenhebungsinfarkt

Der ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) wird unter anderem zum akuten Koronarsyndrom gezählt und ist durch einen Anstieg von Troponin und eine persistierende ST-Hebung im EKG für mehr als 20 Minuten definiert. In Deutschland werden ca. 120 Fälle pro 100.000 Patienten pro Jahr registriert. Die häufigste Ursache ist ein thrombotischer Verschluss einer Koronararterie auf dem Boden einer Arteriosklerose mit daraus resultierender Myokardischämie. Die Therapie der Wahl ist die Reperfusionstherapie mittels perkutaner Koronarintervention (PCI). (G. Herold 2019)

Eine Nierenfunktionsstörung ist einer der Hauptrisikofaktoren für ein ungünstiges Outcome bei Patienten mit ACS (Shlipak et al. 2002, Wright et al. 2002, Loncar et al. 2015). Patienten mit

STEMI haben eine bis zu 7-fach erhöhte 1-Jahres-Mortalität, wenn sie zudem eine Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance <30 mL/min aufweisen (Sabroe et al. 2014). Bei Patienten mit STEMI wurden außerdem erhöhte Bilirubin-Werte gemessen, die mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert waren. Als ursächlich für diese Erhöhung gilt die reduzierte Perfusion der Leber aufgrund einer reduzierten Auswurfleistung des Herzens nach STEMI (Huseynov et al. 2016). Außerdem können ein erhöhter Venendruck und venöse Stauung die Nieren- und/oder Leberfunktion weiter beeinträchtigen, was zu einem höheren MELD-XI-Score führt (Çelik et al. 2021, Çınar et al. 2022).

Kiris et al. (2018) nutzten den MELD-Score als Kombination des Assessments der Leber- und Nierenfunktion in ihrer Studie. Sie untersuchten 846 Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms eine PCI erhielten. Der MELD-Score war bei verstorbenen Patienten signifikant höher als bei überlebenden. Sowohl der MELD-Score als auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion waren außerdem unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität.

He et al. (2021) untersuchten in ihrer Studie 1029 ältere Patienten mit STEMI, die einer PCI unterzogen wurden. Wiesen diese einen MELD-XI >13 auf, so hatten sie eine signifikant erhöhte Krankenhaussterblichkeit und 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Score. Außerdem war der MELD-XI ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität.

Bisherige Studien konnten demnach zeigen, dass der MELD bzw. der MELD-XI nützliche Prädiktoren des Gesamtüberlebens nach STEMI sind. Jedoch wurde noch kein Zusammenhang des MELD-Na-Scores und dem Überleben von Patienten mit STEMI untersucht oder die unterschiedlichen Scores in ihrer prädiktiven Power bei diesen Patienten verglichen.

2 Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, anhand retrospektiver Daten von Patienten mit Herzinsuffizienz, Aortenklappenstenose, Myokarditis und STEMI das MELD-Scoring-System als Assessment-Tool des klinischen Outcomes zu beurteilen.

Die zentralen Fragestellungen dieser Arbeit sind:

1. Haben die untersuchten Patienten mit einer der vier vorgestellten kardiologischen Erkrankungen und einem hohen Punktwert im MELD-Scoring-System eine höhere Mortalität als Patienten mit einem niedrigen Score?
2. Ist die Vorhersagegenauigkeit der Mortalität dieser Patienten signifikant besser, wenn einer der MELD-Scores in die Prognose einbezogen wird?
3. Welcher der drei Scores eignet sich am besten zur Vorhersage der Mortalität?
4. Welchen Einfluss haben die MELD-Scores und weitere eingeschlossene Variablen auf die Überlebenszeit?

3 Methodik

3.1 Patienten und Datenerhebung

Für diese retrospektive, monozentrische Studie wurden Patientendaten aus klinischen Registern der Abteilung für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Jena herangezogen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen eine der vier folgenden Erkrankungen auf: Herzinsuffizienz, Aortenklappenstenose, akute Myokarditis oder STEMI. Eine deskriptive Übersicht über die retrospektiv erhobenen Daten und deren Herkunft ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2 Herkunft der Daten

	Herzinsuffizienz	Aortenklappenstenose	Myokarditis	STEMI
Herkunft der Daten	Herzinsuffizienz-Register	TAVI-Register	Biopsiebefunde	STEMI-Register
Zeitraum	04/16 – 11/19	08/16 – 04/19	12/04 – 12/19	01/18 - 04/19
Verfolgung bis	11/20	01/21	03/21	03/21
Patientenanzahl	604	300	34	200
Eingeschlossen	597	297	33	194

Das Herzinsuffizienzregister führt Patienten, die sich in der Ambulanz für Herzinsuffizienz am Universitätsklinikum in Jena seit 04/2016 vorstellten. Das TAVI-Register der Klinik für Inneren Medizin I, enthält Informationen zu Patienten, denen seit 08/2016 am Universitätsklinikum in Jena eine TAVI implantiert wurde. Der Abteilung für Kardiologie liegen die Myokard-Biopsieergebnisse des Universitätsklinikums Jena seit 2004 in elektronischer Form vor. Sobald sich der Verdacht der akuten Myokarditis mit einer Biopsie bestätigen ließ, wurden die Patienten eingeschlossen. Das STEMI-Register führt Patienten, die seit 01/2018 mit einem akuten STEMI am Universitätsklinikum vorstellig wurden.

Es wurden Arztbriefe, Echokardiografiebefunde, Anästhesieprotokolle und Sterbeurkunden gesichtet. Dafür wurde das am Universitätsklinikum Jena genutzte Datenmanagementprogramm SAP verwendet. In die Analyse wurden folgende Variablen eingeschlossen:

- Alter, Geschlecht
- Systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Body-Mass-Index (BMI)
- Laborwerte: Serumkreatinin, INR, Bilirubin und Natrium als Bestandteile der MELD-Scores; außerdem Hämoglobin, Albumin, Troponin, Brain Natriuretic Peptide (BNP)

bzw. N-terminales pro-BNP (NT-pro-BNP), Low-Density-Lipoprotein (LDL), C-reaktives Protein (CRP) und die (GFR), berechnet nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-Formel (Levey et al. 2009). Die Laborwerte, die zum Zeitpunkt des ersten Kontakts mit der entsprechenden Diagnose erhoben wurden, wurden in die Datenbank aufgenommen.

- Einnahme folgender Medikamente: Phenprocoumon/ neue orale Antikoagulanzen (NOAKs), Diuretika, Digitalis, Betablocker, Aldosteronrezeptorantagonisten und Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer/ Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-(AT1)-Blocker
- Das Vorliegen folgender Vorerkrankungen: Hypertonie, Vorhofflimmern und Diabetes
- Erhobene Werte durch eine transthorakale Echokardiografie: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Teichgräber, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), Tricuspid regurgitation peak pressure gradient (Trppg)

Bei der Auswahl der Variablen wurde sich an bereits durchgeführten Studien orientiert (Kim et al. 2013, Abe et al. 2014, Arai et al. 2017, Okano et al. 2020).

Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Tod jeglicher Ursache innerhalb des Beobachtungszeitraum. Die Informationen zum Versterben und Todeszeitpunkt wurden beim jeweiligen Allgemeinmediziner telefonisch erfragt. War dies nicht möglich, oder war der Patient länger als einen Monat nicht in der Praxis vorstellig, wurde dieser telefonisch kontaktiert.

Da Ziel der Studie war, das 1-Jahres- bzw. 3-Jahres-Überleben zu untersuchen, wurden Patienten ausgeschlossen, die nicht mindestens für ein Jahr weiterverfolgt werden konnten. Außerdem wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen die für die MELD-Scores erforderlichen Laborwerte (Serumkreatinin, INR, Bilirubin, Natrium) oder eine Antikoagulation mit Phenprocoumon oder NOAKs nicht bekannt waren.

Es wurden die Daten von 1138 Patienten mit einem der vier Krankheitsbilder als Leitdiagnose aufgenommen. 17 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie nicht alle Einschlusskriterien erfüllten. Insgesamt konnten 1121 Patienten in die Analysen eingeschlossen werden, davon 597 mit Herzinsuffizienz, 297 mit Aortenstenose, 33 mit Myokarditis und 194 mit STEMI. Eine Übersicht über die Patientenselektion gibt Abbildung 1.

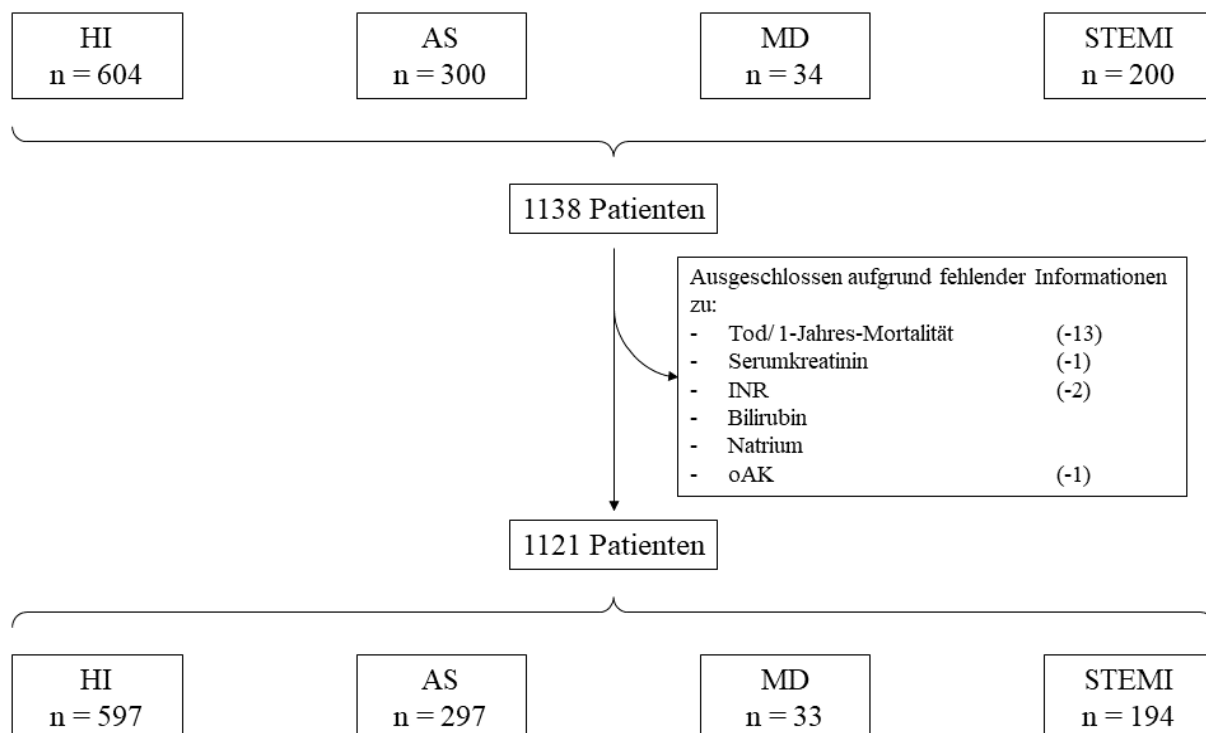


Abbildung 1 Patientenselektion

Die Stellungnahme der Ethikkommission zur Einsicht in die Patientendaten vom 13.01.2020 ergab keine ethischen oder berufsrechtlichen Bedenken (Reg.-Nr.: 2020-1634-Daten).

3.2 Berechnung der MELD-Scores

Der MELD-Score wurde anhand der folgenden Formel berechnet (Kamath et al. 2001):

$$MELD = 10 \left[0,957 * \ln \left(\text{Kreatinin in } \frac{mg}{dl} \right) + 0,378 * \ln \left(\text{Bilirubin in } \frac{mg}{dl} \right) + 1,120 * \ln(INR) + 0,643 \right]$$

Die zur Berechnung aufgestellten Regeln legen fest, dass Laborwerte, die niedriger als 1,0 sind, auf 1,0 gesetzt werden. Außerdem ist der maximale Serumkreatininwert auf 4,0mg/dl begrenzt und bei Dialysepatienten auf 4,0mg/dl festgesetzt. Dadurch kann der errechnete MELD-Score Werte zwischen 6.0 und 40.0 einnehmen, wobei immer auf die nächste ganze Zahl gerundet wird. (Bundesärztekammer 2019)

Für die Berechnung der MELD-XI wurde folgende Formel verwendet (Heuman et al. 2007):

$$MELD - XI = 5.11 * \ln \left(\text{Bilirubin in } \frac{mg}{dl} \right) + 11.76 * \ln \left(\text{Kreatinin in } \frac{mg}{dl} \right) + 9.44$$

Auch hier gelten die bereits für den MELD-Score aufgestellten Regeln. Dadurch ergeben sich für den MELD-Na Werte zwischen 9.0 und 40.0.

Es wurde die von Kim et al. (2008) entwickelte Formel zur Berechnung des MELD-Na-Scores verwendet:

$$MELDNa = MELD - Na \left(\text{in } \frac{mmol}{l} \right) - [0,025 * MELD * (140 - Na)] + 140$$

Zusätzlich zu den Regeln des MELD-Scores gilt, dass das Serumnatrium Werte zwischen 125-140 mmol/l annehmen darf. So ergeben sich MELD-Na-Werte zwischen 6.0 und 40.0.

3.3 Statistische Analysen

Alle Daten wurden anonymisiert in einer Excel-Tabelle gespeichert. Dafür wurde Microsoft 365, Version 2021 verwendet. Nur an dem Projekt beteiligte Personen hatten Zugriff auf die passwortgeschützten Daten, die auf den Servern des Universitätsklinikums Jena gespeichert sind. Die Datenaufbereitung, statistischen Analysen und Grafikerstellung erfolgten mit der Software R (R Core Team 2021), Version 2021.09.2+382.

3.3.1 Deskriptive Analysen

Zunächst wurden deskriptive Analysen der aufgenommenen Daten durchgeführt. Dabei wurden für kategoriale Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten (in %) angegeben. Für numerische Merkmale wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) berechnet.

3.3.2 Univariate Analysen

Im Anschluss wurden univariate Analysen von den Variablen durchgeführt, die für mehr als 50% der Patienten bekannt waren. Dabei wurde für jedes Krankheitsbild die Verteilung aller Variablen zwischen lebenden und den im gesamten Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten verglichen. Um die jeweiligen Verteilungen auf Signifikanzunterschiede zu überprüfen, wurde für nominale Variablen ein exakter Fisher Test durchgeführt. Da in einigen Gruppen die beobachtete Häufigkeit <5 war, wurde dieser Test für alle Vergleiche mit nominalen Daten herangezogen, um Vergleichbarkeit der Testergebnisse sicherzustellen. Die MELD-Scores als ordinale Daten wiesen keine Normalverteilung auf, weshalb hier für den Signifikanzvergleich

ein Mann-Whitney-U Test angewandt wurde. Bei metrischen Daten wurde eine optische Testung auf Normalverteilung mittels Histogramms durchgeführt. Sobald bei einer Krankheit eine Variable keine Normalverteilung aufwies, wurde für alle Krankheiten der gleiche Test verwendet, um eine Vergleichbarkeit der Signifikanzergebnisse sicherzustellen. Nicht normalverteilte metrische Daten wurden ebenfalls mittels Mann-Whitney-U Test verglichen. Normalverteilte metrische Daten wurden zunächst anhand eines Levene-Tests auf Varianzhomogenität geprüft. Da je Variable mindestens bei einer Krankheit ungleiche Varianzen auftraten, wurde zur besseren Vergleichbarkeit ein Welch-Test durchgeführt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3.3.3 Statistische Modellierungen

Binomiale logistische Regression

Die binomiale logistische Regression wurde verwendet, um zu testen, ob sich der jeweilige MELD-Score und weitere Variablen dazu eignen, den Tod der Patienten der gesamten Studienpopulation und der einzelnen Krankheitsbilder vorherzusagen. Dafür wurden nur Variablen eingeschlossen, die für mindestens 90% der Patienten bekannt waren und die in den univariaten Analysen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den lebenden und den verstorbenen Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum aufwiesen. Anhand des Variance inflation factors (VIF) wurden die ausgewählten Variablen auf Multikollinearität geprüft. Dabei wurde ab einem $VIF > 2$ eine Kollinearität angenommen und entsprechende Variablen wurden aus den weiteren Analysen ausgeschlossen. Auf Basis des Akaike-Information-Criterion (AIC) sind in einer Rückwärtsselektion die Variablen ausgewählt worden, die die binäre Zielvariable (Tod: „ja“/ „nein“) am besten erklären. Um die binomialen logistischen Modelle mit den drei unterschiedlichen MELD-Scores besser vergleichen zu können, sind die Variablen in die endgültigen Modelle eingeschlossen worden, die mindestens einmal bei der Rückwärtselimination verblieben sind. Je Krankheitsbild wurde ein Modell mit und ein Modell ohne den jeweiligen MELD-Score trainiert und diese anschließend mit dem Likelihood-Ratio-Test verglichen. Das komplexere Modell mit eingeschlossenem Score wurde bei $p < 0,05$ angenommen und bei $p \geq 0,05$ verworfen. Es wurde deskriptiv Nagelkerkes R^2 für jedes Modell berichtet, das gemäß den Empfehlung von Backhaus et al. (2006) die Informativität des Modells als $0,2 =$ „akzeptabel“, $0,4 =$ „gut“ und $0,5 =$ „sehr gut“ wertete. Der Score, dessen Modell das höchste R^2 hatte, wurde für die folgenden Analysen verwendet.

ROC-Analysen

In den weiteren Analysen wurden die Patienten anhand ihres MELD-Scores dichotomisiert. Hierfür wurde je Krankheitsbild ein Cut-Off-Wert in einer Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse des Gesamtüberlebens auf Basis des Youden-Indexes bestimmt (Hanley und McNeil 1982, Youden 1950). Der optimale Cut-Off-Wert des jeweiligen MELD-Scores entsprach demjenigen Wert, für den der Youden-Index maximal war. Dadurch sind sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität größtmöglich.

Überlebenszeitanalysen

Zur Analyse der Überlebenszeiten wurde der Kaplan-Meier-Schätzer angewandt, der die Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen Patientengruppen im Laufe des Beobachtungszeitraumes angab. Die anhand ihres MELD-Scores dichotomisierten Patienten wurden mit Hilfe eines Log-Rank-Tests auf Unterschiede der Überlebenszeit untersucht.

COX-Analysen

Es wurden Cox-Regressionen durchgeführt, um den Einfluss der kategorialen und quantitativen Variablen auf die Überlebenszeit zu untersuchen. Es wurde je ein Modell mit dem jeweiligen MELD-Score als quantitative und als kategoriale Variable ($\text{MELD} < 12$, $\text{MELD} \geq 12$) gerechnet. Bei den Gesamttests handelte es sich um den Likelihood-Ratio-Test, den Wald-Test und den Log-Rank-Test.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Übersicht des Patientenkollektivs

Die ausführliche Auflistung der Basismerkmale ist Tabelle 3 zu entnehmen. Von den insgesamt eingeschlossenen 1121 Patienten waren 723 (64,5%) männlich, 398 (35,5%) weiblich. Das Alter betrug im Median 51 Jahre (SD 15 Jahre). Insgesamt verstarben 186 Patienten (16,6%) im Beobachtungszeitraum. Der mediane MELD-Score aller Patienten war 10, der mediane MELD-XI-Score 11 und der mediane MELD-Na-Score 10. Eine Verteilung der MELD-Scores je Krankheitsbild zeigt Abbildung 2.

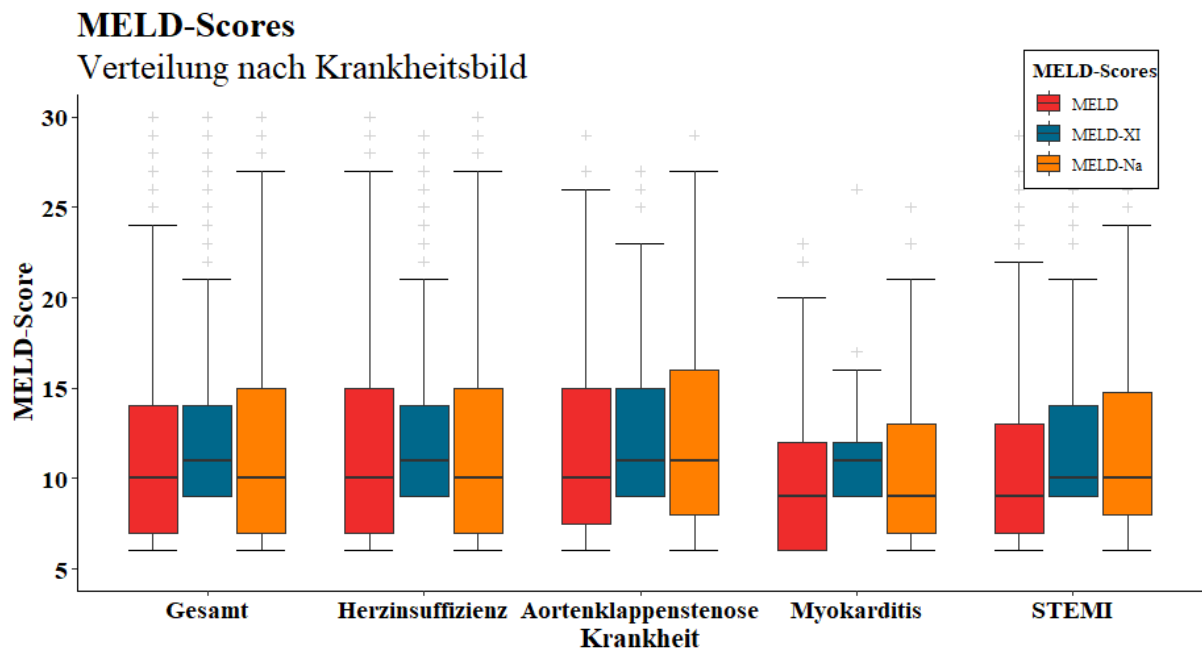


Abbildung 2 Verteilung der MELD-Scores je Krankheitsbild. Mediane Scores je Krankheitsbild: Gesamt: MELD = 10, MELD-XI = 11, MELD-Na = 10; HI: MELD = 10, MELD-XI = 11, MELD-Na = 10; AS: MELD = 10, MELD-XI = 11, MELD-Na: 11; MD: MELD = 9, MELD-XI = 11, MELD-Na = 9; STEMI: MELD = 9, MELD-XI = 10, MELD-Na = 10.

Tabelle 3 Basismerkmale (Werte sind Mittelwert \pm SD oder n (%); Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) = LVEF <40% (Weinbrenner et al. 2012))

	Gesamt	Herzinsuffizienz	Aortenklappenstenose	Myokarditis	STEMI
n	1121	597	297	33	194
Alter	51 \pm 15	47 \pm 13	63 \pm 7	38 \pm 14	50 \pm 13
Männlich	723 (64,5)	429 (71,6)	133 (44,8)	25 (75,8)	136 (70,1)
BMI	28 \pm 5,2	28 \pm 5,4	28 \pm 5,6	28 \pm 5,5	27 \pm 3,8
Herzfrequenz	74 \pm 17	70 \pm 15	74 \pm 13	82 \pm 19	82 \pm 25
Systolischer Blutdruck [mmHg]	137 \pm 25	136 \pm 22	136 \pm 21	129 \pm 16	143 \pm 35
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	78 \pm 14	81 \pm 12	73 \pm 12	78 \pm 11	77 \pm 17
Labor					
Hämoglobin [mmol/l]	8,1 \pm 1,2	8,5 \pm 1,1	7,4 \pm 1,1	8,7 \pm 1,2	8,0 \pm 1,4
Albumin [g/l]	41,9 \pm 12,3	48,9 \pm 11,3	31,6 \pm 5,0	33,0 \pm 8,6	32,9 \pm 5,3
Natrium [mmol/l]	139 \pm 3	139 \pm 3	138 \pm 3	139 \pm 4	137 \pm 3
INR [IU]	1,4 \pm 0,7	1,4 \pm 0,7	1,3 \pm 0,7	1,2 \pm 0,6	1,2 \pm 0,4
Kreatinin [μ mol/l]	116 \pm 80	111 \pm 67	131 \pm 102	106 \pm 78	111 \pm 72
GFR [ml/min]	63,3 \pm 25,5	67,1 \pm 25,2	51,9 \pm 22,3	73,8 \pm 38,8	68,9 \pm 25,3
Bilirubin [μ mol/l]	13,7 \pm 8,8	13,2 \pm 7,8	11,7 \pm 6,4	13,7 \pm 7,6	17,9 \pm 12,8
Troponin [ng/ml]	-	-	-	6,8 \pm 14,5	117990 \pm 342978
BNP [pg/ml]	592 \pm 1113	468 \pm 880	750 \pm 1272	1238 \pm 556	610 \pm 1288
LDL [mmol/l]	2,8 \pm 1,1	2,7 \pm 1,1	2,6 \pm 1,1	2,8 \pm 1,0	3,2 \pm 1,2
CRP [mg/l]	-	-	-	54,2 \pm 79,5	-
Medikamente					
Phenprocoumon/NOAKs	419 (37,4)	263 (44,0)	138 (46,5)	5 (15,2)	13 (6,7)
Diuretika	809 (72,4)	465 (77,9)	251 (84,8)	11 (33,3)	82 (42,7)
Digitalis	61 (5,5)	32 (5,4)	23 (7,8)	4 (12,1)	2 (1,0)
Betablocker	954 (85,3)	535 (89,6)	230 (77,7)	21 (63,6)	168 (87,5)
Aldosteronantagonisten	481 (43,0)	392 (65,7)	63 (21,3)	8 (24,2)	18 (9,4)
ACE/AT1-Blocker	441 (84,6)	-	249 (84,2)	20 (60,6)	172 (89,6)
Vorerkrankungen					
Vorhofflimmern	396 (35,7)	226 (37,9)	149 (50,3)	4 (12,5)	17 (9,1)
Hypertonie	1023 (91,9)	576 (96,5)	296 (99,7)	17 (53,1)	134 (71,7)
Diabetes	396 (35,6)	163 (27,3)	140 (47,1)	1 (3,1)	64 (34,2)
Echokardiografie					
LVEF [%]	47 \pm 16	41 \pm 15	57 \pm 15	43 \pm 17	53 \pm 12
HFrEF	411 (38,8)	326 (55,4)	49 (16,8)	16 (53,3)	20 (13,3)
Endpunkt					
Tod im gesamten Beobachtungszeitraum	186 (16,6)	66 (11,1)	74 (24,9)	4 (12,1)	42 (23,1)
MELD-Scores					
MELD	11 \pm 6	12 \pm 6	12 \pm 5	10 \pm 5	11 \pm 5
MELD-XI	12 \pm 4	12 \pm 4	13 \pm 5	11 \pm 3	13 \pm 5
MELD-Na	12 \pm 6	12 \pm 6	12 \pm 5	11 \pm 5	12 \pm 6

4.2 Univariate Analysen

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analysen des MELD, MELD-XI und MELD-Na je Krankheitsbild. Die Scores unterschieden sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz (MELD: $p < 0.05$, MELD-XI: $p < 0.05$, MELD-Na: $p < 0.05$), Aortenklappenstenose (MELD: $p < 0.05$, MELD-XI: $p < 0.05$, MELD-Na: $p < 0.05$) und STEMI (MELD: $p < 0.05$, MELD-XI: $p < 0.05$, MELD-Na: $p < 0.05$) signifikant zwischen den Gruppen. Bei Patienten mit Myokarditis gab es keinen signifikanten Unterschied (MELD: $p > 0.05$, MELD-XI: $p > 0.05$, MELD-Na: $p > 0.05$). Die Ergebnisse der weiteren univariaten Analysen je Krankheit zeigt Tabelle 4. Von den Variablen, aus denen die MELD-Scores errechnet wurden, unterschieden sich Kreatinin und INR bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Aortenklappenstenose, STEMI und im gesamten Patientenkollektiv signifikant zwischen lebenden und verstorbenen Patienten. Bilirubin und Natrium unterschieden sich nicht signifikant bei Patienten mit Aortenklappenstenose, STEMI und Myokarditis. Die Anzahl der Patienten mit oraler Antikoagulation wich nicht signifikant zwischen den Gruppen voneinander ab. Deshalb wurden in den folgenden Analysen der MELD- und der MELD-Na-Score aller Patienten betrachtet, auch wenn die INR-Werte durch die Antikoagulation verändert wurden, da die Prädiktorvariablen dieser Arbeit das Überleben und die Überlebenszeit waren. Bei Patienten mit Myokarditis konnten bei keiner der Variablen signifikante Unterschiede zwischen lebenden und verstorbenen Patienten erkannt werden.

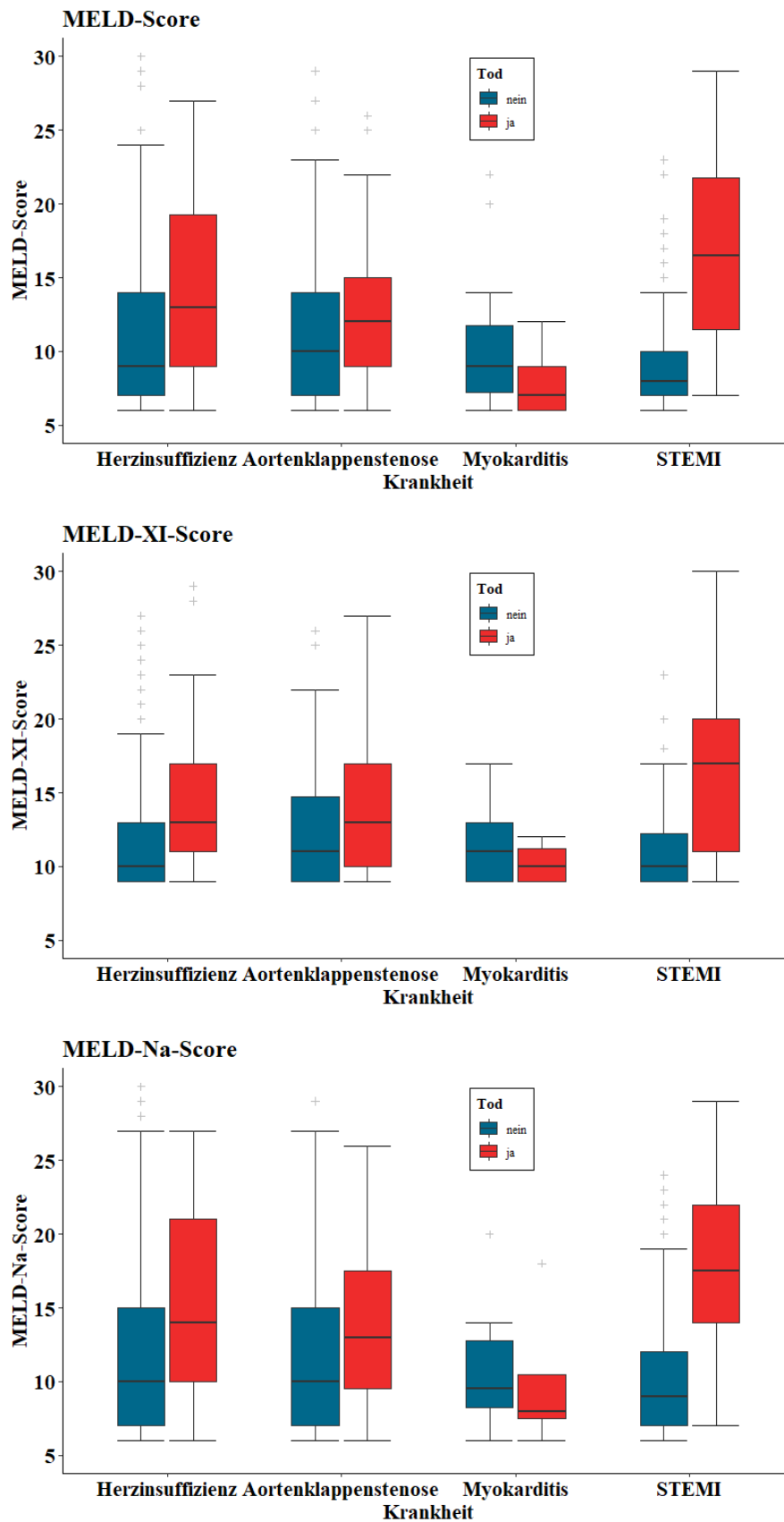


Abbildung 3 Vergleich der MELD-Scores zwischen lebenden und verstorbenen Patienten (Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests: MELD: HI $p < 0.05$, AS $p < 0.05$, MD $p > 0.05$, STEMI $p < 0.05$; MELD-XI: HI $p < 0.05$, AS $p < 0.05$, MD $p > 0.05$, STEMI $p < 0.05$; MELD-Na: HI $p < 0.05$, AS $p < 0.05$, MD $p > 0.05$, STEMI $p < 0.05$)

Tabelle 4 Univariate Analysen: Statistische Signifikanztestung zwischen lebenden und im gesamten Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten je Krankheitsbild

Ska- lenni- veau	Variable	Ge- samt	Herzinsuf- fizienz	Aortenklap- penstenose	Myo- karditis	STEMI
Nominal	Geschlecht	1	1	<0,05	1	0,45
	Diabetes	<0,05	0,24	0,89	1	<0,05
	Hypertonie	0,29	0,15	1	0,59	0,68
	Vorhofflimmern	<0,05	<0,05	<0,05	1	0,74
	oAK	0,32	0,15	0,42	1	0,48
	Diuretika	0,08	0,08	1	0,55	<0,05
	Digitalis	<0,05	0,38	<0,05	1	1
	Betablocker	0,14	0,29	1	1	<0,05
	Aldosteronantagonisten	0,06	0,13	0,87	0,54	0,75
	ACE/AT1-Blocker	<0,05	-	<0,05	1	<0,05
	Deviceversorgung	0,30	<0,05	1	0,15	1
	HFrEF	0,33	<0,05	0,86	1	<0,05
Ordi- nal	MELD	<0,05	<0,05	<0,05	0,30	<0,05
	MELD-XI	<0,05	<0,05	<0,05	0,34	<0,05
	MELD-Na	<0,05	<0,05	<0,05	0,54	<0,05
Metrisch	Alter	<0,05	<0,05	0,16	0,52	<0,05
	BMI	0,07	0,06	0,95	0,36	0,59
	Herzfrequenz	<0,05	<0,05	0,92	0,49	0,05
	Syst. Blutdruck	<0,05	<0,05	<0,05	-	<0,05
	Diast. Blutdruck	<0,05	<0,05	0,32	-	<0,05
	Hämoglobin	<0,05	<0,05	<0,05	0,66	<0,05
	Albumin	<0,05	0,07	0,43	0,77	<0,05
	Natrium	<0,05	<0,05	0,64	0,26	0,85
	INR	<0,05	<0,05	<0,05	0,16	<0,05
	Serumkreatinin	<0,05	<0,05	<0,05	0,67	<0,05
	GFR	<0,05	<0,05	0,05	-	<0,05
	Bilirubin	<0,05	<0,05	0,15	0,80	0,05
	BNP	<0,05	<0,05	<0,05	0,81	<0,05
	LDL	<0,05	0,30	<0,05	0,13	<0,05
	CRP	-	-	-	0,18	-

4.3 Statistische Modellierung

4.3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

In den univariaten Analysen aller Patienten waren die Variablen MELD, MELD-XI, MELD-Na, Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Hämoglobin, Digitaliseinnahme, Diabetes, Vorhofflimmern, diastolischer Blutdruck, GFR und LDL mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Anhand des VIFs konnte eine Multikollinearität der Variablen ausgeschlossen werden. Mit Hilfe einer rückwärtsgerichteten Variablenselektion wurden die Variablen MELD,

MELD-XI, MELD-Na, Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Hämoglobin und Digitaliseinnahme für die weiteren Analysen ausgewählt.

Binomiale logistische Regression

Eine binomiale logistische Regression wurde mit der oben genannten Variablenselektion und mit je einem der MELD-Scores berechnet, um zu überprüfen, inwieweit der jeweilige Score und die weiteren Faktoren dazu beitragen, zu versterben. Der Einschluss eines der MELD-Scores in die Vorhersage des Überlebens lieferte bessere Ergebnisse als das jeweilige Modell ohne den Score. Die Ergebnisse der Likelihood-Ratio-Tests sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5 Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei allen Patienten

Modell ohne Score im Vergleich zu Modell mit	X²	Freiheitsgrade	p
MELD	24.43	1	<0.05
MELD-XI	23.11	1	<0.05
MELD-Na	26.44	1	<0.05

Die Regressionsmodelle waren statistisch signifikant, MELD: $\chi^2(6) = 125.65$, $p < 0.05$; MELD-XI: $\chi^2(6) = 124.32$, $p < 0.05$; MELD-Na: $\chi^2(6) = 127.65$, $p < 0.05$, sodass das Nullmodell verworfen werden konnte. Von den Variablen, die in die Modelle aufgenommen wurden, hatten alle Variablen außer die Digitaliseinnahme einen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells. Eine Erhöhung des MELD-Scores um eine Einheit steigerte das Risiko zu versterben um 8% (KI 5%, 12%), jede zusätzliche Einheit des MELD-XI-Scores um 10% (KI 6%, 15%) und jede zusätzliche Einheit des MELD-Na-Scores um 9% (KI 5%, 12%). Alle Modellkoeffizienten und Odds können Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8 entnommen werden. Gemäß den Empfehlungen von Backhaus et al. (2006) ist die Varianzaufklärung der Modelle nach Nagelkerkes R^2 akzeptabel, MELD: $R^2 = 0.206$, MELD-XI: $R^2 = 0.204$, MELD-Na: $R^2 = 0.209$. Im Vergleich der drei verschiedenen Modelle wies demnach das Modell mit dem MELD-Na-Score das höchste R^2 auf und eignete sich somit am besten zur Vorhersage der Eintrittswahrscheinlichkeit des Todes. Die weiteren Analysen erfolgten deshalb nur mit dem MELD-Na-Score.

Tabelle 6 Binomiale logistische Regression aller Patienten, MELD-Score

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-1.73 (-3.97, 0.5)	0.18 (0.02, 1.64)	0.13
MELD	0.08 (0.05, 0.11)	1.08 (1.05, 1.12)	<0.05
Alter	0.04 (0.02, 0.05)	1.04 (1.02, 1.06)	<0.05
Herzfrequenz	0.01 (0.0, 0.02)	1.01 (1.0, 1.02)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.01 (-0.02, -0.0)	0.99 (0.98, 0.99)	<0.05
Hämoglobin	-0.33 (-0.48, -0.18)	0.72 (0.62, 0.84)	<0.05
Digitalis	0.35 (-0.36, 1.02)	1.42 (0.7, 2.76)	0.32

Tabelle 7 Binomiale logistische Regression aller Patienten, MELD-XI-Score

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-2.59 (-5.02, -0.2)	0.08 (0.01, 0.82)	<0.05
MELD-XI	0.1 (0.06, 0.14)	1.1 (1.06, 1.15)	<0.05
Alter	0.04 (0.02, 0.06)	1.04 (1.02, 1.06)	<0.05
Herzfrequenz	0.01 (0, 0.02)	1.01 (1.0, 1.02)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02 (-0.02, -0.01)	0.98 (0.98, 0.99)	<0.05
Hämoglobin	-0.27 (-0.43, -0.11)	0.76 (0.65, 0.89)	<0.05
Digitalis	0.52 (-0.19, 1.19)	1.7 (0.83, 3.3)	0.13

Tabelle 8 Binomiale logistische Regression aller Patienten, MELD-Na-Score

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-1.75 (-3.99, 0.46)	0.17 (0.02, 1.58)	0.12
MELD-Na	0.08 (0.05, 0.11)	1.09 (1.05, 1.12)	<0.05
Alter	0.04 (0.02, 0.05)	1.04 (1.02, 1.05)	<0.05
Herzfrequenz	0.01 (0.0, 0.02)	1.01 (1.0, 1.02)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.01 (-0.02, -0.01)	0.99 (0.98, 0.99)	<0.05
Hämoglobin	-0.32 (-0.47, -0.17)	0.72 (0.62, 0.84)	<0.05
Digitalis	0.37 (-0.34, 1.04)	1.45 (0.71, 2.82)	0.29

ROC-Analyse

Mit Hilfe des Youden-Indexes wurde für das 1-Jahres-Überleben aller Patienten ein optimaler Cut-Off-Wert des MELD-Na-Scores von 11,5 (KI 8.5, 13.5) mit einer Sensitivität von 0.72 (KI 0.61, 0.91) und einer Spezifität von 0.61 (KI 0.39, 0.69) errechnet. Für das 3-Jahres-Überleben lag der optimale Cut-Off-Wert des MELD-Na-Scores ebenfalls bei 11.5 (KI 8.5, 13.5) mit einer Sensitivität von 0.73 (KI 0.6, 0.93) und einer Spezifität von 0.61 (KI 0.39, 0.71). Zur besseren Vergleichbarkeit mit bereits durchgeführten Studien wurde für die weiteren Analysen aller Patienten ein optimalen Cut-Off-Wert des MELD-Na-Scores von 12 angenommen.

Überlebenszeitanalyse

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier Analyse zum Vergleich des 1- und 3-Jahres-Überlebens von Patienten, die nach MELD-Na dichotomisiert wurden, sind in Abbildung 4 dargestellt. Patienten mit einem niedrigen MELD-Na-Score (<12) hatten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 94.5% (KI 92.7%, 96.3%), Patienten mit einem hohen MELD-Na-Score (≥ 12) von 81.3% (KI 77.9%, 84.9%). Die Ergebnisse eines Log-Rank-Tests zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Überlebensverteilungen der beiden Studiengruppen, $\chi^2(1) = 48.2$, $p < 0.05$. Die 3-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit niedrigem Score von 91.4% (KI 89.2%, 93.7%) und Patienten mit hohem Score von 73.6% (KI 69.6%, 77.8%) unterschieden sich ebenfalls signifikant ($\chi^2(1) = 61.8$, $p < 0.05$).

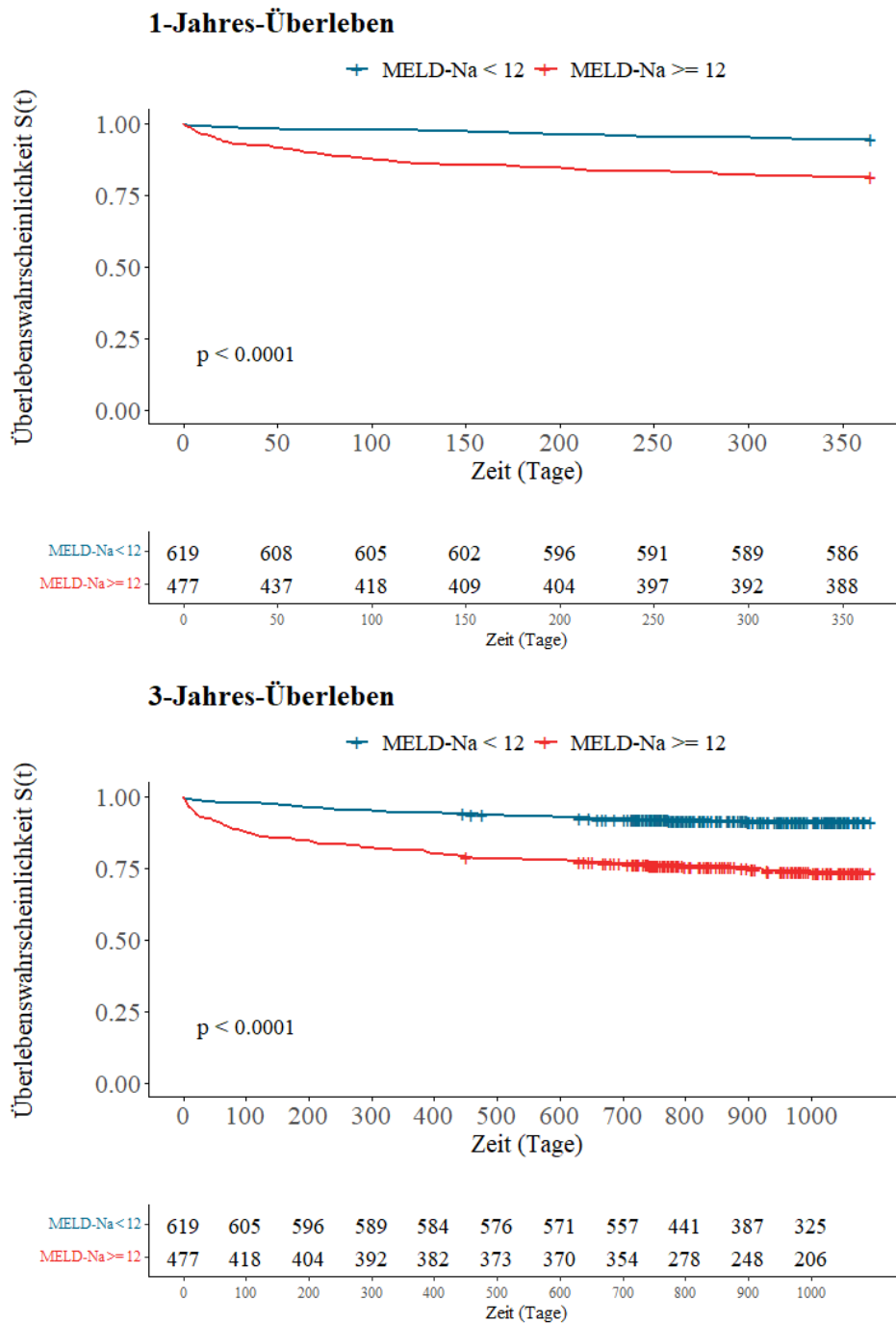


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten dichotomisiert nach MELD-Na-Werten

COX-Analyse

Um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit zu untersuchen, wurden zwei multivariate Regressionsmodelle für alle Patienten mit den Variablen Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Hämoglobin und Digitalis und MELD-Na als metrische bzw. als kategoriale Variable berechnet. Die p-Werte der drei Gesamttests für die Cox-Analysen stimmten gut überein und waren signifikant, sodass das Nullmodell sicher verworfen werden

konnte. Die Analyse ergab, dass eine Erhöhung von MELD-Na um eine Einheit mit einem erhöhten Risiko für 1-Jahres-Mortalität verbunden war (HR: 1.06, KI: 1.03, 1.09, $p < 0.05$ für MELD-Na). Patienten mit einem hohen MELD-Na (≥ 12) hatten eine um den Faktor 2.48 (KI: 1.57, 3.91, $p < 0.05$ für MELD-Na) erhöhte 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Score (< 12). Eine Erhöhung des MELD-Na-Scores um eine Einheit erhöhte das Risiko, innerhalb von drei Jahren zu versterben, um den Faktor 1.07 (KI: 1.04, 1.09, $p < 0.05$). Patienten mit einem hohen MELD-Na (≥ 12) hatten ein um den Faktor 2.32 (KI: 1.61, 3.34, $p < 0.05$) erhöhtes Risiko. Einen negativen prognostischen Einfluss auf sowohl das 1- als auch das 3-Jahres-Überleben hatten die Erhöhung des Alters und der Herzfrequenz, während die Steigerung des systolischen Blutdrucks und des Hämoglobins prognostisch günstig war. Die Digitaliseinnahme hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Alle Modellkoeffizienten und Odds können Tabelle 9 und Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 9 COX-Analyse aller Patienten, 1-Jahres-Überleben

QUANTITATIV			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD-Na	0.06	1.06 (1.03, 1.09)	<0.05
Herzfrequenz	0.02	1.02 (1.01, 1.03)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.01	0.99 (0.98, 1.00)	<0.05
Hämoglobin	-0.36	0.70 (0.61, 0.79)	<0.05
Alter	0.04	1.04 (1.02, 1.06)	<0.05
Digitalis	0.03	1.03 (0.50, 2.13)	0.93
Likelihood-Ratio-Test = 123.2 (6), $p = < 0.05$		Log-Rank-Test = 142 (6), $p = < 0.05$	
Wald-Test = 138.7 (6), $p = < 0.05$			
KATEGORIAL			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD-Na < 12	0.91	2.48 (1.57, 3.91)	<0.05
Herzfrequenz	0.02	1.02 (1.01, 1.02)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.01	0.99 (0.98, 0.99)	<0.05
Hämoglobin	-0.35	0.71 (0.62, 0.80)	<0.05
Alter	0.03	1.03 (1.01, 1.05)	<0.05
Digitalis	-0.08	0.92 (0.45, 1.91)	0.83
Likelihood-Ratio-Test = 127.5 (6), $p = < 0.05$		Log-Rank-Test = 143.4 (6), $p = < 0.05$	
Wald-Test = 136.8 (6), $p = < 0.05$			

Tabelle 10 COX-Analyse aller Patienten, 3-Jahres-Überleben

QUANTITATIV			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD-Na	0.07	1.07 (1.04, 1.09)	<0.05
Herzfrequenz	0.01	1.01 (1.01, 1.02)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.01	0.99 (0.98, 0.99)	<0.05
Hämoglobin	-0.31	0.73 (0.66, 0.82)	<0.05
Alter	0.03	1.03 (1.02, 1.05)	<0.05
Digitalis	0.34	1.40 (0.82, 2.39)	0.22
Likelihood-Ratio-Test = 158.1 (6), p = <0.05		Log-Rank-Test = 172.4 (6), p = <0.05	
Wald-Test = 161.8 (6), p = <0.05			
KATEGORIAL			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD-Na < 12	0.84	2.32 (1.61, 3.34)	<0.05
Herzfrequenz	0.01	1.01 (1.00, 1.02)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02	0.98 (0.98, 0.99)	<0.05
Hämoglobin	-0.31	0.74 (0.66, 0.82)	<0.05
Alter	0.03	1.03 (1.02, 1.05)	<0.05
Digitalis	0.23	1.26 (0.73, 2.15)	0.40
Likelihood-Ratio-Test = 154.6 (6), p = <0.05		Log-Rank-Test = 162.6 (6), p = <0.05	
Wald-Test = 152.3 (6), p = <0.05			

4.3.2 Herzinsuffizienz

Auf Basis der univariaten Analysen und der Backward Variable Selection wurden für die Analysen der Patienten mit Herzinsuffizienz die Variablen MELD, MELD-XI, MELD-Na, Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Hämoglobin, Vorhofflimmern und Deviceversorgung ausgewählt. Anhand des VIFs konnte eine Multikollinearität der Variablen ausgeschlossen werden.

Binomiale logistische Regression

Eine binomiale logistische Regression wurde mit oben genannten Variablen sowohl mit als auch ohne den jeweiligen MELD-Score gerechnet. Mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests (siehe Tabelle 11) konnte das jeweilige Modell ohne Score verworfen werden. Die Regressionsmodelle mit Score waren statistisch signifikant, MELD: $\chi^2(7) = 49.22$, $p < 0.05$, MELD-XI: $\chi^2(7) = 49.02$, $p < 0.05$, MELD-Na: $\chi^2(7) = 51.42$, $p < 0.05$, sodass auch das Nullmodell verworfen werden konnte.

Tabelle 11 Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Modell ohne Score im Vergleich zu Modell mit	X ²	Freiheitsgrade	p
MELD	4.60	1	<0.05
MELD-XI	4.40	1	<0.05
MELD-Na	6.80	1	<0.05

Von den sieben Variablen, die in die Modelle aufgenommen wurden, hatten der jeweilige MELD-Score (MELD: $p < 0.05$, MELD-XI: $p < 0.05$, MELD-Na: $p < 0.05$) sowie die Variablen Alter, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck einen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung. Vorhofflimmern und Hämoglobin waren in keinem Modell signifikant, Deviceversorgung nicht im MELD- und MELD-Na-Modell. Für jede zusätzliche Einheit des MELD-Scores stieg das Risiko im Beobachtungszeitraum zu versterben um 6% (KI 1%, 11%), für jede zusätzliche Einheit des MELD-XI-Scores um 8% (KI 0 %, 15%) und für jede zusätzliche Einheit des MELD-Na-Scores um 7% (KI 2%, 13%). Alle Modellkoeffizienten und Odds können Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 entnommen werden.

Tabelle 12 Binomiale logistische Regression für Patienten mit Herzinsuffizienz, MELD-Score

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-3.11 (-6.63, 0.29)	0.04 (0.0, 1.34)	0.08
MELD	0.06 (0.0, 0.11)	1.06 (1.01, 1.11)	<0.05
Vorhofflimmern	-0.48 (-1.13, 0.16)	0.62 (0.32, 1.18)	0.15
Deviceversorgung	0.59 (-0.01, 1.18)	1.81 (0.99, 3.26)	0.05
Alter	0.04 (0.02, 0.07)	1.04 (1.02, 1.07)	<0.05
Herzfrequenz	0.02 (0.0, 0.04)	1.02 (1.0, 1.04)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02 (-0.03, -0.0)	0.98 (0.97, 1.0)	<0.05
Hämoglobin	-0.24 (-0.5, 0.02)	0.79 (0.6, 1.02)	0.07

Tabelle 13 Binomiale logistische Regression für Patienten mit Herzinsuffizienz, MELD-XI-Score

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-3.74 (-7.48, -0.12)	0.02 (0.0, 0.89)	<0.05
MELD-XI	0.07 (0.0, 0.14)	1.08 (1.0, 1.15)	<0.05
Vorhofflimmern	-0.26 (-0.87, 0.34)	0.77 (0.42, 1.4)	0.39
Deviceversorgung	0.65 (0.06, 1.24)	1.92 (1.07, 3.44)	<0.05
Alter	0.04 (0.02, 0.07)	1.04 (1.02, 1.07)	<0.05
Herzfrequenz	0.02 (0.01, 0.04)	1.02 (1.01, 1.04)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02 (-0.03, -0.0)	0.98 (0.97, 1.0)	<0.05
Hämoglobin	-0.21 (-0.48, 0.06)	0.81 (0.62, 1.06)	0.12

Tabelle 14 Binomiale logistische Regression für Patienten mit Herzinsuffizienz, MELD-Na-Score

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-3.56 (-7.14, -0.09)	0.03 (0.0, 0.91)	<0.05
MELD-Na	0.07 (0.02, 0.12)	1.07 (1.02, 1.13)	<0.05
Vorhofflimmern	-0.54 (-1.2, 0.1)	0.58 (0.3, 1.11)	0.10
Deviceversorgung	0.57 (-0.03, 1.16)	1.77 (0.97, 3.2)	0.06
Alter	0.04 (0.02, 0.07)	1.04 (1.02, 1.07)	<0.05
Herzfrequenz	0.02 (0.01, 0.04)	1.02 (1.01, 1.04)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02 (-0.03, -0.0)	0.98 (0.97, 1.0)	<0.05
Hämoglobin	-0.22 (-0.49, 0.04)	0.8 (0.61, 1.05)	0.10

Der deskriptive Nagelkerke R^2 ergab gemäß den Empfehlungen von Backhaus et al. (2006) eine akzeptable Varianzaufklärung der drei Modelle, MELD: $R^2 = 0.17$, MELD-XI: $R^2 = 0.17$, MELD-Na: $R^2 = 0.18$. Dabei errechnete sich für das Modell mit MELD-Na das höchste R^2 , sodass für die weiteren Analysen diese Variablenselektion angenommen wurde.

ROC-Analyse

Der optimale Cut-Off-Wert zur Vorhersage der Mortalität ergab sich über den größten Youden-Index in einer durchgeführten ROC-Analyse. Für den MELD-Na-Score lag er für die 1-Jahres-Mortalität bei 11.5 (KI 7.5, 18.5) mit einer Sensitivität von 0.67 (KI 0.33, 0.9) und einer Spezifität von 0.61 (KI 0.32, 0.86) und für die 3-Jahres-Mortalität bei 12.5 (KI 7.5, 20.5) mit einer Sensitivität von 0.7 (KI 0.37, 0.91) und einer Spezifität von 0.64 (KI 0.35, 0.93). Auch hier wurde trotz geringer Differenzen ein optimaler Cut-Off-Wert des MELD-Na-Scores zur Vorhersage des Überlebens von 12 angenommen, um eine bessere Vergleichbarkeit mit vorliegenden Studien zu erzeugen.

Überlebenszeitanalyse

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier Analyse zum Vergleich des Überlebens von Patienten mit Herzinsuffizienz, die nach MELD-Na dichotomisiert wurden, sind in Abbildung 5 dargestellt. Patienten mit einem niedrigen MELD-Na-Score (<12) hatten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 97.0% (KI 95.2%, 98.9%), Patienten mit einem hohen MELD-Na-Score (≥ 12) von 92.2% (KI 89.0%, 95.5%). In den Graphen lässt sich eine stetige Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit erkennen. Die Ergebnisse eines Log-Rank-Tests zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensverteilungen der beiden Studiengruppen, $\chi^2(1) = 7.3$, $p < 0.05$. Die 3-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit niedrigem Score von 94.2% (KI 91.7%, 96.8%) und

Patienten mit hohem Score von 83.1% (KI 78.5%, 88.1%) unterschieden sich ebenfalls signifikant ($\chi^2(1) = 17.4, p < 0.05$).

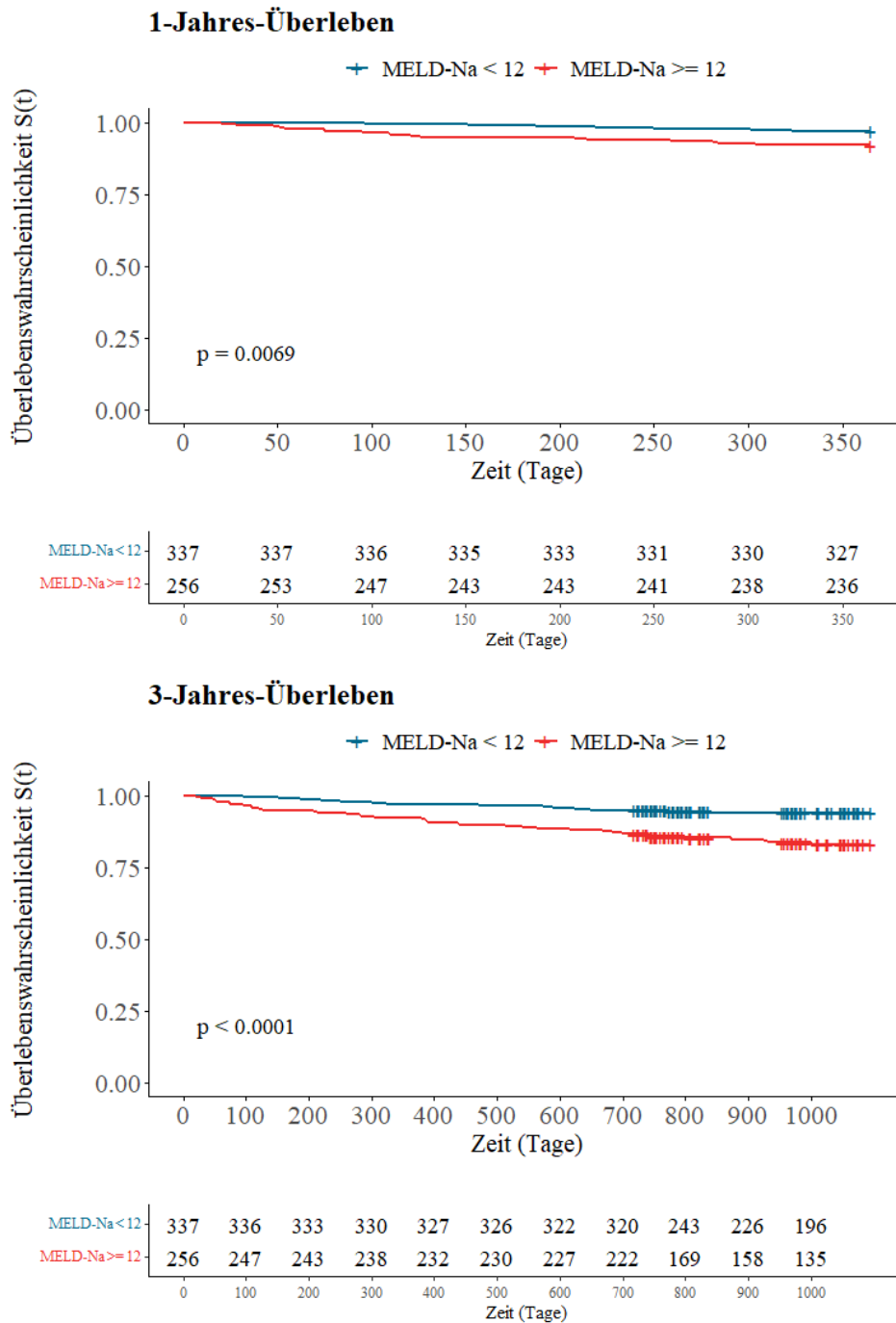


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Herzinsuffizienzpatienten dichotomisiert nach MELD-Na-Werten

COX-Regression

Die multivariaten Regressionsmodelle wurden für Patienten mit Herzinsuffizienz mit den Variablen Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Hämoglobin, Vorhofflimmern Deviceversorgung und MELD-Na als metrische sowie als kategoriale Variable gerechnet. Die p-Werte der drei Gesamttests für die Cox-Analysen stimmten gut überein und waren signifikant, sodass das Nullmodell sicher verworfen werden konnte. Der MELD-Na-Score, ein hoher Score (MELD-Na ≥ 12), Vorhofflimmern, Deviceversorgung und systolischer Blutdruck waren keine signifikanten Prädiktoren des 1-Jahres-Überlebens. Alter hatte im Modell mit dem MELD-Na als kategoriale Variable keinen signifikanten Einfluss auf das 1-Jahres-Überleben. Die Steigerung der Herzfrequenz hatte einen negativen prognostischen Einfluss und die Steigerung des Hämoglobins einen positiven prognostischen Einfluss auf das 1-Jahres-Überleben.

Für das 3-Jahres-Überleben waren das Alter, systolischer Blutdruck, Hämoglobin und MELD-Na als metrische Variable signifikante Prädiktoren. Vorhofflimmern hatte in beiden und Deviceversorgung im Modell mit quantitativen MELD-Na keinen signifikanten Einfluss. Eine Erhöhung des MELD-Na-Scores um eine Einheit erhöhte das Risiko, innerhalb von drei Jahren zu versterben, um den Faktor 1.05 (KI: 1.00, 1.09, $p < 0.05$). Die Erhöhung des Alters und der Herzfrequenz hatten einen negativen prognostischen Einfluss auf das 3-Jahres-Überleben und die Erhöhung des systolischen Blutdrucks und des Hämoglobins einen positiven prognostischen Einfluss. Alle Modellkoeffizienten und Odds können Tabelle 15 und Tabelle 16 entnommen werden.

Tabelle 15 COX-Analyse von Patienten mit Herzinsuffizienz, 1-Jahres-Überleben

QUANTITATIV			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD-Na	0.01	1.01 (0.94, 1.07)	0.82
Vorhofflimmern	-0.54	0.58 (0.25, 1.38)	0.22
Deviceversorgung	0.54	1.72 (0.80, 3.71)	0.16
Alter	0.04	1.04 (1.00, 1.07)	<0.05
Herzfrequenz	0.04	1.04 (1.01, 1.06)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02	0.98 (0.97, 1.00)	0.07
Hämoglobin	-0.57	0.56 (0.41, 0.77)	<0.05
Likelihood-Ratio-Test = 35.01 (7), p = <0.05		Log-Rank-Test = 36.45 (7), p = <0.05	
Wald-Test = 32.66 (7), p = <0.05			
KATEGORIAL			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD-Na <12	0.42	1.52 (0.63, 3.63)	0.35
Vorhofflimmern	-0.63	0.53 (0.23, 1.23)	0.14
Deviceversorgung	0.51	1.67 (0.78, 3.55)	0.18
Alter	0.03	1.03 (1.00, 1.07)	0.06
Herzfrequenz	0.04	1.04 (1.01, 1.06)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02	0.98 (0.97, 1.00)	0.07
Hämoglobin	-0.54	0.58 (0.43, 0.80)	<0.05
Likelihood-Ratio-Test = 35.85 (7), p = <0.05		Log-Rank-Test = 37.91 (7), p = <0.05	
Wald-Test = 33.7 (7), p = <0.05			

Tabelle 16 COX-Analyse von Patienten mit Herzinsuffizienz, 3-Jahres-Überleben

<i>QUANTITATIV</i>			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD-Na	0.05	1.05 (1.00, 1.09)	<0.05
Vorhofflimmern	-0.36	0.70 (0.39, 1.26)	0.23
Deviceversorgung	0.50	1.64 (0.96, 2.83)	0.07
Alter	0.04	1.04 (1.02, 1.07)	<0.05
Herzfrequenz	0.02	1.02 (1.01, 1.04)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02	0.98 (0.97, 1.00)	<0.05
Hämoglobin	-0.33	0.72 (0.57, 0.91)	<0.05
Likelihood-Ratio-Test = 55.25 (7), p = <0.05		Log-Rank-Test = 58.35 (7), p = <0.05	
Wald-Test = 51.72 (7), p = <0.05			
<i>KATEGORIAL</i>			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD-Na < 12	0.54	1.71 (0.92, 3.19)	0.09
Vorhofflimmern	-0.32	0.73 (0.41, 1.30)	0.28
Deviceversorgung	0.56	1.76 (1.04, 2.98)	<0.05
Alter	0.04	1.04 (1.02, 1.07)	<0.05
Herzfrequenz	0.02	1.02 (1.01, 1.04)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02	0.98 (0.97, 0.99)	<0.05
Hämoglobin	-0.33	0.72 (0.57, 0.90)	<0.05
Likelihood-Ratio-Test = 53.77 (7), p = <0.05		Log-Rank-Test = 53.58 (7), p = <0.05	
Wald-Test = 47.85 (7), p = <0.05			

4.3.3 Aortenklappenstenose

Für Patienten mit einer Aortenklappenstenose wiesen in den univariaten Analysen folgende Variablen einen signifikanten Unterschied ($p < 0.05$) zwischen lebenden und verstorbenen Patienten auf: MELD, MELD-XI, MELD-Na, Geschlecht, Vorhofflimmern. Digitalis- und ACE-Hemmer/AT1 Blocker-Einnahme, Hämoglobin und LDL. Anhand des VIFs konnte eine Multikollinearität der Variablen ausgeschlossen werden. Je Score wurde mit diesen Variablen eine rückwärtsgerichtete Variablenselektion durchgeführt, die auf Basis des AIC jeweils im ersten Schritt die MELD-Scores ausschloss. Auch die binomialen logistischen Regressionsmodelle mit Score sagten signifikant schlechter das Überleben voraus als die Modelle ohne Score. Die Ergebnisse der Likelihood-Ratio-Tests sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17 Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei Patienten mit Aortenklappenstenose

Modell ohne Score im Vergleich zu Modell mit	X ²	Freiheitsgrade	p
MELD	0.1809	1	0.67
MELD-XI	0.1329	1	0.72
MELD-Na	0.1593	1	0.69

Das Regressionsmodell ohne Score war statistisch signifikant: $\chi^2(6) = 42.155$, $p < 0.05$, sodass das Nullmodell verworfen werden konnte. Das Vorliegen von Vorhofflimmern erhöhte die Wahrscheinlichkeit zu versterben um den Faktor 1.99. Bei weiblichen Patienten war die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 52% geringer als bei männlichen Patienten (OR: 0.48, KI: 0.25, 0.9). Die Modellkoeffizienten und Odds sind Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18 Binomiale logistische Regression für Patienten mit Aortenklappenstenose

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	4.89 (2.07, 7.91)	133.42 (7.89, 2715.07)	<0.05
Geschlecht	-0.73 (-1.37, -0.11)	0.48 (0.25, 0.9)	<0.05
Vorhofflimmern	0.69 (0.04, 1.35)	1.99 (1.04, 3.85)	<0.05
Digitalis	0.97 (-0.11, 2.05)	2.64 (0.9, 7.8)	0.08
ACE/AT1-Blocker	-0.8 (-1.59, 0.01)	0.45 (0.2, 1.01)	<0.05
Systolischer Blutdruck	-0.02 (-0.04, -0.01)	0.98 (0.96, 0.99)	<0.05
Hämoglobin	-0.36 (-0.61, -0.11)	0.7 (0.54, 0.9)	<0.05

Durch die oben genannten Methoden konnte gezeigt werden, dass keiner der drei MELD-Scores einen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung aufwies. Deshalb konnte nicht bestimmt werden, welcher MELD-Score sich am besten zur Vorhersage des Überlebens eignet. Außerdem wurde keine COX-Analyse durchgeführt.

ROC-Analyse

Der für die Überlebenszeitanalyse notwendige Cut-Off-Wert ergab sich je Score über den größten Youden-Index in einer durchgeführten ROC-Analyse. Die Ergebnisse sind Tabelle 19 zu entnehmen. Es lassen sich größere Differenzen zwischen den jeweiligen Cut-Off-Werten und geringere Sensitivitäten und Spezifitäten als bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachten. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzeugen, wurde für die folgende Analyse je Score ein Cut-Off-Wert von 12 gewählt.

Tabelle 19 Größter Youden-Index der je Score durchgeführten ROC-Analyse für die 1- und 3-Jahres-Mortalität

	1-Jahres-Mortalität				3-Jahres-Mortalität			
	Score mit größtem Youden-Index		Sensitivität	Spezifität	Score mit größtem Youden-Index		Sensitivität	Spezifität
MELD	8.5 (7.5, 11.5)		0.89 (0.65, 0.98)	0.4 (0.26, 0.63)	8.5 (8.5, 10.5)		0.87 (0.66, 0.96)	0.42 (0.34, 0.63)
MELD-XI	9.5 (9.5, 15.5)		0.76 (0.29, 0.9)	0.38 (0.29, 0.84)	12.5 (9.5, 20.5)		0.59 (0.2, 0.87)	0.63 (0.32, 0.94)
MELD-Na	8.5 (8.5, 12.5)		0.88 (0.62, 0.98)	0.34 (0.26, 0.64)	8.5 (8.5, 11.5)		0.89 (0.65, 0.97)	0.37 (0.28, 0.61)

Überlebenszeitanalyse

Es wurden Kaplan-Meier Analysen zum Vergleich des Überlebens von Patienten mit Aortenklappenstenose durchgeführt und nach jeweils einem der drei MELD-Scores dichotomisiert, da kein überlegener Score nach der binomialen logistischen Regression bestimmt werden konnte (MELD: s. Abbildung 6, MELD-XI: s. Abbildung 7, MELD-Na: s. Abbildung 8). Patienten mit einem niedrigen MELD-Score (<12) hatten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 86.6% (KI 81.7%, 91.9%), Patienten mit einem hohen MELD-Score (≥ 12) von 76.4% (KI 69.3, 84.3%). Die Ergebnisse eines Log-Rank-Tests zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensverteilungen der beiden Studiengruppen, $\chi^2(1) = 5.2$, $p = 0.02$. Die 3-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit niedrigem MELD-Score von 81.7% (KI 76.0%, 87.7%) und Patienten mit hohem Score von 66.3% (KI 58.2%, 75.6%) unterschieden sich ebenfalls signifikant ($\chi^2(1) = 8.3$, $p = 0.004$).

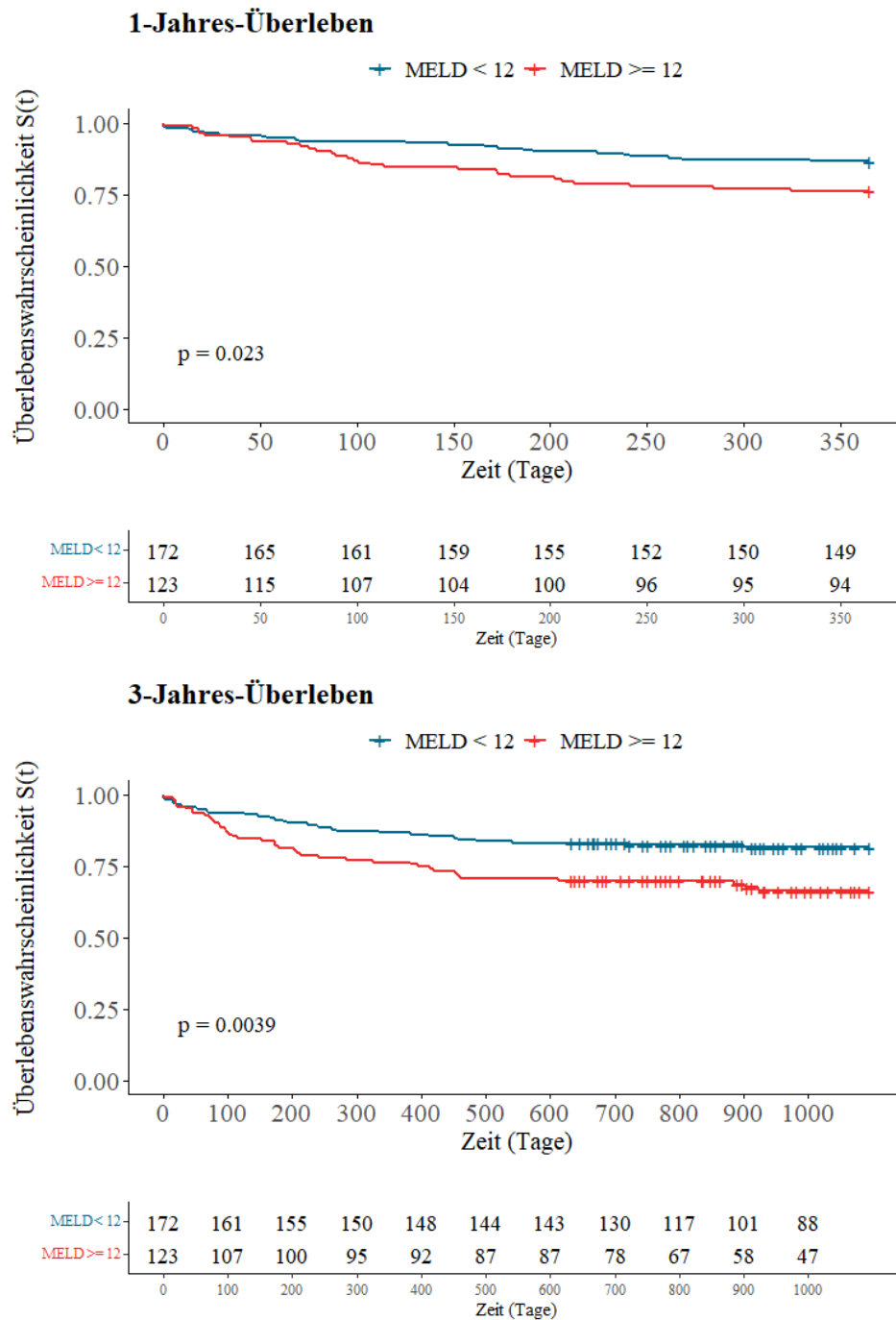


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten mit Aortenklappenstenose dichotomisiert nach MELD-Werten

Patienten mit einem niedrigen MELD-XI-Score (<12) hatten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 85.4% (KI 80.0%, 91.3%), Patienten mit einem hohen MELD-XI-Score (≥12) von 79.2% (KI 72.8, 86.1%). Die Ergebnisse eines Log-Rank-Tests ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensverteilungen der beiden Studiengruppen, $\chi^2(1) = 2.1$, $p = 0.15$. Die 3-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit niedrigem MELD-XI-Score von 79.8% (KI 73.6%,

86.6%) und Patienten mit hohem Score von 70.6% (KI 63.3%, 78.7%) unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant ($\chi^2(1) = 3.1, p = 0.08$).

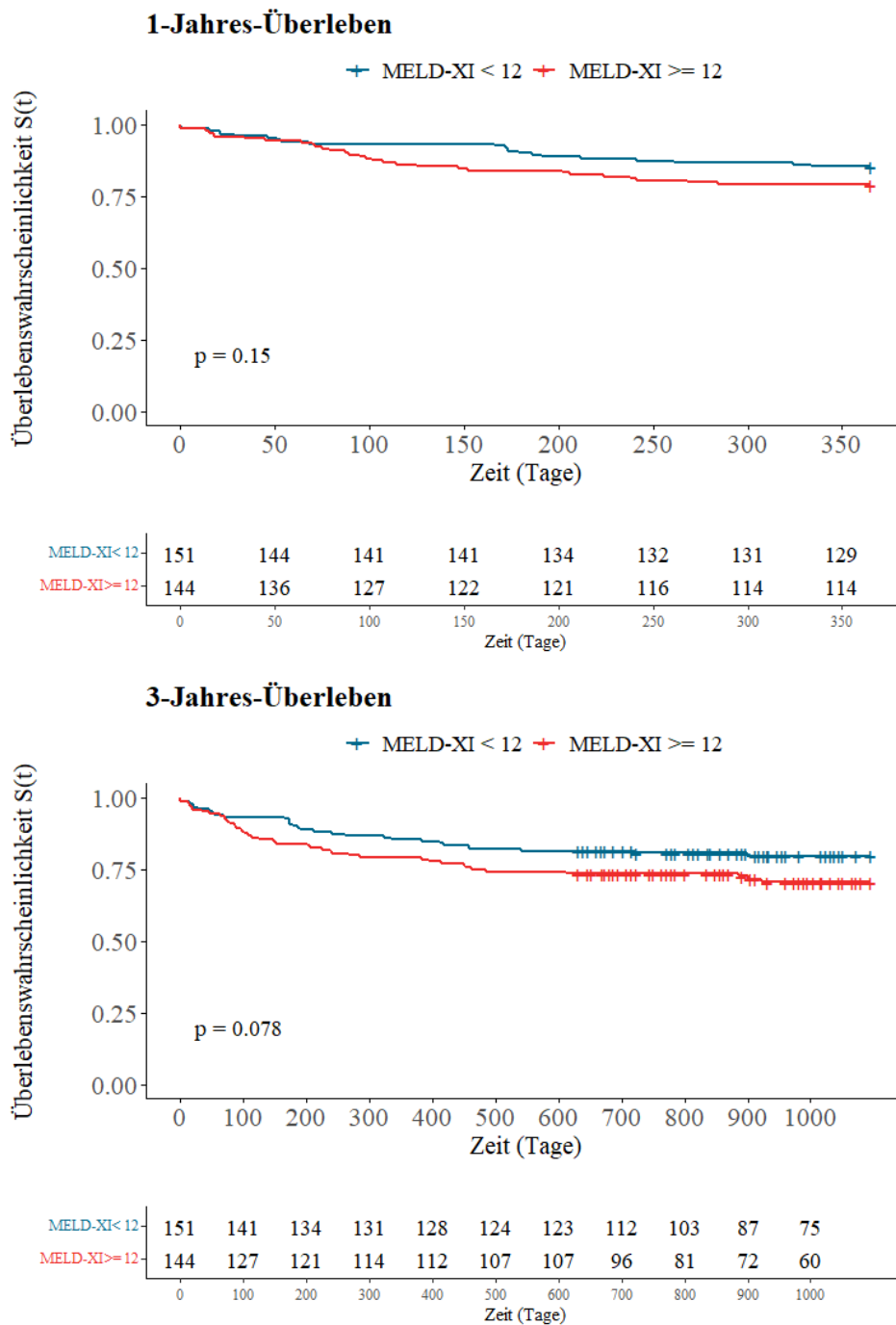


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten mit Aortenklappenstenose dichotomisiert nach MELD-XI-Werten

Patienten mit einem niedrigen MELD-Na-Score (<12) hatten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 88.2% (KI 83.3%, 93.5%), Patienten mit einem hohen MELD-Na-Score (≥ 12) von 76.1% (KI 69.4, 83.4%). Die Ergebnisse eines Log-Rank-Tests zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensverteilungen der beiden Studiengruppen, $\chi^2(1) = 7.5, p = 0.006$. Die

3-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit niedrigem MELD-Na-Score von 82.7% (KI 76.8%, 89.0%) und Patienten mit hohem Score von 67.3% (KI 59.8%, 75.7%) unterschieden sich ebenfalls signifikant ($\chi^2(1) = 9.0, p = 0.003$).

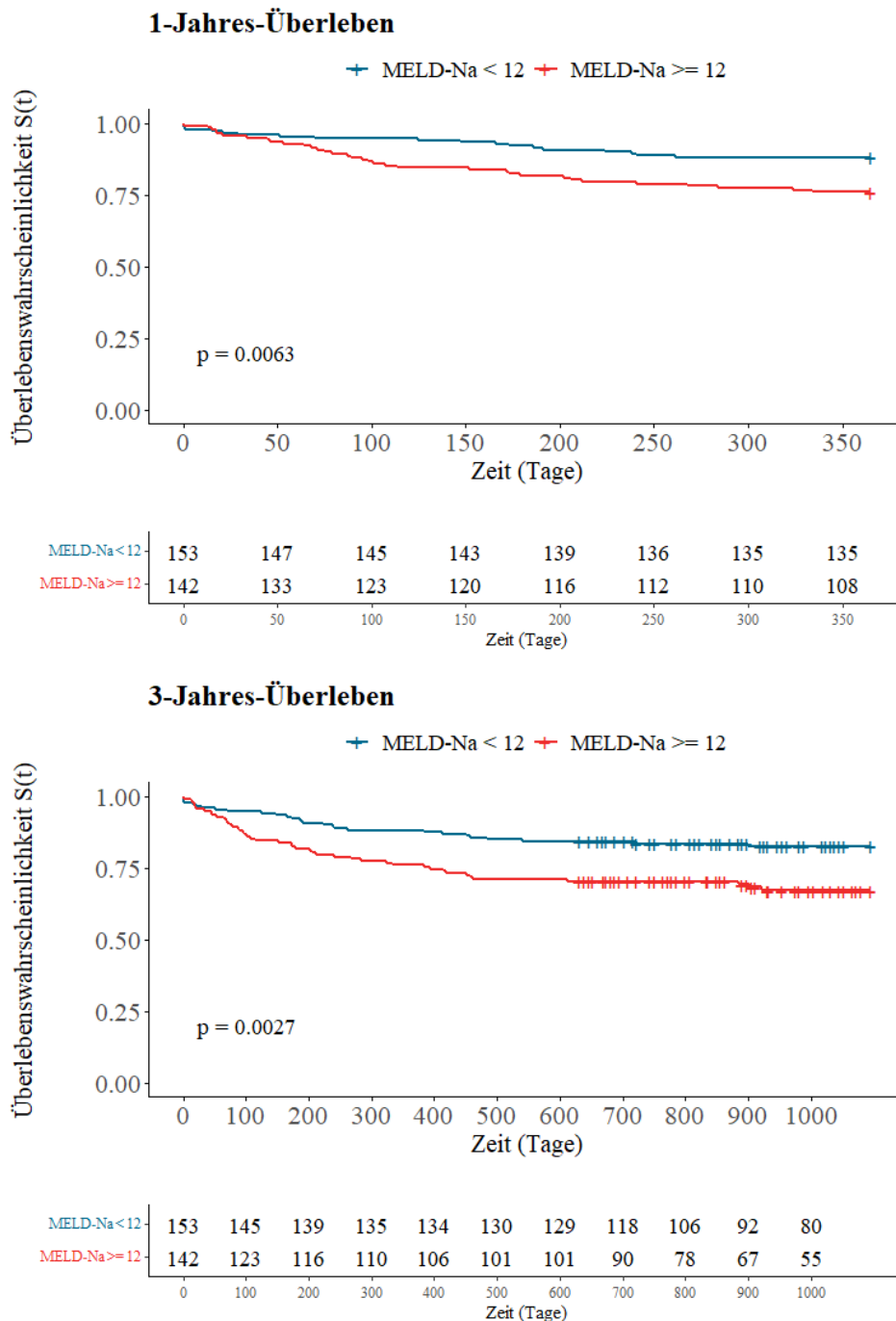


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten mit Aortenklappenstenose dichotomisiert nach MELD-Na-Werten

4.3.4 Myokarditis

Die univariaten Analysen ergaben für keine Variable signifikante Unterschiede zwischen lebenden und verstorbenen Patienten mit Myokarditis. Daher wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.

4.3.5 STEMI

Auf Basis der univariaten Analysen und der Backward Variable Selection wurden für die Analysen der Patienten mit STEMI die Variablen MELD, MELD-XI, MELD-Na, Diabetes, die Einnahme von ACE/AT1-Blockern, Alter, Albumin und BNP ausgewählt. Mit Hilfe des VIFs konnte eine Multikollinearität der Variablen ausgeschlossen werden.

Binomiale logistische Regression

Eine binomiale logistische Regression wurde mit oben genannten Variablen sowohl mit als auch ohne den jeweiligen MELD-Score gerechnet. Mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests (siehe Tabelle 20) konnte das jeweilige Modell ohne Score verworfen werden. Die Regressionsmodelle mit Score waren statistisch signifikant, MELD: $\chi^2(6) = 81.41$, $p < 0.05$, MELD-XI: $\chi^2(6) = 75.97$, $p < 0.05$, MELD-Na: $\chi^2(6) = 80.8$, $p < 0.05$, sodass auch das Nullmodell verworfen werden konnte.

Tabelle 20 Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei Patienten mit STEMI

Modell ohne Score im Vergleich zu Modell mit	X²	Freiheitsgrade	p
MELD	10.89	1	<0.05
MELD-XI	5.45	1	<0.05
MELD-Na	10.28	1	<0.05

Der jeweilige MELD-Score (MELD: $p < 0.05$, MELD-XI: $p < 0.05$, MELD-Na: $p < 0.05$) und die Variablen Diabetes, Einnahme von ACE/AT1-Blockern und BNP hatten in jedem Modell einen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung. Das Alter und Albumin hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Für jeden zusätzlichen Punkt des MELD-Scores stieg das Risiko im Beobachtungszeitraum zu versterben um 23% (KI 9%, 42%), für jeden zusätzlichen Punkt des MELD-XI-Scores um 18% (KI 3%, 38%) und für jeden zusätzlichen Punkt des MELD-Na-Scores um 21% (KI 8%, 39%). Alle Modellkoeffizienten und Odds können Tabelle 21, Tabelle 22 und Tabelle 23 entnommen werden.

Tabelle 21 Binomiale logistische Regression für Patienten mit STEMI, MELD-Score

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-3.46 (-8.93, 1.54)	0.03 (0.0, 4.67)	0.19
MELD	0.21 (0.08, 0.35)	1.23 (1.09, 1.42)	<0.05
Diabetes	1.70 (0.39, 3.2)	5.5 (1.48, 24.55)	<0.05
ACE/AT1-Blocker	-2.76 (-5.13, -0.76)	0.06 (0.01, 0.47)	<0.05
Alter	0.04 (-0.01, 0.09)	1.04 (0.99, 1.1)	0.14
Albumin	-0.09 (-0.22, 0.04)	0.91 (0.81, 1.04)	0.16
BNP	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (1.0, 1.0)	<0.05

Tabelle 22 Binomiale logistische Regression für Patienten mit STEMI, MELD-XI-Score

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-3.27 (-8.88, 1.98)	0.04 (0.0, 7.25)	0.23
MELD-XI	0.17 (0.03, 0.32)	1.18 (1.03, 1.38)	<0.05
Diabetes	1.54 (0.29, 2.92)	4.65 (1.34, 18.53)	<0.05
ACE/AT1-Blocker	-2.69 (-4.93, -0.74)	0.07 (0.01, 0.48)	<0.05
Alter	0.04 (-0.01, 0.1)	1.04 (0.99, 1.1)	0.09
Albumin	-0.1 (-0.22, 0.03)	0.91 (0.8, 1.03)	0.11
BNP	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (1.0, 1.0)	<0.05

Tabelle 23 Binomiale logistische Regression für Patienten mit STEMI, MELD-Na-Score

Variable	Koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-3.12 (-8.43, 1.8)	0.04 (0.0, 6.02)	0.22
MELD-Na	0.19 (0.07, 0.33)	1.21 (1.08, 1.39)	<0.05
Diabetes	1.73 (0.41, 3.23)	5.62 (1.5, 25.28)	<0.05
ACE/AT1-Blocker	-2.98 (-5.33, -1.01)	0.05 (0.0, 0.37)	<0.05
Alter	0.03 (-0.02, 0.09)	1.03 (0.98, 1.09)	0.21
Albumin	-0.09 (-0.21, 0.04)	0.92 (0.81, 1.04)	0.16
BNP	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (1.0, 1.0)	<0.05

Das deskriptive Nagelkerke R^2 wurde für die drei Modelle berichtet und ergab eine sehr gute Varianzaufklärung, MELD: $R^2 = 0.672$, MELD-XI: $R^2 = 0.637$, MELD-Na: $R^2 = 0.668$ (Backhaus et al. 2006). Aufgrund des höchsten R^2 wurde der MELD-Score für die weiteren Analysen verwendet.

ROC-Analyse

Der optimale Cut-Off-Wert zur Vorhersage der Mortalität von STEMI-Patienten ergab sich über den größten Youden-Index in einer durchgeführten ROC-Analyse. Für den MELD-Score lag er für die 1-Jahres-Mortalität bei 9.5 (KI 9.5, 13.5) mit einer Sensitivität von 0.85 (KI 0.7,

0.98) und einer Spezifität von 0.77 (KI 0.67, 0.92) und für die 3-Jahres-Mortalität bei 12.0 (KI 9.5, 13.5) mit einer Sensitivität von 0.83 (KI 0.67, 0.95) und einer Spezifität von 0.82 (KI 0.68, 0.93). Auch hier wurde trotz geringer Differenzen ein optimaler Cut-Off-Wert des MELD-Scores zur Vorhersage des Überlebens von 12 angenommen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzeugen.

Überlebenszeitanalyse

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier Analyse zum Vergleich des Überlebens von Patienten mit STEMI, die nach MELD dichotomisiert wurden, sind in Abbildung 9 dargestellt. Patienten mit einem niedrigen MELD-Score (<12) hatten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 92.3% (KI 87.8%, 97.0%), Patienten mit einem hohen MELD-Score (≥ 12) von 43.4% (KI 31.91%, 59.02%). Dabei ist eine starke Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit vor allem innerhalb der ersten 50 Tage zu beobachten. Die Ergebnisse eines Log-Rank-Tests zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensverteilungen der beiden Studiengruppen, $\chi^2(1) = 59.9$, $p < 0.001$. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem hohen MELD-Score (≥ 12) betrug 115 Tage (KI 24, NA). Die 3-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit niedrigem Score von 91.5% (KI 86.8%, 96.4%) und Patienten mit hohem Score von 41.5% (KI 30.2%, 57.1%) unterschieden sich ebenfalls signifikant ($\chi^2(1) = 61.6$, $p < 0.001$). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem hohen MELD-Score (≥ 12) betrug ebenfalls 115 Tage (KI 24, NA).

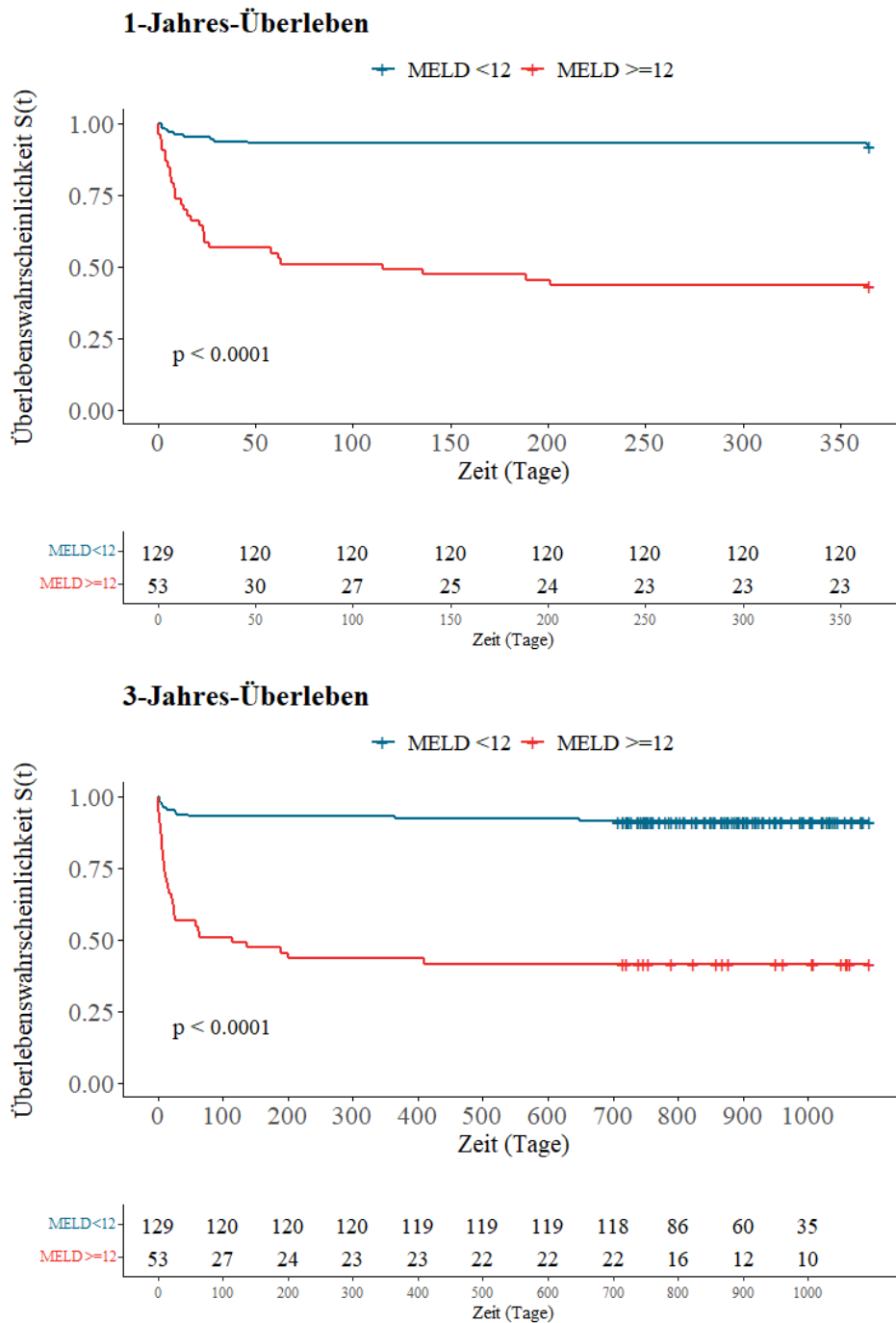


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Überlebenskurven von STEMI-Patienten dichotomisiert nach MELD-Werten

COX-Analyse

Die multivariaten Regressionsmodelle wurden für Patienten mit STEMI mit den Variablen Diabetes, ACE/AT1-Blocker, Alter, Albumin, BNP und MELD als metrische sowie als kategoriale Variable gerechnet. Die p-Werte der drei Gesamttests für die Cox-Analysen stimmten gut überein und waren signifikant, sodass das Nullmodell sicher verworfen werden konnte. Die Analysen ergaben, dass eine Erhöhung des MELD-Scores um eine Einheit mit einem erhöhten

Risiko für 1-Jahres-Mortalität verbunden war (HR: 1.13, KI: 1.05, 1.22, $p < 0.05$ für MELD). Patienten mit einem hohen MELD (≥ 12) hatten eine um den Faktor 4.17 (KI: 1.62, 10.74, $p < 0.05$ für MELD) erhöhte 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Score (< 12). Die Erhöhung des MELD um eine Einheit erhöhte das Risiko innerhalb von drei Jahren zu versterben um 12% (HR: 1.12, KI: 1.04, 1.21, $p < 0.05$). Bei Patienten mit hohem MELD-Score (≥ 12) war das Risiko im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Score (< 12) um den Faktor 3.51 (KI: 1.40, 8.79, $p < 0.05$) erhöht. Diabetes war ein signifikanter negativer Prädiktor und ACE/AT1-Blocker und Albumin waren signifikante positive Prädiktoren sowohl des 1-Jahres- als auch des 3-Jahres-Überlebens. Alter und BNP hatten keinen signifikanten Einfluss. Alle Modellkoeffizienten und Odds können Tabelle 24 und Tabelle 25 entnommen werden.

Tabelle 24 COX-Analyse der Patienten mit STEMI, 1-Jahres-Überleben

QUANTITATIV			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD	0.12	1.13 (1.05, 1.22)	<0.05
Diabetes	1.15	3.17 (1.38, 7.28)	<0.05
ACE/AT1-Blocker	-1.37	0.25 (0.10, 0.65)	<0.05
Alter	0.02	1.02 (0.99, 1.05)	0.25
Albumin	-0.10	0.91 (0.84, 0.97)	<0.05
BNP	0.00	1.00 (1.00, 1.00)	0.75
Likelihood-Ratio-Test = 62.16 (6), $p = < 0.05$		Log-Rank-Test = 90.57 (6), $p = < 0.05$	
Wald-Test = 64.05 (6), $p = < 0.05$			
KATEGORIAL			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD < 12	1.43	4.17 (1.62, 10.74)	<0.05
Diabetes	1.41	4.11 (1.84, 9.18)	<0.05
ACE/AT1-Blocker	-1.46	0.23 (0.09, 0.59)	<0.05
Alter	0.02	1.02 (0.99, 1.05)	0.12
Albumin	-0.09	0.92 (0.85, 0.98)	<0.05
BNP	0.00	1.00 (1.00, 1.00)	0.53
Likelihood-Ratio-Test = 62.1 (6), $p = < 0.05$		Log-Rank-Test = 80.55 (6), $p = < 0.05$	
Wald-Test = 55.27 (6), $p = < 0.05$			

Tabelle 25 COX-Analyse der Patienten mit STEMI, 3-Jahres-Überleben

QUANTITATIV			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD	0.11	1.12 (1.04, 1.21)	<0.05
Diabetes	1.09	2.97 (1.32, 6.67)	<0.05
ACE/AT1-Blocker	-1.52	0.22 (0.09, 0.53)	<0.05
Alter	0.02	1.02 (0.99, 1.05)	0.22
Albumin	-0.10	0.90 (0.84, 0.97)	<0.05
BNP	0.00	1.00 (1.00, 1.00)	0.61
Likelihood-Ratio-Test = 67.79 (6), p = <0.05		Log-Rank-Test = 101.8 (6), p = <0.05	
Wald-Test = 69.58 (6), p = <0.05			
KATEGORIAL			
Variable	Koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
MELD <12	1.25	3.51 (1.40, 8.79)	<0.05
Diabetes	1.34	3.81 (1.75, 8.29)	<0.05
ACE/AT1-Blocker	-1.61	0.20 (0.08, 0.49)	<0.05
Alter	0.02	1.02 (0.99, 1.05)	0.11
Albumin	-0.09	0.91 (0.85, 0.98)	<0.05
BNP	0.00	1.00 (1.00, 1.00)	<0.05
Likelihood-Ratio-Test = 67.4 (6), p = <0.05		Log-Rank-Test = 92.58 (6), p = <0.05	
Wald-Test = 61.91 (6), p = <0.05			

5 Diskussion

Das von Malinchoc et al. (2000), Heuman et al. (2007) und Kim et al. (2008) entwickelte MELD-Scoring-System dient nicht nur zur Einschätzung der Leberfunktion bei Patienten, die auf eine Spenderleber warten, sondern gilt seit einigen Jahren auch als gutes Assessment-Tool des klinischen Outcomes bei Patienten mit verschiedenen kardiologischen Erkrankungen (Suman et al. 2004, Sun et al. 2011, Chokshi et al. 2012, de Moraes und da Fonseca-Neto 2018, He et al. 2018). So haben beispielsweise Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Endstadium eine signifikant erhöhte Mortalität, wenn sie einen erhöhten MELD-XI-Score aufweisen (Critsinelis et al. 2018). Die in die Scores einfließenden Blutwerte Serumkreatinin, Bilirubin, INR und Serumnatrium spiegeln die Funktion der Leber und der Niere wider, die durch vielfältige Mechanismen mit dem kardiovaskulären System interagieren. Liegt eine Dysfunktion eines dieser Organe vor, so hat dies Auswirkungen auf die anderen und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Shlipak et al. 2002, Poelzl et al. 2012, Damman et al. 2014b, Huseynov et al. 2016).

Das Assessment der Leber- und Nierendysfunktion mittels des MELD-Scoring-Systems zur Vorhersage des klinischen Outcomes bei kardiologischen Erkrankungen ist eine einfache Methode. Die dafür verwendeten Laborparameter sind schnell verfügbar und werden oft standardmäßig zur Diagnostik erhoben. Außerdem stehen für die Berechnung der Scores Online-Rechner zur Verfügung, die die geltenden Regeln berücksichtigen und Einheiten umrechnen können. Dadurch kann das Scoring-System sowohl im klinischen als auch ambulanten Setting verwendet werden und zur Entscheidungsfindung bei der Festlegung des optimalen Behandlungsplans für Patienten beitragen.

In dieser Arbeit wird anhand retrospektiver Analysen demonstriert, dass das MELD-Scoring-System auch bei Patienten mit weiteren kardiologischen Erkrankungen zur Vorhersage des klinischen Outcomes eingesetzt werden kann. Diese sollen in folgenden Abschnitten jeweils näher beleuchtet werden.

5.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Zunächst wurden die Patienten aller vier Krankheitsbilder gemeinsam betrachtet. Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstarben, hatten signifikant höhere MELD-, MELD-XI- und MELD-Na-Werte im Vergleich zu Patienten, die überlebten. In der binomialen logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass die Vorhersagegenauigkeit der Mortalität signifikant

besser war, wenn einer der Scores mit in die Vorhersage einbezogen wurde. Dafür eignete sich der MELD-Na-Score am besten und wurde für die weiteren Analysen verwendet. Ein optimale Cut-off-Wert des MELD-Na-Scores von 11,5 wurde in einer ROC-Analyse des 1- und 3-Jahres-Überleben ermittelt. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde in dieser Studie ein Score von 12 als Standardwert für die Dichotomisierung aller Patientengruppen nach ihrem MELD-Score festgelegt. Zudem diente in anderen Studien (Kim et al. 2013, Wernly et al. 2018, Peeraphatdit et al. 2020) ebenfalls ein MELD von 12 als Cut-off. Ein hoher MELD-Na-Score (≥ 12) war im gesamten Patientenkollektiv sowohl mit einer erhöhten 1- als auch 3-Jahres-Mortalität assoziiert. So starben 17.8% mehr Patienten innerhalb von drei Jahren, die einen hohen MELD-Na hatten. Außerdem konnte in den multivariaten COX-Analysen gezeigt werden, dass der MELD-Na ein unabhängiger Prädiktor sowohl der 1- als auch 3-Jahres-Mortalität im gesamten Patientenkollektiv war. Dies gilt sowohl für den MELD-Na als quantitative als auch als kategoriale (MELD-Na $< 12 / \geq 12$) Variable. Patienten, die einen Punkt mehr im MELD-Na-Score aufwiesen, hatten ein um 9% erhöhtes Risiko, innerhalb des Beobachtungszeitraum zu versterben.

In diese Studie wurden Patienten mit insgesamt vier verschiedenen kardiologischen Erkrankungen eingeschlossen, die chronisch oder akut auftreten können. Daher kann der MELD-Na neben anderen bekannten Risikofaktoren wie Adipositas oder Rauchen (G. Herold 2019) z.B. bei Patienten angewendet werden, bei denen der Verdacht besteht oder bereits die Diagnose einer kardiologische Erkrankung gestellt wurde, um die Mortalität genauer schätzen zu können.

Weitere unabhängige Risikofaktoren in dieser Studie für sowohl die 1- als auch die 3-Jahres-Mortalität waren die Herzfrequenz, der systolische Blutdruck, das Hämoglobin und das Alter. In der Literatur waren eine erhöhte HF (Boudoulas et al. 2015), ein erniedrigtes Hämoglobin (Lee et al. 2018) und ein erhöhtes Alter (G. Herold 2019) bei Patienten mit kardiologischen Erkrankungen ebenfalls mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Während ein erhöhter systolischer Blutdruck in der Literatur das Risiko zu versterben erhöht (Bundy et al. 2017), zeigte dieser in der vorliegenden Arbeit einen prognostisch günstigen Einfluss für das gesamte Patientenkollektiv. In den Analysen der einzelnen Krankheitsbilder war der systolische Blutdruck nur für die Vorhersage der 3-Jahres-Mortalität bei HI-Patienten relevant, nicht aber bei der 1-Jahres-Mortalität oder bei Patienten mit STEMI.

Der MELD-Na-Score eignet sich als Assessment-Tool für die Leber- und Nierenfunktion und kann zur Vorhersage der 1- und 3-Jahres-Mortalität herangezogen werden. Daher ist es sinnvoll, den Score in die Therapieplanung von kardiologischen Patienten einzubeziehen, um den Einfluss von der Leber- und Nierenfunktion auf die Prognose zu berücksichtigen.

5.2 Herzinsuffizienz

Diese Studie ergab, dass sich die Vorhersagegenauigkeit der Mortalität von Patienten mit HI signifikant verbessert, wenn das MELD-Scoring-System in die Vorhersage einbezogen wird. Patienten mit HI, die im Beobachtungszeitraum verstarben, hatten signifikant erhöhte MELD-, MELD-XI- und MELD-Na-Werte im Vergleich zu Patienten, die überlebten. Ein MELD-Na ≥ 12 war bei Patienten mit HI sowohl mit einer erhöhten 1- als auch 3-Jahres-Mortalität assoziiert. So starben 11,1% mehr Patienten innerhalb von drei Jahren, die einen hohen MELD-Na hatten. Verstorbene Patienten hatten außerdem ein signifikant niedrigeres Serumnatrium als Patienten, die überlebten. Im Vergleich der drei Scores für die Vorhersage der Mortalität eignete sich der MELD-Na am besten, wobei durch den Einschluss von Natrium in den Score zusätzliche Risikoinformationen berücksichtigt werden können. Bei Patienten mit einer HI liegt häufig zusätzlich eine Hyponatriämie vor, die durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und vermehrte Vasopressinausschüttung aufgrund eines verringerten Herzzeitvolumens entsteht. Eine Hyponatriämie bei HI-Patienten ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Romanovsky et al. 2011).

Es wurden Patienten untersucht, die sich in der Ambulanz für HI des Universitätsklinikums Jena mit einer HI in jedem Stadium vorstellten. Bereits durchgeführten Studien analysierten das MELD-Scoring-System als Assessment-Tool bei Patienten, die aufgrund einer Dekompensation hospitalisiert wurden (Abe et al. 2014, Sern Lim 2016, Okano et al. 2020) oder sich für eine Herztransplantationsevaluation vorstellten (Kim et al. 2013), sich also im fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung befanden. Vor allem bei langem Bestehen ist eine HI durch eine Multiorgan dysfunktion gekennzeichnet, die auf einer eingeschränkten Herzfunktion beruht. Daraus resultierende Leber- und/ oder Nierendysfunktionen sind mit einer schlechten Prognose assoziiert und können mithilfe des MELD-Scoring-Systems erfasst werden. Mit Hilfe dieser Arbeit konnte demonstriert werden, dass sich das MELD-Scoring-System für Patienten mit einer HI in jedem Stadium, also auch in kompensierten Stadien und zu Beginn ihrer Erkrankung, für die Vorhersage eignet. Daher ist anzunehmen, dass eine Multiorganinteraktion bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden ist, und Einfluss auf die Prognose von einer HI nehmen kann. In fortgeschrittenen Stadien ist durch eine Unterstützung der Herzleistung mittels eines LVADs sogar eine signifikante Besserung des MELD-XIs nach 30 Tagen zu beobachten (Yang et al. 2012). Dies lässt vermuten, dass die kardiale Hepatopathie bei HI reversibel sein kann und dass eine Verbesserung der Herzfunktion zu einer Verbesserung der Leberfunktion führen kann.

In den multivariaten COX-Analysen war der MELD-Na als quantitative Variable ein unabhängiger Prädiktor der 3-Jahres-, nicht aber der 1-Jahres-Mortalität. Der MELD-Na als kategoriale Variable (MELD-Na $<12/ \geq 12$) war kein unabhängiger Prädiktor der Mortalität. Der MELD-Na kann bei Patienten mit HI also vor allem für die langfristige Vorhersage in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.

Neben einem erhöhten MELD-Na wurden weitere Risikofaktoren für die 3-Jahresmortalität identifiziert, darunter ein höheres Alter, eine erhöhte Herzfrequenz, ein niedriger systolischer Blutdruck und ein niedriges Hämoglobin. Ein hoher systolischer Blutdruck ist bei vielen kardiologischen Erkrankungen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden und sollte gesenkt werden (G. Herold 2019). Im Gegensatz dazu deutet ein niedriger systolischer Blutdruck bei Patienten mit chronischer HI auf eine reduzierte Herzleistung hin und ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (Raphael et al. 2009). Liegt zusätzlich zu einer HI außerdem ein erniedrigtes Serumhämoglobin vor, ist dies mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert (Young et al. 2008). Da die Ursachen einer HI oft multifaktoriell sind, sollte das MELD-Scoring-System als Assessment-Tool der Leber- und Nierendysfunktion als zusätzlicher Parameter in die Risikoanalyse bei diesen Patienten einfließen und nicht isoliert betrachtet werden.

Im Vergleich zu den Studien von Yang et al. (2012) und Kim et al. (2013) wurde keine Differenzierung von Patienten mit und ohne oAK vorgenommen. Zwar erhöhen die durch die Einnahme von Phenprocoumon oder NOAKs erhöhten INR-Werte sowohl den MELD- als auch den MELD-Na-Score, jedoch konnte in den univariaten Analysen nicht festgestellt werden, dass sich die Anzahl der verstorbenen Patienten signifikant zwischen Patienten mit und ohne oAK unterscheidet.

Neben dem MELD-XI ist auch eine reduzierte LVEF ein unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität bei Patienten mit HI (Abe et al. 2014). Verstorbene HI-Patienten des Universitätsklinikums Jena hatten signifikant häufiger eine HF_rEF als Patienten, die überlebten. Jedoch konnte die Variable nicht in das Vorhersagemodell aufgenommen werden, da nicht für $>90\%$ der Patienten Daten einer Echokardiographie vorlagen. Gotou et al. (2022) untersuchten die Vorhersage der Mortalität nach der Entlassung von Patienten mit chronischer HF mithilfe des MELD-XI- und MELD-Na-Scores, und unterschieden dabei zwischen HF_rEF (LVEF $<40\%$), Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion (HF_{mr}EF, LVEF 40–49%) und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF_pEF, LVEF $\geq 50\%$). Patienten mit HF_rEF und einem MELD-XI ≥ 12 oder einem MELD-Na ≥ 14 hatten eine höhere Mortalität als Patienten mit einem niedrigen Score. Lag eine HF_{mr}EF oder eine HF_pEF vor, wurden Patienten mit hohen Scores

signifikant häufiger rehospitalisiert, verstarben aber nicht häufiger als Patienten mit niedrigen Scores. Aufgrund der Datenlage konnte dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit nicht näher untersucht werden.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen den Nutzen des MELD-Scoring-Systems bei der Vorhersage der Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz und ergänzen bestehende Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Leber- und Nierenfunktionen und dem Schweregrad der Erkrankung. Die Verwendung von MELD-XI während des Krankenhausaufenthaltes könnte dabei helfen, Patienten mit einem höheren Risiko für eine schlechtere Prognose früher zu identifizieren (Mizobuchi et al. 2022) und gezielte Behandlungen einzuleiten. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um die klinische Relevanz und Anwendbarkeit dieser Ergebnisse zu bestätigen und um zu untersuchen, ob eine engmaschigere Überwachung der Leberfunktionen im Verlauf der Erkrankung zu besseren Ergebnissen führen kann. Dabei sollte die Vorhersagegenauigkeit der drei verschiedenen Scores verglichen werden.

5.3 Aortenklappenstenose

Die untersuchten Patienten mit einer fortgeschrittenen AS, die am Universitätsklinikum Jena eine TAVI erhielten und im Verlauf starben, hatten im Vergleich zu überlebenden Patienten signifikant erhöhte MELD-, MELD-XI- und MELD-Na-Scores. Die mit Hilfe des MELD-Scoring-Systems erfasste Leber- und/oder eine Nierendysfunktion vor einer TAVI ist mit einem schlechteren Outcome nach dem Eingriff assoziiert (Yamamoto et al. 2013, Takagi et al. 2019).

Patienten, die vor dem Eingriff einen erhöhten MELD- oder MELD-Na-Score (≥ 12) aufwiesen, hatten eine signifikant erhöhte 1- und 3-Jahres Mortalität. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen Patienten mit niedrigem und hohem MELD-XI-Score unterschieden sich nicht signifikant.

Es konnte nicht gezeigt werden, dass sich die Vorhersagegenauigkeit der Mortalität bei Patienten mit AS durch Einschluss einer der drei MELD-Scores verbessert. Die Vorhersagegenauigkeit war in dieser Arbeit schlechter, wenn einer der Scores mit einbezogen wurde. In bisherigen Studien waren der MELD- oder der MELD-XI-Score jedoch unabhängige Prädiktoren der Mortalität und eine Erhöhung des Scores mit einem Anstieg des Sterberisikos um 13% (Peeraphatdit et al. 2020) bzw. bei einem MELD-XI > 10 im Vergleich zu einem niedrigen Score um den Faktor 2.21 (Arai et al. 2017) assoziiert. Der MELD-Na-Score wurde bisher nicht für die Vorhersage der Mortalität nach TAVI bei AS-Patienten verwendet. Außerdem fand kein Vergleich

der drei Scores statt, um zu testen, welcher Score in der Vorhersagegenauigkeit überlegen ist. Es bleibt unklar, ob die fehlenden signifikanten Ergebnisse auf die im Vergleich zu anderen vorliegenden Studien kleinere Stichprobengröße zurückzuführen sind oder auf andere Faktoren.

Ähnlich zu den Ergebnissen von Arai et al. (2017), die das Vorliegen von Vorhofflimmern als unabhängigen Risikofaktor für die 6-Monats-Mortalität identifizierten, war auch für die Patienten des Universitätsklinikums Jena das Vorliegen von Vorhofflimmern mit einer Steigerung der Mortalität innerhalb des Beobachtungszeitraumes um den Faktor 1.99 verbunden. Zudem war die Mortalität bei Männern im Vergleich zu Frauen um 52% erhöht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit fortgeschrittener AS und erhöhtem MELD- oder MELD-Na-Score vor einer TAVI ein höheres Sterberisiko aufweisen. Das Vorliegen von Vorhofflimmern und männlichem Geschlecht waren ebenfalls mit einer erhöhten Sterblichkeit nach der TAVI verbunden. Obwohl frühere Studien den MELD- oder MELD-XI-Score als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität identifiziert hatten, konnte in dieser Untersuchung nicht gezeigt werden, dass einer der drei Scores die Vorhersage der Mortalität verbessert.

5.4 Myokarditis

Nach jetzigem Kenntnisstand wurde das MELD-Scoring-System zur Vorhersage der Mortalität bei akuter Myokarditis noch nicht in der Literatur untersucht. Einige Studien zeigten jedoch, dass eine akute Herzinsuffizienz – ausgelöst z.B. durch eine akute Myokarditis – mit einer schlechteren Prognose des Überlebens einhergeht, wenn diese Patienten einen erhöhten MELD-XI- bzw. MELD- oder MELD-Na-Score aufwiesen (Biegus et al. 2016, Liao et al. 2021). Zum einen sind eine bereits vorliegende Leber- und/ oder Niereninsuffizienz bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Tang und Mullens 2010, Samsky et al. 2016). Zum anderen kann auch die akute Herzinsuffizienz durch eine venöse Stauung und systemische Hypoperfusion zu einer Organdysfunktion der Leber und der Niere führen (Parissis et al. 2016). Neben chronischen können also auch akute Schädigungen des Herzens mit Endorganschäden einhergehen, weshalb ein erhöhter Punktwert im MELD-Scoring-System frühzeitig auf eine schlechte Prognose hinweisen kann. Diese Annahmen führten zu der Hypothese, dass sich die Vorhersage des Überlebens von Patienten mit akuter Myokarditis mit Hilfe des MELD-Scoring-Systems verbessert.

Diese Studie konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen einem erhöhten MELD-/MELD-XI-/MELD-Na-Score und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit akuter Myokarditis feststellen. Von den insgesamt 33 Patienten, die aufgrund einer akuten Myokarditis am Universitätsklinikum Jena behandelt wurden, verstarben 4 Patienten (12,12%) innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3 Jahren. Diese hatten im Vergleich zu Patienten, die überlebt haben, keine erhöhten MELD-Scores oder signifikante Unterschiede in anderen untersuchten Variablen wie dem CRP oder BNP. Diese Laborwerte waren bei Patienten mit akuter Myokarditis in bereits durchgeführten Studien jedoch signifikant erhöht (Takemura et al. 1995, Kindermann et al. 2012), auch wenn Werte im Normbereich eine akute Myokarditis nicht ausschlossen. Daher ist davon auszugehen, dass die geringe Stichprobengröße in dieser Studie dazu geführt hat, dass keine signifikanten Unterschiede in den statistischen Analysen nachgewiesen werden konnten. Trotz der großen Anzahl an Patienten in der Datenbank des Universitätsklinikums Jena mit einer Myokardbiopsie, konnten nur bei einer deutlich geringeren Anzahl eine akute Myokarditis nachgewiesen und diese Patienten auch für mindestens ein Jahr weiterverfolgt werden.

Obwohl sich die Hypothese nicht bestätigen ließ, ist ein Zusammenhang aufgrund der Pathophysiologie und Ergebnissen bisheriger Analysen von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz dennoch plausibel und sollte mit Hilfe weiterer Studien untersucht werden.

5.5 STEMI

Mithilfe dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass sich das MELD-Scoring-System für die Vorhersage der Mortalität von Patienten mit STEMI eignet. Dabei übertraf die Vorhersagegenauigkeit der Mortalität des MELD-Scores die des MELD-XI- und MELD-Na-Scores.

Patienten mit STEMI, die im Beobachtungszeitraum verstarben, wiesen im Vergleich zu überlebenden Patienten signifikant höhere MELD-, MELD-XI- und MELD-Na-Werte auf. Ein MELD ≥ 12 war bei Patienten mit STEMI sowohl mit einer deutlich erhöhten 1- als auch 3-Jahres-Mortalität verbunden. Innerhalb von drei Jahren starben 50% mehr Patienten mit einem MELD ≥ 12 im Vergleich zu Patienten mit einem MELD < 12 . Die Überlebenszeitanalyse (Abbildung 9) zeigt, dass die Hälfte der Patienten mit hohem Score bereits nach 115 Tagen verstarb. Besonders in den ersten 30 Tagen fiel die Kurve steil ab, was auf eine hohe Kurzzeitsterblichkeit in Verbindung mit einem hohen MELD-Score hinweist. Zusätzliche prospektive Studien sollten durchgeführt werden, um die Veränderungen des MELD-Scoring-Systems nach STEMI zu untersuchen und die prognostischen Auswirkungen auf die Mortalität zu evaluieren.

In den multivariaten COX-Analysen konnte gezeigt werden, dass neben einem erhöhten MELD-Score außerdem erniedrigtes Serumalbumin und das Vorliegen von Diabetes negative Prädiktoren für das Überleben sind. Diese bereits bekannten Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bei STEMI-Patienten konnten somit bestätigt werden (Plakht et al. 2016, Figtree et al. 2021). Im Gegensatz dazu ist die Einnahme von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern mit einem geringeren Sterberisiko assoziiert. Diese verringern die Morbidität und verbessern die Überlebensrate nach akutem Herzinfarkt und auch bei chronischer Herzinsuffizienz (The ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group 1998).

Bisher wurde der MELD-Na-Score noch nicht für die Vorhersage der Mortalität von STEMI-Patienten untersucht. Die Ergebnisse des Vergleichs der drei Scores in dieser Arbeit zeigten, dass der MELD-NA-Score eine ähnliche diagnostische Leistungsfähigkeit wie der MELD-Score aufweist, jedoch leicht unterlegen ist ($R^2(\text{MELD}) = 0.672$, $R^2(\text{MELD-Na}) = 0.668$). Außerdem konnte eine Hyponatriämie bei STEMI-Patienten als prognostisch ungünstig identifiziert werden (Shah und Jahan 2019). Jedoch trat bei Patienten, die am Universitätsklinikum Jena nach STEMI verstarben, eine Hyponatriämie nicht signifikant häufiger auf. Da die Stichprobengröße mit 194 Patienten eher klein ist, sollten weitere Studien durchgeführt werden, um die Vorhersagegenauigkeit des MELD-Na-Scores bei STEMI-Patienten genau zu bestimmen und um mögliche Vorteile gegenüber anderen Scores zu untersuchen.

Eine reduzierte LVEF $<40\%$ (HFrEF) trat bei verstorbenen STEMI-Patienten signifikant häufiger auf als bei überlebenden Patienten, ähnlich wie bei Patienten mit HI. Die Variable konnte jedoch aufgrund fehlender Echokardiographiebefunde für mehr als 10% der STEMI-Patienten ebenfalls nicht in den Vorhersagemodellen berücksichtigt werden. Allerdings ist eine reduzierte LVEF nach STEMI mit einer schlechteren Prognose assoziiert (van der Vleuten et al. 2008) und kann in Kombination mit dem MELD-Score zur Vorhersage des Langzeitüberlebens von Patienten mit akutem Koronarsyndrom genutzt werden (Kiris et al. 2018).

Auch bei Patienten mit STEMI bestehen komplexe Interaktionen zwischen Herz, Leber und Niere, welche Auswirkungen auf die Funktion der genannten Organe haben (Loncar et al. 2015, Huseynov et al. 2016). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das MELD-Scoring-System bei diesen Patienten ebenfalls zur Einschätzung der Leber- und Nierenfunktion eingesetzt werden kann. Aufgrund einer verbesserten Vorhersagegenauigkeit sollte das MELD-Scoring-System als Assessment-Tool in die Vorhersage der Mortalität bei STEMI-Patienten einfließen.

5.6 Limitationen

Die vorliegende Arbeit analysiert retrospektiv erhobene Daten von Patienten, die sich am Universitätsklinikum Jena mit einem der vier kardiologischen Krankheitsbilder HI, AS, MD oder STEMI vorstellten. In zukünftigen Studien könnte mit einem prospektiven Studiendesign untersucht werden, ob das MELD-Scoring-System durch regelmäßige Evaluation zum Monitoring des Verlaufs der Erkrankungen geeignet ist, um frühzeitig Veränderungen festzustellen und dementsprechende Therapiekonzepte einzuleiten. Darüber hinaus könnte die Durchführung einer Multicenter-Studie in Erwägung gezogen werden, um insbesondere die Anzahl der Myokarditis-Patienten zu erhöhen.

Obwohl eine multivariate Analyse durchgeführt und eine Multikollinearität ausgeschlossen wurde, könnten verbleibende Störfaktoren die Ergebnisse dennoch beeinflusst haben. Die diagnostische Leistungsfähigkeit der Modelle zur Vorhersage der Mortalität war teilweise nur adäquat, weshalb weitere Studien notwendig sind, um die Ergebnisse zu validieren.

Ab 2016 wurde im Universitätsklinikum Jena häufiger NT-proBNP statt BNP bei Patienten mit HI bestimmt, da es eine höhere Stabilität und längere Halbwertszeit im Blutplasma im Vergleich zu BNP aufweist. Zum Zeitpunkt der ersten Laborkontrolle mit der Diagnose „HI“ fanden sich bei ca. 23% der Patienten keine BNP- oder NT-proBNP-Werte. Es lässt sich vermuten, dass die fehlenden signifikanten Ergebnisse in den univariaten Analysen vor allem bei den HI-Patienten auf eine zu geringe Datenmenge zurückzuführen sind.

Als primärer Endpunkt wurde in dieser Studie die Gesamtmortalität nach ein bzw. drei Jahren untersucht. Jedoch wäre es ebenfalls von Interesse gewesen, den Einfluss des MELD-Scoring-Systems auf die Vorhersage der kardiovaskulären Mortalität und der Entwicklung eines Endorganversagens, wie beispielsweise die Notwendigkeit eines LVADs oder einer Herztransplantation, zu untersuchen.

6 Schlussfolgerungen

Im folgenden Abschnitt werden die Erkenntnisse dieser retrospektiven single-center-Studie präsentiert und die Antworten auf die vier zentralen Forschungsfragen dargelegt.

Die Analyse des gesamten Patientenkollektivs ergab, dass Patienten des Universitätsklinikums Jena, die sich mit der Hauptdiagnose HI, AS, MD oder STEMI vorstellten und einen hohen Punktwert (≥ 12) im MELD-Scoring-System aufwiesen, eine höhere Mortalität hatten als Patienten mit einem niedrigen Score. Dies traf auch auf die Subgruppenanalysen der HI-, AS- und STEMI-Patienten zu, nicht aber auf die Patienten mit MD.

Die Vorhersagegenauigkeit der Gesamtmortalität verbesserte sich für Patienten mit HI und STEMI, sowie für das gesamte Patientenkollektiv signifikant, wenn einer der drei Scores in die Vorhersage einbezogen wurde. Dafür eigneten sich der MELD-Na am besten für das Gesamtkollektiv und für Patienten mit HI, und der MELD-Score für Patienten mit STEMI. Die Vorhersage der Mortalität der Patienten mit AS verbesserte sich nicht signifikant durch Einbeziehung des MELD-Scoring-Systems.

Der MELD-Na-Score war sowohl als quantitative als auch als kategoriale Variable (MELD-Na $</\geq 12$) ein unabhängiger negativer Prädiktor der 1- und 3-Jahres Mortalität im gesamten Patientenkollektiv. Gleiches galt für den MELD-Score bei STEMI-Patienten. Der MELD-Na als quantitative Variable war ein negativer unabhängiger Prädiktor der 3-Jahres-Mortalität von HI-Patienten. Weitere bekannte Risikofaktoren konnten bestätigt werden. Für die Untersuchung des Einflusses der LVEF lagen nicht genügend Daten vor.

Für Patienten mit akuter MD konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Als Ursache wird die kleine Stichprobengröße von nur 33 Patienten angenommen.

Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass das MELD-Scoring-System als Assessment-Tool der Leber- und Nierenfunktion zur Risikostratifizierung bei Patienten mit HI und STEMI herangezogen werden sollte und auch bei Patienten, die sich mit dem Verdacht einer kardiologischen Erkrankung vorstellen, verwendet werden kann.

7 Literaturverzeichnis

1. Abe S, Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, Nakamura Y, Yamauchi H, Iwaya S, Owada T, Miyata M, Sato T, et al. 2014. Liver dysfunction assessed by model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) scoring system predicts adverse prognosis in heart failure. *PLoS ONE*, 9(6):8–10.
2. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. 2009. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: Data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *European Journal of Heart Failure*, 11(2):170–177.
3. Arai T, Yashima F, Yanagisawa R, Tanaka M, Shimizu H, Fukuda K, Watanabe Y, Naganuma T, Araki M, Tada N, et al. 2017. Prognostic value of liver dysfunction assessed by MELD-XI scoring system in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology*, 228:648–653.
4. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. 2006. *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. Berlin: Springer.
5. Biegus J, Zymlński R, Sokolski M, Siwołowski P, Gajewski P, Nawrocka-Millward S, Poniewierka E, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. 2016. Impaired hepato-renal function defined by the MELD XI score as prognosticator in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 18(12):1518–1521.
6. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, et al. 2006. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology*, 130(6):1652–1660.
7. Birrer R, Takuda Y, Takara T. 2007. Hypoxic hepatopathy: Pathophysiology and prognosis. *Internal Medicine*, 46(14):1063–1070.
8. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R. 2003. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: A European study. *Gut*, 52(1):134–139.
9. Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H. 2015. Heart Rate, Life Expectancy and the Cardiovascular System: Therapeutic Considerations. *Cardiology (Switzerland)*, 132(4):199–212.
10. Bundesärztekammer V der. 2019. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt Online*, 105:1461–1464.
11. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, He H, Chen J, Whelton PK, He J. 2017. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiology*, 2(7):775–781.
12. Çelik O, Çiftci O, Müderrisoğlu İH. 2021. Prognostic value of MELD-XI score in patients

- referring to the emergency department with acute ST elevation myocardial infarction. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 28(6):361–366.
13. Cho HC, Jung HY, Sinn DH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Kim SW, Lee JH. 2011. Mortality after surgery in patients with liver cirrhosis: Comparison of Child-Turcotte-Pugh, MELD and MELDNa score. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23(1):51–59.
 14. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, Jiang J, Collado E, Shahzad K, Khawaja T, Farr M, Takayama H, Naka Y, et al. 2012. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: Application of the MELD scoring system for outcome prediction. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 31(6):591–600.
 15. Çınar T, Şaylık F, Selçuk M, Akbulut T, Orhan AL. 2022. The predictive value of the MELD-XI score for short- and long-term mortality in elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(4):887–895.
 16. Costa BP, Castro Sousa F, Serôdio M, Carvalho C. 2009. Value of MELD and MELD-based indices in surgical risk evaluation of cirrhotic patients: Retrospective analysis of 190 cases. *World Journal of Surgery*, 33(8):1711–1719.
 17. Critsinelis A, Kurihara C, Volkovicher N, Kawabori M, Sugiura T, Manon M, Wang S, Civitello AB, Morgan JA. 2018. Model of End-Stage Liver Disease-eXcluding International Normalized Ratio (MELD-XI) Scoring System to Predict Outcomes in Patients Who Undergo Left Ventricular Assist Device Implantation. *Annals of Thoracic Surgery*.
 18. Damman K, Navis G, Smilde TDJ, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. 2007. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *European Journal of Heart Failure*, 9(9):872–878.
 19. Damman K, Tang WHW, Testani JM, McMurray JJV. 2014a. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *European Heart Journal*, 35(48):3413–3416.
 20. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. 2014b. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *European Heart Journal*, 35(7):455–469.
 21. Danielsen KV, Wiese S, Busk T, Nabilou P, Kronborg TM, Petersen CL, Hove JD, Møller S, Bendtsen F. 2022. Cardiovascular Mapping in Cirrhosis From the Compensated Stage to Hepatorenal Syndrome: A Magnetic Resonance Study. *American Journal of Gastroenterology*, 117(8):1269–1278.
 22. Demirozu ZT, Hernandez R, Mallidi HR, Singh SK, Radovancevic R, Segura AM, Etheridge WB, Cohn WE, Frazier OH. 2014. HeartMate II left ventricular assist device implantation in patients with advanced hepatic dysfunction. *Journal of Cardiac Surgery*, 29(3):419–423.

23. Deo S V., Sharma V, Altarabsheh SE, Hasin T, Dillon J, Shah IK, Durham LA, Stulak JM, Daly RC, Joyce LD, et al. 2014. Hepatic and renal function with successful long-term support on a continuous flow left ventricular assist device. *Heart Lung and Circulation*, 23(3):229–233.
24. Deutsche Herzstiftung e.V. 2022. Deutscher Herzbericht 2021. *CardioVasc*, 15(1):5–7.
25. Dichtl W, Vogel W, Dunst KM, Grander W, Alber HF, Frick M, Antretter H, Laufer G, Pachinger O, Pözl G. 2005. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transplant International*, 18(6):697–702.
26. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundström J, Alfredsson J, Arnott C, Delatour V, Leósdóttir M, Hagström E. 2021. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *The Lancet*, 397(10279):1085–1094.
27. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. 2004. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transplantation*, 10(1):7–15.
28. G. Herold. 2019. *Innere Medizin*. Köln.
29. Gotou M, Suzuki A, Shiga T, Kikuchi N, Hagiwara N. 2022. Implication of modified MELD scores for postdischarge prognosis in hospitalized patients with heart failure. *Heart and Vessels*, (0123456789).
30. Group TAIMIC. 1998. Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 97(22):2202–2212.
31. Hammami R, Boudabbous M, Jdidi J, Trabelsi F, Mroua F, Kallel R, Amouri A, Abid D, Tahri N, Abid L, et al. 2017. Cirrhotic cardiomyopathy: Is there any correlation between the stage of cardiac impairment and the severity of liver disease? *Libyan Journal of Medicine*, 12(1).
32. Hanley JA, McNeil BJ. 1982. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1):29–36.
33. He P cheng, Wei X biao, Luo S ni, Chen X lan, Ke Z hui, Yu D qing, Chen J yan, Liu Y hui, Tan N. 2018. Risk prediction in infective endocarditis by modified MELD-XI score. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 37(7):1243–1250.
34. He S jian, Weng J xin, Chen H jun, Li H qiu, Guo W qin, Cao Q, Xu S, Yan H bing, Peng C nong. 2021. The prognostic value of MELD-XI in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an observational study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1).
35. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA. 2007. MELD-XI: A rational approach to „Sickest first“ liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transplantation*, 13(1):30–37.
36. Huseynov A, Baumann S, Becher T, Koepp J, Lang S, Jabbour C, Behnes M, Borggrefe M, Akin I. 2016. Liver and cholestatic parameters as prognostic biomarkers of in-

- hospital MACE in patients with STEMI. *European Journal of Clinical Investigation*, 46(8):721–729.
37. Jiang W, Cheng Z, Tu S, Wang X, Xiang C, Zhou W, Chen L. 2022. Clinical outcomes of patients with hepatic insufficiency undergoing transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1):1–9.
38. Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. 2008. Model for End-stage Liver Disease : Neue Grundlage der Allokation für die Lebertransplantation. *Chirurg*, 79(2):157–163.
39. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'amico G, Dickson ER, Kim WR. 2001. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2):464–470.
40. Kaur H, Premkumar M. 2022. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 12(1):186–199.
41. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E, Mancini DM, Schulze PC. 2013. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: Application of the meld scoring system for outcome prediction. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(22):2253–2261.
42. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. 2008. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *New England Journal of Medicine*, 359(10):1018–1026.
43. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, et al. 2012. Update on myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(9):779–792.
44. Kiris T, Avci E, Çelik A. 2018. Combined value of left ventricular ejection fraction and the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score for predicting mortality in patients with acute coronary syndrome who were undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18(1).
45. Lee G, Choi S, Kim K, Yun JM, Son JS, Jeong SM, Kim SM, Park SM. 2018. Association of hemoglobin concentration and its change with cardiovascular and all-cause mortality. *Journal of the American Heart Association*, 7(3).
46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Lente F Van, Greene T, et al. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9):604–612.
47. Liao S, Lu X, Cheang I, Zhu X, Yin T, Yao W, Zhang H, Li X. 2021. Prognostic value of the modified model for end-stage liver disease (MELD) score including albumin in acute heart failure. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1).
48. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, et al. 2015. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 108(11):554–562.

49. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. 2000. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31(4):864–871.
50. Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, Koelling TM, Naftel DC, Aaronson KD. 2010. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation*, 121(2):214–220.
51. Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. 2007. Cirrhotic cardiomyopathy. *Digestive and Liver Disease*, 39(6):507–515.
52. Mizobuchi S, Saito Y, Fujito H, Miyagawa M, Kitano D, Toyama K, Fukamachi D, Okumura Y. 2022. Prognostic importance of improving hepatorenal function during hospitalization in acute decompensated heart failure. *ESC Heart Failure*, 9(5):3113–3123.
53. de Moraes ACO, da Fonseca-Neto OCL. 2018. The use of meld score (Model for end-stage liver disease) and derivatives in cardiac transplantation. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 31(2):2–5.
54. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. 2000. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *American Heart Journal*, 140(1):111–120.
55. Okano T, Motoki H, Minamisawa M, Kimura K, Kanai M, Yoshie K, Higuchi S, Saigusa T, Ebisawa S, Okada A, et al. 2020. Cardio-renal and cardio-hepatic interactions predict cardiovascular events in elderly patients with heart failure. *PLoS ONE*, 15(10 October):1–14.
56. Parissis J, Nikolaou M, Mebazaa A. 2016. The Model for End-stage Liver Disease score in acute heart failure: hepatorenal dysfunction hides behind. *European Journal of Heart Failure*, 18(12):1522–1523.
57. Peeraphatdit T, Nkomo VT, Naksuk N, Simonetto DA, Thakral N, Spears GM, Harmsen WS, Shah VH, Greason KL, Kamath PS. 2020. Long-Term Outcomes After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Cirrhosis: A Guide for the Hepatologist. *Hepatology*, 72(5):1735–1746.
58. Plakht Y, Gilutz H, Shiyovich A. 2016. Decreased admission serum albumin level is an independent predictor of long-term mortality in hospital survivors of acute myocardial infarction. Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI-II) project. *International Journal of Cardiology*, 219:20–24.
59. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. 2012. Liver dysfunction in chronic heart failure: Prevalence, characteristics and prognostic significance. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(2):153–163.
60. R Core Team. 2021. R: A language and environment for statistical computing.
61. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, Mayet J, Francis DP. 2009. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on

- mortality in chronic heart failure. *Heart*, 95(1):56–62.
62. Romanovsky A, Bagshaw S, Rosner MH. 2011. Hyponatremia and Congestive Heart Failure: A Marker of Increased Mortality and a Target for Therapy. *International Journal of Nephrology*, 2011:1–7.
63. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. 2008. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(19):1527–1539.
64. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, et al. 2010. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European Heart Journal*, 31(6):703–711.
65. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. 2005. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplantation*, 11(3):336–343.
66. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, Milicua JM, Jiménez W, Arroyo V. 2005. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 42(2):439–447.
67. Sabroe JE, Thayssen P, Antonsen L, Hougaard M, Hansen KN. 2014. Impact of renal insufficiency on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention.
68. Samsky MD, Dunning A, DeVore AD, Schulte PJ, Starling RC, Wilson Tang WH, Armstrong PW, Ezekowitz JA, Butler J, McMurray JJ, et al. 2016. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: Insights from ASCEND-HF. *European Journal of Heart Failure*, 18(4):424–432.
69. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. 2022. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*, 1–16.
70. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, Polovina M, Gale CP, Lund LH, Lopatin Y, et al. 2021. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *European Journal of Heart Failure*, 23(6):906–914.
71. Sern Lim H. 2016. Baseline MELD-XI score and outcome from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support for acute decompensated heart failure. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 5(7):82–88.
72. Shah V, Jahan N. 2019. Prognostic Significance of Hyponatremia in ST-elevation Myocardial Infarction/Heart Failure Patients. *Cureus*, 11(9).
73. Shih CY, Yang SS, Hu JT, Lin CL, Lai YC, Chang CW. 2006. Portal vein pulsatility index is a more important indicator than congestion index in the clinical evaluation of right heart function. *World Journal of Gastroenterology*, 12(5):768–771.

74. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. 2002. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Annals of Internal Medicine*, 137(7):555–562.
75. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2023. Todesursachen nach Krankheitsarten 2021. In: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. (Zugegriffen am 12.03.2023).
76. Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD. 2004. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: A comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(8):719–723.
77. Sun FR, Wang Y, Wang BY, Tong J, Zhang D, Chang B. 2011. Relationship between model for end-stage liver disease score and left ventricular function in patients with end-stage liver disease. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 10(1):50–54.
78. Takagi H, Hari Y, Kawai N, Kuno T, Ando T. 2019. Meta-analysis of impact of liver disease on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 20(4):237–244.
79. Takemura G, Fujiwara H, Takatsu Y, Fujiwara T, Nakao K. 1995. Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in patients with myocarditis. *International Journal of Cardiology*, 52(3):213–222.
80. Tang WHW, Mullens W. 2010. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart*, 96(4):255–260.
81. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, Mullens W. 2013. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(6):485–495.
82. Verma S, Graham MM, Lecamwasam A, Romanovsky A, Duggan S, Bagshaw S, Senaratne JM. 2022. Cardiorenal Interactions: A Review. *CJC Open*, 4(10):873–885.
83. van der Vleuten PA, Rasoul S, Huurnink W, van der Horst ICC, Slart RHJA, Reiffers S, Dierckx RA, Tio RA, Ottervanger JP, De Boer MJ, et al. 2008. The importance of left ventricular function for long-term outcome after primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*, 8:1–7.
84. Weinbrenner S, Langer T, Scherer M, Störk S, Ertl G, Muth C, Hoppe UC, Kopp I, Ollenschlger G. 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 137(5):219–226.
85. Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig J, Masyuk M, Hoppe UC, Kelm M, Jung C. 2017. Model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PLoS ONE*, 12(2):1–12.
86. Wernly B, Lichtenauer M, Vellinga N, Boerma C, Ince C, Kelm M, Jung C. 2018. Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR (MELD-XI) score is associated with hemodynamic impairment and predicts mortality in critically ill patients. *European*

- Journal of Internal Medicine, 51(July 2017):80–84.
87. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, et al. 2003. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1):91–96.
 88. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, Miller WL, Murphy JG, Kopecky SL, Jaffe AS. 2002. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: A high-risk combination. *Annals of Internal Medicine*, 137(7):563–570.
 89. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. 2019. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC: Heart Failure*, 7(2):87–97.
 90. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, Hovasse T, Chevalier B, Oguri A, Watanabe Y, Dubois-Randé JL, Morice MC, Lefèvre T, et al. 2013. Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(10):869–877.
 91. Yang JA, Kato TS, Shulman BP, Takayama H, Farr M, Jorde UP, Mancini DM, Naka Y, Schulze PC. 2012. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 31(6):601–610.
 92. Yao Y, He J, Xiong T, Chen F, Ou Y, Li Y, Liu Q, Zhu Z, Zhang Y, Yang H, et al. 2022. Prognostic value of the dynamic hepatorenal function on intermediate-term mortality in TAVI patients with survival to discharge. *Clinical Cardiology*, (February 2022):84–91.
 93. Youden WJ. 1950. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1):32–35.
 94. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Sun JL, Yancy CW, et al. 2008. Relation of Low Hemoglobin and Anemia to Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure (Insight from the OPTIMIZE-HF Registry). *American Journal of Cardiology*, 101(2):223–230.

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über die Kardioresalen Syndrome (nach Ronco et al. 2010)	5
Tabelle 2	Herkunft der Daten	13
Tabelle 3	Basismerkmale	20
Tabelle 4	Univariate Analysen: Statistische Signifikanztestung zwischen lebenden und im gesamten Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten je Krankheitsbild.....	23
Tabelle 5	Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei allen Patienten.....	24
Tabelle 6	Binomiale logistische Regression aller Patienten, MELD-Score	25
Tabelle 7	Binomiale logistische Regression aller Patienten, MELD-XI-Score.....	25
Tabelle 8	Binomiale logistische Regression aller Patienten, MELD-Na-Score	25
Tabelle 9	COX-Analyse aller Patienten, 1-Jahres-Überleben	28
Tabelle 10	COX-Analyse aller Patienten, 3-Jahres-Überleben	29
Tabelle 11	Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei Patienten mit Herzinsuffizienz.....	30
Tabelle 12	Binomiale logistische Regression für Patienten mit Herzinsuffizienz, MELD-Score.....	30
Tabelle 13	Binomiale logistische Regression für Patienten mit Herzinsuffizienz, MELD-XI-Score	30
Tabelle 14	Binomiale logistische Regression für Patienten mit Herzinsuffizienz, MELD-Na-Score.....	31
Tabelle 15	COX-Analyse von Patienten mit Herzinsuffizienz, 1-Jahres-Überleben	34
Tabelle 16	COX-Analyse von Patienten mit Herzinsuffizienz, 3-Jahres-Überleben	35
Tabelle 17	Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei Patienten mit Aortenklappenstenose.....	36
Tabelle 18	Binomiale logistische Regression für Patienten mit Aortenklappenstenose.....	36
Tabelle 19	Größter Youden-Index der je Score durchgeführten ROC-Analyse für die 1- und 3-Jahres-Mortalität.....	37
Tabelle 20	Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei Patienten mit STEMI	41
Tabelle 21	Binomiale logistische Regression für Patienten mit STEMI, MELD-Score	42
Tabelle 22	Binomiale logistische Regression für Patienten mit STEMI, MELD-XI-Score	42
Tabelle 23	Binomiale logistische Regression für Patienten mit STEMI, MELD-Na-Score	42
Tabelle 24	COX-Analyse der Patienten mit STEMI, 1-Jahres-Überleben	45
Tabelle 25	COX-Analyse der Patienten mit STEMI, 3-Jahres-Überleben	46

8.2

Tabelle 1	Übersicht über die Kardiorenenalen Syndrome (nach Ronco et al. 2010)	5
Tabelle 2	Herkunft der Daten	13
Tabelle 3	Basismerkmale (Werte sind Mittelwert \pm SD oder n (%); Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) = LVEF <40% (Weinbrenner et al. 2012))	20
Tabelle 4	Univariate Analysen: Statistische Signifikanztestung zwischen lebenden und im gesamten Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten je Krankheitsbild.....	23
Tabelle 5	Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei allen Patienten.....	24
Tabelle 6	Binomiale logistische Regression aller Patienten, MELD-Score	25
Tabelle 7	Binomiale logistische Regression aller Patienten, MELD-XI-Score.....	25
Tabelle 8	Binomiale logistische Regression aller Patienten, MELD-Na-Score	25
Tabelle 9	COX-Analyse aller Patienten, 1-Jahres-Überleben	28
Tabelle 10	COX-Analyse aller Patienten, 3-Jahres-Überleben	29
Tabelle 11	Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei Patienten mit Herzinsuffizienz.....	30
Tabelle 12	Binomiale logistische Regression für Patienten mit Herzinsuffizienz, MELD-Score.....	30
Tabelle 13	Binomiale logistische Regression für Patienten mit Herzinsuffizienz, MELD-XI-Score	30
Tabelle 14	Binomiale logistische Regression für Patienten mit Herzinsuffizienz, MELD-Na-Score.....	31
Tabelle 15	COX-Analyse von Patienten mit Herzinsuffizienz, 1-Jahres-Überleben	34
Tabelle 16	COX-Analyse von Patienten mit Herzinsuffizienz, 3-Jahres-Überleben	35
Tabelle 17	Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei Patienten mit Aortenklappenstenose.....	36
Tabelle 18	Binomiale logistische Regression für Patienten mit Aortenklappenstenose.....	36
Tabelle 19	Größter Youden-Index der je Score durchgeführten ROC-Analyse für die 1- und 3-Jahres-Mortalität.....	37
Tabelle 20	Likelihood-Ratio-Test zum Vergleich der Modelle mit und ohne Score bei Patienten mit STEMI	41
Tabelle 21	Binomiale logistische Regression für Patienten mit STEMI, MELD-Score	42
Tabelle 22	Binomiale logistische Regression für Patienten mit STEMI, MELD-XI-Score	42
Tabelle 23	Binomiale logistische Regression für Patienten mit STEMI, MELD-Na-Score	42
Tabelle 24	COX-Analyse der Patienten mit STEMI, 1-Jahres-Überleben	45
Tabelle 25	COX-Analyse der Patienten mit STEMI, 3-Jahres-Überleben	46

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Patientenselektion	15
Abbildung 2	Verteilung der MELD-Scores je Krankheitsbild	19
Abbildung 3	Vergleich der MELD-Scores zwischen lebenden und verstorbenen Patienten.....	22
Abbildung 4	Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten dichotomisiert nach MELD-Na-Werten	27
Abbildung 5	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Herzinsuffizienzpatienten dichotomisiert nach MELD-Na-Werten	32
Abbildung 6	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten mit Aortenklappenstenose dichotomisiert nach MELD-Werten	38
Abbildung 7	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten mit Aortenklappenstenose dichotomisiert nach MELD-XI-Werten.....	39
Abbildung 8	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten mit Aortenklappenstenose dichotomisiert nach MELD-Na-Werten	40
Abbildung 9	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von STEMI-Patienten dichotomisiert nach MELD-Werten.....	44

8.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christian Schulze, für die Bereitstellung des überaus interessanten Forschungsthemas, die hervorragende Betreuung und die großartige Unterstützung bei der Umsetzung dieser Dissertation. Ich bedanke mich für die regelmäßigen Gespräche, den konstruktiven Austausch und die intensive fachliche Beratung von der Entwicklung der Thematik bis hin zur Finalisierung meiner Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Julian Westphal für seine Anregungen und Denkanstöße bei der Strukturierung meiner Arbeit bedanken.

Den Mitarbeitern der Klinik für Innere Medizin I danke ich für die Bereitstellung der Daten. Insbesondere bei Herrn Prof. Dr. Marcus Franz bedanke ich mich für den aufbereiteten Datensatz der Patienten mit Aortenklappenstenose.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. rer. pol. Thomas Lehmann danken, der mich bei der statistischen Auswertung und der Interpretation meiner Ergebnisse unterstützt hat.

Darüber hinaus gilt mein Dank Jonas, meiner Familie und meinen Freunden, für ihre fortwährende Unterstützung und Ermutigung.

8.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

mir die geltende Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe, keine Textabschnitte eines Dritten oder eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben habe,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Schulze, Herr Dr. med. Westphal, Herr Dr. rer. pol. Lehmann,

die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe,

eine gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule als Dissertation nicht eingereicht wurde.

Jena, 23.08.2023