

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Toxikologische Abteilung
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Abteilungsvorstand: Univ.-Prof. Dr. Th. Zilker)

Indikation zur Lebertransplantation bei der Knollenblätterpilzvergiftung

Martin Ganzert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Th. Zilker
2. Priv.-Doz. Dr. M. J. Stangl
3. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 15.09.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.09.2005 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Material und Methodik.....	10
2.1	Material	10
2.2	Methodik	10
2.2.1	Auswertung des zeitlichen Verlaufes	12
3	Ergebnisse	15
3.1	<i>Beschreibung des Patientenkollektivs.....</i>	15
3.1.1	Verteilung der Patienten nach dem Jahr der Vergiftung	15
3.1.2	Altersverteilung der Patienten.....	16
3.1.3	Geschlechtsverteilung der Patienten	17
3.1.4	Verteilung der Latenzzeit zwischen Giftaufnahme und dem Auftreten der ersten Symptome	18
3.1.5	Verteilung des Zeitintervalls zwischen Giftaufnahme und Behandlungsbeginn	20
3.1.6	Verteilung des Zeitintervalls zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und stationärem Behandlungsbeginn	21
3.1.7	Einteilung der Patienten nach dem Poison Severity Score [74, Seite 213] für das Organsystem der Leber	22
3.1.8	Zeitintervall zwischen Giftaufnahme und Zeitpunkt des Versterbens.....	23
3.1.9	Todesursache der fatalen Verläufe.....	25
3.2	<i>Prognosemerkmal für einen fatalen Ausgang</i>	27
3.2.1	Prüfung von Einzelparametern	29
3.2.1.1	GPT	29
3.2.1.1.1	ROC-Diagramm für GPT (Maximum 3. - 10. Tag).....	29
3.2.1.1.2	Kennwerte pro Tag nach Giftaufnahme	30
3.2.1.1.3	Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für GPT	32
3.2.1.2	Bilirubin	33
3.2.1.2.1	ROC-Diagramm für Bilirubin (Maximum 3. - 10. Tag)	33
3.2.1.2.2	Kennwerte pro Tag nach Giftaufnahme	35
3.2.1.2.3	Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Bilirubin.....	36
3.2.1.3	Kreatinin	39
3.2.1.3.1	ROC-Diagramm für Kreatinin (Maximum 3. - 10. Tag).....	39
3.2.1.3.2	Kennwerte pro Tag nach Giftaufnahme	41
3.2.1.3.3	Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Kreatinin	42
3.2.1.4	Quick	45
3.2.1.4.1	ROC-Diagramm für Quick (Minimum 3. - 10. Tag)	45
3.2.1.4.2	Kennwerte pro Tag nach Giftaufnahme	47
3.2.1.4.3	Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Quick	48
3.2.1.5	Vergleich der Ergebnisse der Einzelparameter	50
3.2.2	Prüfung von Kombinationen der Einzelparameter	53
3.2.2.1	Quick kombiniert mit GPT.....	53
3.2.2.2	Quick kombiniert mit Bilirubin	54
3.2.2.3	Quick kombiniert mit Kreatinin.....	55

3.2.2.3.1	ROC-Diagramm für die Kombination Quick und Kreatinin (Extremwert pro Tag)	58
3.2.2.3.2	Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für die Kombination Quick und Kreatinin	62
3.2.3	Zeitintervall zwischen dem Auftreten des Prognosemerkmals und dem Todeszeitpunkt.....	64
3.3	<i>Prognosemerkmal für Überleben</i>	65
3.3.1	ROC-Diagramm für die Kombination Quick und Kreatinin (Extremwert pro Tag) zur Prognose eines nichtfatalen Fallausganges	67
3.3.2	Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für die Kombination Quick und Kreatinin	70
3.4	<i>Gültigkeitszeitraum der Prognosemerkmale für fatalen Verlauf und Überleben</i>	72
3.4.1	1. Tag nach Giftaufnahme	73
3.4.2	2. Tag nach Giftaufnahme	74
3.4.3	3. Tag nach Giftaufnahme	76
3.4.4	4. Tag nach Giftaufnahme	77
3.4.5	5. Tag nach Giftaufnahme	78
3.4.6	6. Tag nach Giftaufnahme	80
3.4.7	7. Tag nach Giftaufnahme	81
3.4.8	Bewertung des Prognosemerkmals für Versterben im zeitlichen Verlauf.....	82
3.4.9	Bewertung des Prognosemerkmals für Überleben im zeitlichen Verlauf.....	82
3.5	<i>Kasuistiken</i>	83
3.5.1	W.K. (Überlebender mit falsch positivem Prognosemerkmal für Versterben am 5. Tag).....	83
3.5.2	H.R1. (Überlebender mit richtig negativem Prognosemerkmal für Versterben).....	83
3.6	<i>Entscheidungsverfahren für Lebertransplantation</i>	84
4	Diskussion	89
4.1	<i>Indikationsstellung der Lebertransplantation über Laborparameter</i>	89
4.1.1	Transaminasen als Prognosemerkmal für fatalen Verlauf	89
4.1.2	Bilirubin als Prognosemerkmal für fatalen Verlauf	90
4.1.3	Kreatinin als Prognosemerkmal für fatalen Verlauf.....	91
4.1.4	Quick als Prognosemerkmal für fatalen Verlauf.....	94
4.1.4.1	Vergleich von ROC-Kurven des maximalen Absinkens der Gerinnung	96
4.2	<i>Nicht untersuchte Prognoseparameter für akutes Leberversagen</i>	99
4.3	<i>Überprüfung des Entscheidungsmodells für Lebertransplantation bei der Amatoxinvergiftung mit Kasuistiken, die in der Literatur veröffentlicht sind</i>	101
4.3.1	Diskussion von Kasuistiken mit fatalem Verlauf	102
4.3.2	Diskussion von Kasuistiken mit einem schweren, nichtfatalen Verlauf	103

4.3.3	Diskussion von Kasuistiken in denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde	104
4.4	<i>Entscheidungsverfahren für Lebertransplantation bei akutem Leberversagen</i>	106
4.4.1	Vergleich der Kriterien des King's College Hospital, London [63, Seite 444], mit den Kriterien des Amatoxin in vorliegender Studie	106
4.4.1.1	Prognoseparameter der Ätiologiegruppe "Non-Acetaminophen"	108
4.4.1.2	Prognoseparameter der Ätiologie "Acetaminophen"	111
4.4.1.3	Sonstige Eigenschaften.....	114
4.5	<i>Diskussion von Fehlerquellen der vorliegenden Studie</i>	115
4.5.1	Fehlende Parameterwerte zur Beschreibung des Zeitverlaufes	115
4.5.2	Normierung des zeitlichen Verlaufes auf 24-Stunden-Intervalle	115
4.5.3	Vergleichbarkeit von Meßmethoden des exogenen Gerinnungssystems	116
5	Zusammenfassung	118
6	Literaturverzeichnis	122
7	Verzeichnis der Abbildungen	133
8	Verzeichnis der Tabellen	135

Abkürzungsverzeichnis

- AC Accuracy
- ALT Alaninaminotransferase
- GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase
- INR International Normalized Ratio
- ISI International Sensitivity Index
- LTX Lebertransplantation
- NPV Negative predictive value
- PPV Positive predictive value
- ROC Receiver operating characteristic
- SENS Sensitivität
- SPEZ Spezifität
- STD Standardabweichung

1 Einleitung

Pilzvergiftungen mit letalem Verlauf werden zum größten Anteil über Pilze verursacht, die Amatoxine enthalten. Amatoxin ist in Pilzen der Gattung Amanita, Galerina und Lepiota enthalten [47, Seite 340; 91, Seite 30; 52, Seite 958]. Die wichtigsten Pilzarten, die Amatoxin produzieren sind: Amanita phalloides (Grüner Knollenblätterpilz), Amanita phalloides var verna, Amanita virosa (Weißer Knollenblätterpilz) und Galerina marginata (Nadelholzhäubling) [102, Seite 527; 23, Seite 1999; 41, Seite 255].

Neben Amatoxinen finden sich auch Phallotoxine, Virotoxine und Phallolysine in diesen Pilzarten [21, Seite 166]. Ihr Anteil an dem Vergiftungsgeschehen wird als gering bewertet. Die Konzentration von Amatoxin im Pilz Amanita phalloides beträgt 1,4 - 6,8 mg/g Trockengewicht [33, Seite 234]. Amanita virosa enthält Amatoxin in Mengen zwischen 1,9 und 2,6 mg/g Trockengewicht [33, Seite 234]. 1 Gramm Trockengewicht entspricht dabei ungefähr einem halben voll entwickelten Pilz. Amatoxine sind zyklische Oktapeptide. Die vier wichtigsten Amatoxine sind das α -Amanitin, das β -Amanitin, das γ -Amanitin und das Amaninamid. In einer typischen Probe von Amanita phalloides findet sich das α -Amanitin zu 45 %, das β -Amanitin zu 45 % und das γ -Amanitin zu 10 % [33, Seite 235]. Die toxische Wirkung der Amanitine wird durch eine starke, nicht kovalente Bindung an die RNS-Polymerase-II im Zellkern eukaryoter Zellen verursacht und vermindert dadurch nahezu vollständig die Transkription von DNS in RNS [18, Seite 1221].

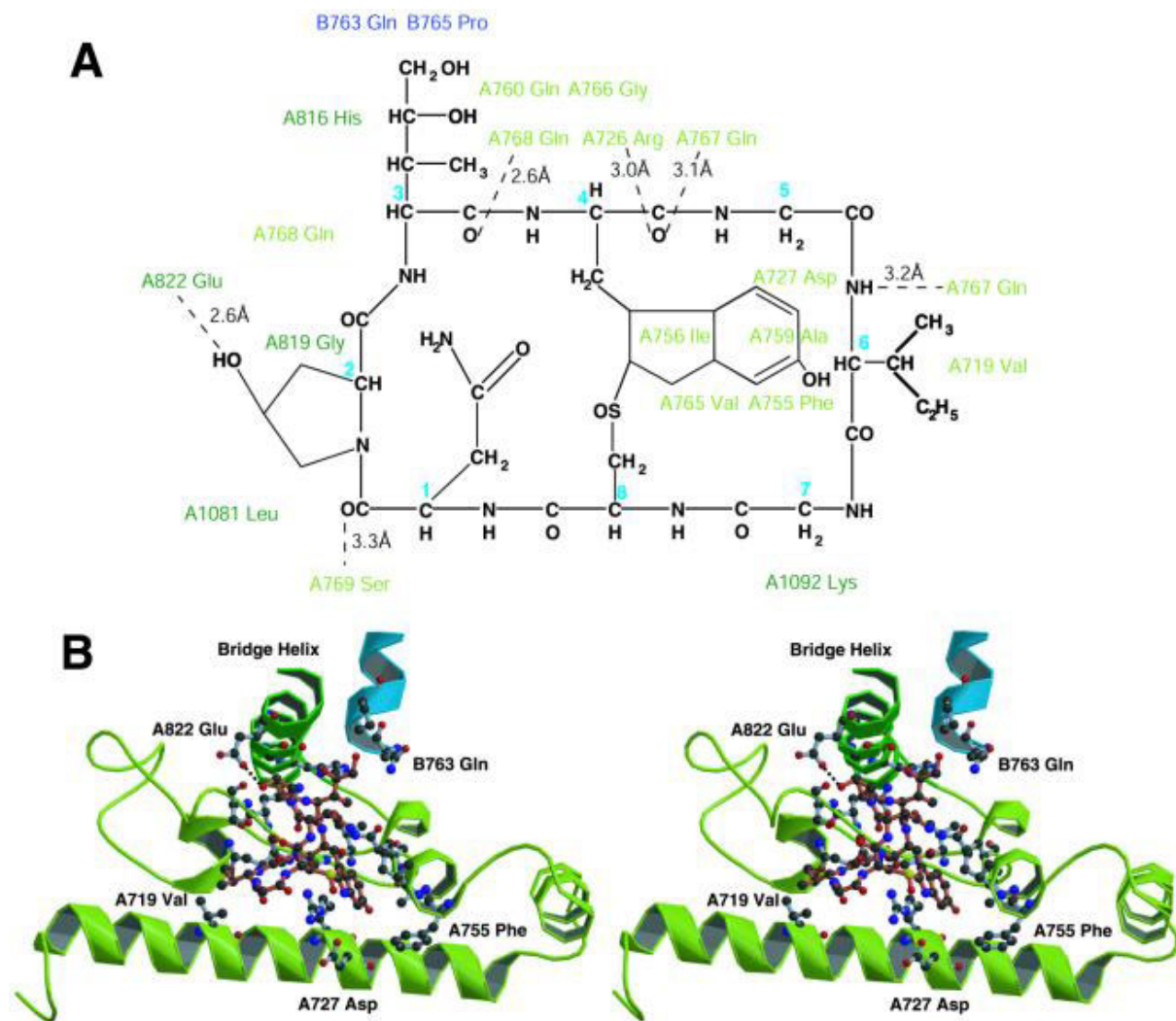


Abb. 1 Interaktion von α -Amanitin mit RNS-Polymerase-II. (A) Die chemische Struktur des α -Amanitin. (B) Stereoansicht der α -Amanitin Bindungstasche in der RNS-Polymerase-II. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 February 5; 99 (3): 1218–1222. Copyright © 2002, The National Academy of Sciences. [18, Seite 1221]

Die zelluläre Konzentration der RNS-Polymerase-II wie auch die Dissoziationskonstante des Enzym-Amanitin-Komplexes, liegen im Bereich von Nanomol. Trotz Hemmung der Transkription liegt deshalb ein Teil des Amatoxins in dissoziierter Form vor. Amatoxin wird nicht von allen Körperzellen aufgenommen. Im Organsystem der Leber erfolgt die Aufnahme des Amatoxins in die Leberzelle über ein physiologisches Transportsystem für Gallensäuren [50, Seite 12566] und Fremdstoffe [97, Seite 1186]. Bei der Niere zeigen elektronenmikroskopische Befunde der Maus eine Amatoxinschädigung der Zellen im Bereich des proximalen Konvoluts [14, Seite 72; 34, Seite 272].

Die Amatoxinvergiftung zeigt einen klinisch sehr charakteristischen Verlauf, der in vier Phasen eingeteilt wird [60, Seite 39; 27, Seite 1801; 4, Seite 894; 77, Seite 105; 86, Seite 200; 101, Seite 2592; 79, Seite 208; 57, Seite 972; 95, Seite 402; 36, Seite 866; 69, Seite 508]. Nach einer symptomfreien Latenzperiode von 6 bis 24 Stunden nach Giftaufnahme beginnt die gastrointestinale Phase mit massiven Durchfällen, Erbrechen und Bauchschmerzen. Diese klingt nach 12 bis 24 Stunden wieder ab und führt zu einer zweiten Latenzperiode, die 12 bis 24 Stunden andauert. In der vierten Phase zeigen sich die Symptome eines Leberversagens mit Gelbsucht, gastrointestinalen Blutungen und hepatischer Enzephalopathie sowie Zeichen eines Nierenversagens [85, Seite 125; 59, Seite 84].

Auf der Ebene der Laborwerte zeigt sich der Verlust an Flüssigkeit in der gastrointestinalen Phase über ein erhöhtes Hämoglobin, Hämatokrit, Kreatinin und Protein. Eine Erhöhung der Transaminasen, als Zeichen eines Unterganges von Leberzellen, zeigt sich ab dem 1. Tag. In der zweiten Latenzperiode kommt es typischerweise zu einem Anstieg der Transaminasen und in Abhängigkeit von der Schwere der Vergiftung zeigt sich ein Abfall der Gerinnungsfaktoren, als Zeichen einer Synthesestörung der Leber. Wird der Flüssigkeitsverlust der gastrointestinalen Phase durch Volumensubstitution ausgeglichen, normalisiert sich das erhöhte Hämoglobin, Hämatokrit, Kreatinin [25, Seite 95] und Protein wieder. In der vierten Phase zeigt das Labor in Abhängigkeit von der Schwere der Vergiftung die Zeichen eines akuten Leberversagens mit weiterem Abfall der Gerinnungsfaktoren und Anstieg des Bilirubins. Bei schweren Verläufen kann es zu einem Nierenversagen kommen [19, Seite 226], mit Anstieg des Kreatinins.

Die therapeutische Wirkung der spezifischen Antidota Silibinin und Penicillin [37, Seite 3] ist nicht gesichert, da die Letalität über die Jahre nicht sicher abgenommen hat. Da beide Substanzen im Tierversuch wirksam sind, mag dieses dadurch bedingt sein, daß durch die lange erste Latenzphase von 6 bis 24 Stunden ihre Verabreichung meist zu spät erfolgt. Die therapeutischen Maßnahmen beschränken sich deshalb auf eine Verminderung der aufgenommenen Giftmenge und auf eine Verhinderung von möglicherweise fatalen Auswirkungen, die über die Zellschädigung in den Organsystemen ausgelöst wird. Trotz Einsatz aller intensivmedizinischen Maßnahmen kann bei ca. 2 - 17 % der Amatoxinvergiftungen [30, Seite 741] ein Versterben nicht verhindert werden. Seit ihrer Erstbeschreibung

im Jahr 1985 [99, Seite 69] ist die Lebertransplantation als Therapieoption bei der Amatoxinvergiftung zwischenzeitlich etabliert.

Das Problem der Anwendung dieser Therapie stellt sich wie folgt: Wird eine Amatoxinvergiftung überlebt, erholt sich die Leber meist vollständig und der Patient hat in der Regel keine Einschränkung seiner Lebensqualität. Bei Patienten mit fatalem Ausgang dagegen ist der Krankheitsverlauf fulminant und erfordert eine rasche Entscheidung zur Transplantation innerhalb von Tagen. Die Zeitspanne zwischen der Entscheidung zur Transplantation und dem Eintreffen eines geeigneten Spenderorgans verkürzt die Entscheidungsphase zusätzlich. Neben dem Risiko der chirurgischen Operation selbst können Komplikationen nach der Transplantation auftreten und die lebenslang notwendige Immunsuppression schränkt die Lebensqualität der Patienten ein.

Die Entwicklung von Kriterien für die Indikation einer Lebertransplantation erfordert daher ein Prognosemerkmal für fatalen Ausgang, das folgende Anforderungen optimal umsetzt:

1. hohe Spezifität, um möglichst keinen Überlebenden zu transplantieren
[6, Seite 192; 83, Seite 172]
2. hohe Sensitivität, um möglichst alle fatalen Verläufe zu erkennen
[6, Seite 192; 98, Seite 661; 83, Seite 172]
3. rechtzeitiges Vorkommen des Prognosemerkmals, um ausreichend Zeit für die Transplantation zur Verfügung zu haben, einschließlich der Wartezeit bis zum Eintreffen eines geeigneten Spenderorgans.

Da das Prognosemerkmal für fatalen Ausgang in einem Zeitraum von mehreren Tagen auftreten kann und da bei Nichtvorliegen des Merkmals für fatalen Verlauf innerhalb dieses Zeitraumes ein Überleben nicht notwendigerweise und immer zu erwartet ist, soll in Ergänzung zu und unabhängig von der Prognose eines fatalen Verlaufes ein Prognosemerkmal für Überleben entwickelt werden. Dieses Prognosemerkmal für Überleben sollte eine möglichst hohe Spezifität aufweisen, um keinen fatalen Verlauf als Überlebenden zu erkennen.

2 Material und Methodik

2.1 Material

Das Gesamtkollektiv der Studie umfaßt 204 Patienten mit einer klinisch gesicherten Knollenblätterpilzvergiftung. 23 Patienten des Studienkollektivs verstarben und 176 überlebten die Vergiftung. Bei 5 Patienten wurde eine Lebertransplantation durchgeführt.

146 der 204 Patienten wurden in der Toxikologischen Abteilung behandelt. Davon hatten 15 einen fatalen Verlauf und 127 überlebten die Vergiftung. Bei 4 Patienten wurde eine Lebertransplantation durchgeführt.

58 der 204 Patienten mit der Diagnose einer Knollenblätterpilzvergiftung wurden im Rahmen einer Postsurveillance-studie der Firma Madaus AG multizentrisch dokumentiert. Diese Patienten stammen aus 9 europäischen Ländern bzw. 29 unterschiedlichen Behandlungszentren. Von den 58 Patienten sind 8 verstorben und 49 überlebten die Vergiftung. Bei 1 Patienten wurde eine Lebertransplantation durchgeführt.

Ein Patient mit fatalem Verlauf aus der Postsurveillance-studie wurde ausgeschlossen, da der dokumentierte Krankheitsverlauf aus nur einem einzigen Kreatininwert bestand. 59 Patienten mit nichtfatalem Verlauf, die in der Toxikologischen Abteilung behandelt wurden, wurden ausgeschlossen, da keine Symptomatik vorlag.

2.2 Methodik

Aus den Krankenakten bzw. Protokollen wurde jeweils der Vergiftungsverlauf über folgende Basisdaten ermittelt: Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Aufnahme des Giftes, Zeitpunkt der Erstsymptomatik, Art der Erstsymptomatik, Zeitpunkt des Versterbens, und der zeitliche Verlauf der Laborparameter GPT, Serumbilirubin, Quick und Serumkreatinin.

Aus diesen Basisdaten wurde der zeitliche Verlauf der Laborwerte auf eine Zeitskala von 24 Stundenintervallen abgebildet, mit dem Zeitpunkt der Giffaufnahme als Nullpunkt. Das Zeitintervall von 0 bis 24 Stunden nach Giffaufnahme wurde als 1. Tag festgelegt. War ein Laborparameter in einem 24 Stundenintervall mehrfach angegeben, wurde der jeweils pathologische Extremwert in diesem Intervall ausgewählt. Bei mehreren Quick-Kreatinin-Kombinationen innerhalb eines 24 Stunden Zeitintervalls

wurde derjenige Kreatininwert ausgewählt, der beim jeweils tiefsten Quickwert gemessen wurde.

Der Vergiftungsverlauf der Überlebenden wurde in Anlehnung an die Kriterien des Organsystems Leber des Poison Severity Score [74, Seite 213] in die Kategorien "leicht", "mittel" und "schwer" eingeteilt.

Die Bestimmung von Unterschieden erfolgte über ein 2-dimensionales χ^2 - Verfahren [15] mit einem Vergleich von jeweils zwei 2-fachgestuften Merkmalen (Vierfelder Kontingenztafel). Das erste Merkmal bildete dabei jeweils der Fallausgang in den beiden Ausprägungen fatal oder nicht-fatal. Das zweite Merkmal wurde jeweils über den zu prüfenden Parameter oder die zu prüfende Parameterkombination bestimmt. Lag dem zweiten Merkmal ein Einzelparameter zugrunde, wurde das Gesamtspektrum der möglichen Parameterausprägungen über einen jeweils festgelegten Grenzwert in zwei Bereiche (positives und negatives Merkmal) getrennt. Lag dem zweiten Merkmal eine Kombination aus zwei Parametern zugrunde, wurde für das positive Merkmal zusätzlich jeweils eine logische UND-Verknüpfungsbedingung eingesetzt, d.h. ein Merkmal wurde nur dann als positiv bewertet, wenn beide Parametergrenzwertbedingungen erfüllt waren. Das Merkmal wurde negativ, wenn eines der beiden oder beide Parametergrenzwertbedingungen nicht zutraf oder einer der beiden Parameterwerte nicht vorlag.

Um mögliche Auswirkungen von unterschiedlichen Zeitpunkten der Extremwerte innerhalb des Gesamtverlaufs auf die Feststellung einer positiven Ausprägung auszuschließen, wurde bei der Bestimmung des Prognosemerkmals für einen fatalen Ausgang eine alternative Bestimmung unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der beiden kombinierten Parameter durchgeführt. In dieser alternativen Prüfung wurde ein Merkmal dann als positiv bewertet, wenn es in mindestens einem der untersuchten Zeitintervalle vorkam, d.h. wenn für beide Parameter ein Wert vorlag und wenn für beide Werte die Grenzwertbedingung zutraf. Kam die Kombination in keinem der Zeitintervalle vor, wurde das Merkmal als negativ gezählt. In welchem Zeitintervall ein Merkmal jeweils positiv wurde, fand keine weitere Berücksichtigung.

Die Bestimmung derjenigen Ausprägung eines Merkmals, die innerhalb eines Merkmals die jeweils beste Unterscheidung ermöglicht, wie auch die vergleichende Bewertung der Unterscheidung von zwei unterschiedlichen Merkmalen, erfolgte über die Erstellung eines Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Diagramms [103, Seite 564]. In einem ROC-Diagramm wird für ein gegebenes Unterscheidungsmerkmal die Sensitivität auf der Ordinate und die Differenz der Spezifität zu 1 (relative Anteil der falsch positiven Entscheidungen) auf der Abszisse für Grenzwerte des gesamten Entscheidungsbereichs eingetragen.

Da das zeitliche Vorkommen eines positiven Merkmals im Vergiftungsverlauf für die Bewertung eines Prognosemerkmals wesentlich ist, wurde für jedes Prognosemerkmal zusätzlich ein Entscheidungsablauf ermittelt. Dabei wird die kumulative Häufigkeit pro Tag für richtig positives und falsch positives Auftreten eines Merkmals in einem Diagramm dargestellt.

2.2.1 Auswertung des zeitlichen Verlaufes

Die Auswertung des zeitlichen Verlaufes wurde mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel durchgeführt.

Bezogen auf einen jeweils festgelegten Entscheidungszeitraum, beispielsweise 3. bis 10. Tag nach Giffaufnahme, und einer Definition der Entscheidungsbedingung, beispielsweise "Quick < 21 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl" wurde an jedem Tag des Entscheidungszeitraumes eine Bewertung über eine der folgenden 5 Alternativen durchgeführt:

A. Verstorben

Erläuterung: Der Patient ist an diesem Tag verstorben, ohne ein positives Merkmal.

B. keine-Entscheidung-möglich

Erläuterung: Bei mindestens einem der Parameter, die in der Bedingung geprüft werden, liegt an diesem Tag kein Wert vor.

C. Bedingung-nicht-erfüllt

Erläuterung: Alle Parameter, die in der Bedingung geprüft werden, haben einen Wert und mindestens eine Bedingung ist negativ.

D. Bedingung-erfüllt

Erläuterung: Alle Parameter, die in der Bedingung geprüft werden, haben einen Wert und alle Bedingungen sind positiv.

E. Entschieden

Erläuterung: Am unmittelbar vorausgehenden Tag wurde die Bewertung Verstorben oder die Bewertung Bedingung-erfüllt neu vergeben oder es liegt bereits die Bewertung Entschieden vor.

In den folgenden beiden Tabellen soll exemplarisch eine Auswertung des zeitlichen Verlaufes für den Prognoseparameter "Quick < 21 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl" in dem Entscheidungszeitraum 3. bis 10. Tag nach Giffaufnahme dargestellt werden.

In Tab. 1 sind für je einen Patienten mit fatalem Ausgang (A.P1.) und schwerem Verlauf (U.N.) der zeitliche Verlauf für Quick und Kreatinin vom 1. - 10. Tag nach Giffaufnahme angegeben. In der Spalte Extremwert wurde jeweils das Minimum des Quick, bzw. das Maximum des Kreatinin eingetragen.

Patient	Schweregrad	Tod [Tag]	Parameter	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag	9.Tag	10.Tag	Extremwert
A.P1.	fatal	8,2	Quick		13	10		13	15	15	31			10
A.P1.	fatal	8,2	Kreatinin	0,97	1,30	1,00	1,10	0,80	1,30	1,60	2,20	3,50		3,50
U.N.	schwer		Quick		49	13	12	28	70	65	130	80		12
U.N.	schwer		Kreatinin	0,70	0,60	0,60	0,60	0,50	0,70	0,80	0,50	0,60		0,80

Tab. 1 Exemplarische Darstellung des zeitlichen Verlaufes für einen fatalen und nichtfatalen Fallausgang

Tab. 2 zeigt exemplarisch das Auswerteverfahren über eine tägliche Bewertung gemäß der oben definierten 5 Kriterien. Um eine Auszählung pro Tag in Abhängigkeit von den beiden Fallausgängen "schwer" und "fatal" durchführen zu können, wurde in die Tagesbewertung der Fallausgang jeweils mitnotiert (hier beispielhaft über die Notation "@fatal" oder "@schwer").

Patient	Gruppe	Tod [Tag]	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag	9.Tag	10.Tag
A.P1.	fatal	8,2	Bedingung-nicht-erfüllt @fatal	keine-Entscheidung-möglich @fatal	Bedingung-nicht-erfüllt @fatal	Bedingung-erfüllt @fatal	Entschieden @fatal	Entschieden @fatal	Entschieden @fatal	Entschieden @fatal
U.N.	schwer		Bedingung-nicht-erfüllt @schwer	Bedingung-nicht-erfüllt @schwer	Bedingung-nicht-erfüllt @schwer	Bedingung-nicht-erfüllt @schwer	Bedingung-nicht-erfüllt @schwer	Bedingung-nicht-erfüllt @schwer	Bedingung-nicht-erfüllt @schwer	keine-Entscheidung-möglich @schwer

Tab. 2 Exemplarische Auswertung des zeitlichen Verlaufes für einen fatalen und nichtfatalen Fallausgang

Die exemplarische Auswertung zeigt für den Patient A.P1. am 6. Tag nach Giftaufnahme ein positives Merkmal und für U.N. im gesamten Entscheidungszeitraum kein Auftreten eines positiven Merkmals. Fehlt einer der beiden Parameterwerte an einem Tag, beispielsweise Quickwert von A.P1. am 4. Tag, wird eine positive Entscheidung ausgesetzt. Ist die Bedingung an einem Tag erfüllt, wird in den Folgetagen keine Bewertung mehr durchgeführt, beispielsweise A.P1. 7. bis 10. Tag, das heißt das erstmalige Auftreten des Merkmals ist für die Auszählung alleine maßgeblich.

Dieses beschriebene Verfahren der Auswertung des zeitlichen Verlaufes wird für alle Prognosemerkmale eingesetzt, die aus mehreren Einzelparametern bestehen. Außerdem bilden sie die Grundlage für die Auswertungen der Entscheidungsabläufe.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Bei 5 der 204 Patienten des Gesamtkollektivs wurde eine Lebertransplantation durchgeführt. Da die Bestimmung eines Prognosemerkmals die Kenntnis des Fallausgangs voraussetzt, wurden diese Patienten nur bei der Prüfung des Gültigkeitszeitraumes in Kapitel 3.4, Seite 72 berücksichtigt.

3.1.1 Verteilung der Patienten nach dem Jahr der Vergiftung

In der Studie wurden 199 Patienten aus den Jahren 1967 - 2002 analysiert. Die Anzahl der Patienten pro Jahr aufgeteilt nach dem Fallausgang fatal und überlebend ist in Tab. 3 dargestellt.

Jahr	Anzahl Patienten		
	fatal	überlebend	Gesamt
1967	1	0	1
1968	1	0	1
1974	0	1	1
1975	0	3	3
1976	0	2	2
1977	3	9	12
1978	0	1	1
1979	0	21	21
1980	0	6	6
1981	1	5	6
1982	2	24	26
1983	0	5	5
1984	1	8	9
1985	3	8	11
1986	4	10	14
1987	1	7	8
1988	0	10	10
1989	0	9	9
1990	2	6	8
1991	4	13	17
1992	0	9	9
1993	0	1	1
1994	0	8	8
1995	0	4	4
1996	0	1	1
1999	0	1	1
2000	0	1	1
2002	0	3	3
Gesamt	23	176	199

Tab. 3 Anzahl Patienten pro Jahr der Vergiftung und Fallausgang

23 Patienten des Gesamtkollektives zeigten einen fatalen Verlauf, 176 Patienten überlebten die Vergiftung. Die Letalität betrug 11,6 %.

Ab 1992 wurde bei insgesamt 28 Vergiftungen kein fataler Verlauf mehr beobachtet. In den Jahren 1986 und 1991 verstarben jeweils 4 Patienten, in den Jahren 1977 und 1985 jeweils 3.

3.1.2 Altersverteilung der Patienten

Tab. 4 stellt die Verteilung des Alters des Patienten in Altersgruppen von jeweils 10 Jahren aufgeteilt nach dem Fallausgang fatal und überlebend dar.

Alter [Jahre]	Anzahl Patienten		
	fatal	überlebend	Gesamt
< 10	0	1	1
10 - 19	1	15	16
20 - 29	2	23	25
30 - 39	6	26	32
40 - 49	1	25	26
50 - 59	5	39	44
60 - 69	4	32	36
70 - 79	4	11	15
80 - 89	0	3	3
keine Angabe	0	1	1
Gesamt [Anzahl]	23	176	199
Mittelwert [Jahr]	50,3	46,2	46,6
Minimum [Jahr]	13	6	6
Maximum [Jahr]	77	85	85

Tab. 4 Altersverteilung der Patienten nach Fallausgang

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 46,6 Jahre. Der jüngste Patient war 6 Jahre alt der älteste 85 Jahre. Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem fatalen Ausgang betrug 50,3 Jahre das der Überlebenden 46,2 Jahre.

In Abb. 2 wird die Häufigkeit der fatalen Verläufe mit den Überlebenden in jeder Altersgruppe vergleichend graphisch dargestellt. Die in eckigen Klammern angegebene Jahreszahl auf der Abszisse bestimmt die obere Grenze einer Altersgruppe, wobei der angegebene Grenzwert jeweils nicht mehr zur Gruppe gehört.

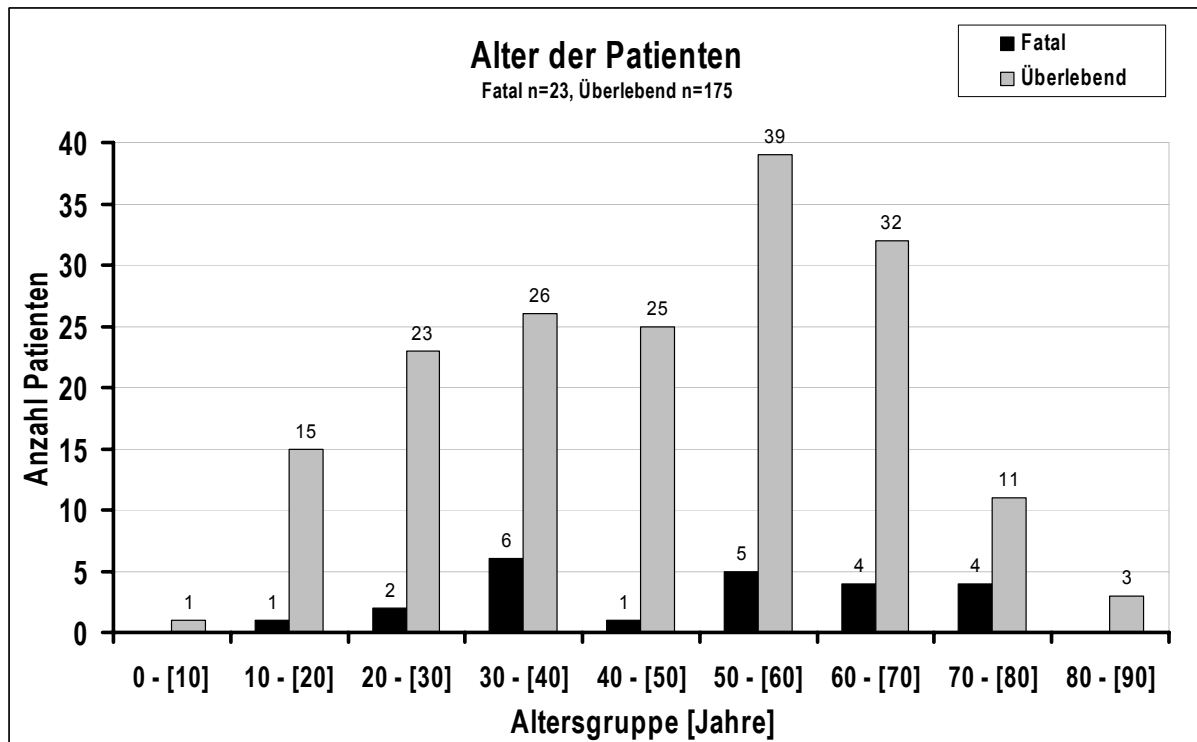


Abb. 2 Altersverteilung nach dem Fallausgang

In dem Patientenkollektiv zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der fatalen Verläufe und der Überlebenden in allen Altersgruppen. Nur 1 Verstorbener war jünger als 20 Jahre.

3.1.3 Geschlechtsverteilung der Patienten

105 Patienten waren weiblich, 92 männlich. Bei 2 Patienten war keine Angabe vorhanden.

Geschlecht	Anzahl Patienten		Gesamt
	fatal	überlebend	
weiblich	12	93	105
männlich	11	81	92
keine Angabe	0	2	2
Gesamt [Anzahl]	23	176	199

Tab. 5 Geschlechtsverteilung der Patienten nach Fallausgang

Bei den fatalen Verläufen und den Überlebenden ist das Geschlecht jeweils gleichverteilt.

3.1.4 Verteilung der Latenzzeit zwischen Giftaufnahme und dem Auftreten der ersten Symptome

Bei allen 199 Patienten traten gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö auf. In Tab. 6 wird die Häufigkeit der Latenzzeit, aufgeteilt in Gruppen zu je 2 Stunden, zwischen den fatalen Verläufen und den Überlebenden verglichen.

Latenzzeit [Stunden:Minuten]	Anzahl Patienten		
	fatal	überlebend	Gesamt
< 4:00	1	2	3
4:00 - 5:59	0	3	3
6:00 - 7:59	7	20	27
8:00 - 9:59	2	26	28
10:00 - 11:59	7	38	45
12:00- 13:59	6	43	49
14:00 - 15:59	0	18	18
16:00 - 17:59	0	10	10
18:00 - 19:59	0	3	3
>= 20:00	0	7	7
keine Angabe	0	6	6
Gesamt [Anzahl]	23	176	199
Mittelwert [Stunden]	9:24	12:00	11:42
Minimum [Stunden]	3:00	3:20	3:00
Maximum [Stunden]	13:00	40:00	40:00

Tab. 6 Verteilung der Latenzzeit nach Fallausgang

Bei 6 Patienten war der Zeitpunkt der Beginn der Symptomatik unbekannt. Die durchschnittliche Latenzzeit im Gesamtkollektiv betrug 11 Stunden und 42 Minuten (Minimum 3:00 und Maximum 40:00 Stunden). Bei den Verstorbenen lag die mittlere Latenzzeit mit 9 Stunden und 24 Minuten um 2 Stunden und 36 Minuten früher als bei den Überlebenden (Mittelwert 12:00 Stunden). Alle 38 Patienten mit einer Latenzzeit von 14 Stunden oder länger überlebten.

In Abb. 3 wird die Häufigkeit der Latenzzeit - bezogen auf ein 2-Stundenintervall - der fatalen Verläufe mit den Überlebenden vergleichend graphisch dargestellt.

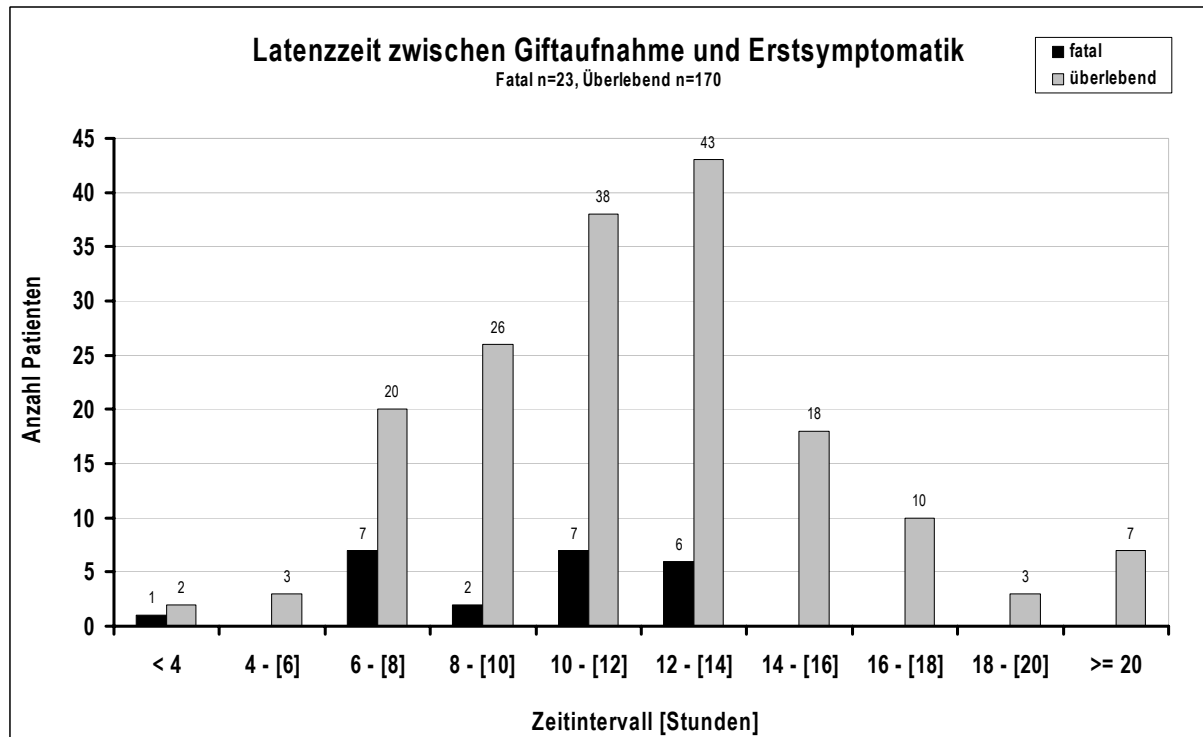


Abb. 3 Verteilung der Latenzzeit nach dem Fallausgang

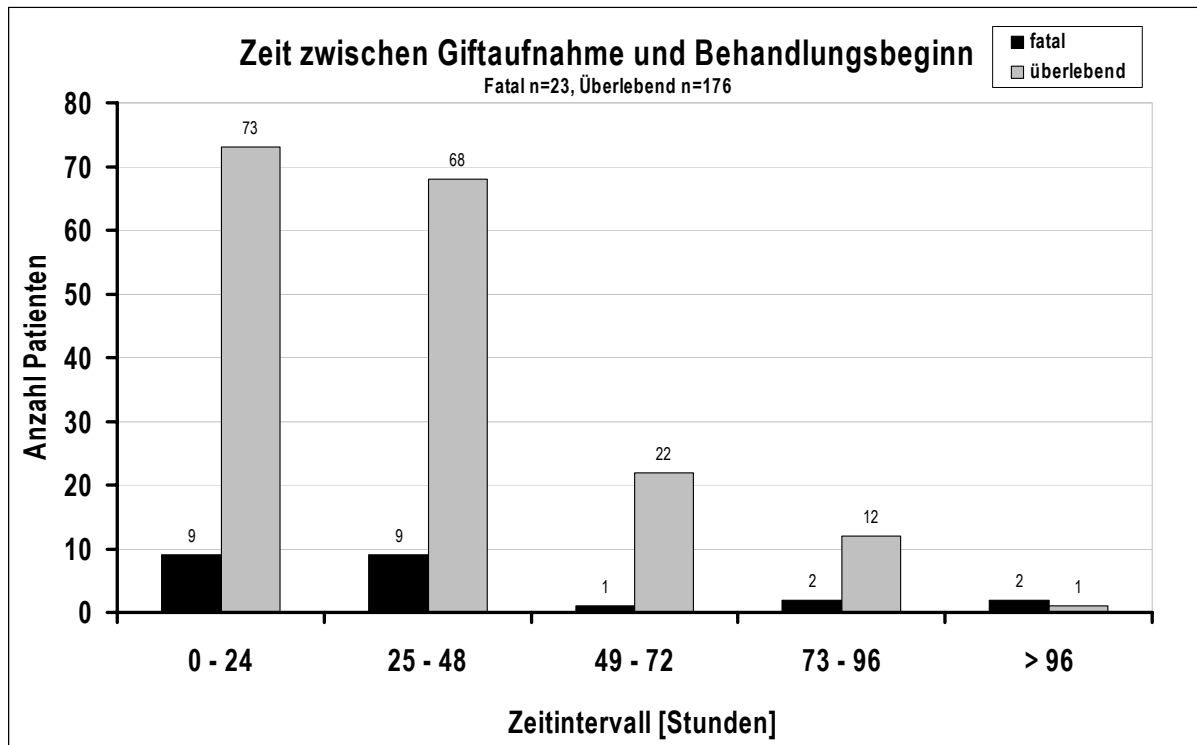
Die Letalitätsrate beträgt bei einer Latenzzeit kleiner 8 Stunden 24 % und bei einer Latenzzeit größer gleich 8 Stunden 9 %. Das Risiko eines fatalen Verlaufes ist damit bei einer Latenzzeit kleiner 8 Stunden um 15 % erhöht.

3.1.5 Verteilung des Zeitintervalls zwischen Giftaufnahme und Behandlungsbeginn

Zeitintervall: Giftaufnahme - Behandlungsbeginn [Stunden]	Anzahl Patienten		
	fatal	überlebend	Gesamt
0 - 24	9	73	82
25 - 48	9	68	77
49 - 72	1	22	23
73 - 96	2	12	14
> 96	2	1	3
Gesamt [Anzahl]	23	176	199
Mittelwert [Stunden:Minuten]	39:00	33:00	33:48
Minimum [Stunden:Minuten]	11:30	2:30	2:30
Maximum [Stunden:Minuten]	127:00	120:30	127:00

Tab. 7 Verteilung des Zeitintervalls zwischen Giftaufnahme und Behandlungsbeginn nach dem Fallausgang

Das Zeitintervall zwischen Mahlzeit und Klinikaufnahme betrug im Gesamtkollektiv im Mittel 33 Stunden und 48 Minuten (Minimum 2:30 Stunden; Maximum 127 Stunden). Die Häufigkeitsverteilung des Zeitintervalls zwischen Giftaufnahme und Behandlungsbeginn zeigt keinen Einfluß auf den Fallausgang. Fatale Verläufe finden sich in allen Gruppen mit einer Häufung am 1. und 2. Tag (Abb. 4).



*Abb. 4 Verteilung des Zeitintervalls Giftaufnahme -
Behandlungsbeginn nach dem Fallausgang*

3.1.6 Verteilung des Zeitintervalls zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und stationärem Behandlungsbeginn

Zeitintervall: Erstsymptom- Klinikaufnahme [Stunden]	Anzahl Patienten		
	fatal	überlebend	Gesamt
<= 24	16	115	131
25 - 48	2	43	45
49 - 72	2	9	11
> 72	3	3	6
keine Angabe	0	6	6
Gesamt [Anzahl]	23	176	199
Mittelwert [Stunden:Minuten]	29:36	20:42	21:48
Minimum [Stunden:Minuten]	3:00	- 3:00	- 3:00
Maximum [Stunden:Minuten]	121:00	111:30	121:00

*Tab. 8 Verteilung des Zeitintervalls zwischen dem Auftreten
der ersten Symptome und Klinikaufnahme nach Fallausgang*

Das Zeitintervall zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und Klinikaufnahme betrug im Gesamtkollektiv im Mittel 21 Stunden und 48 Minuten (Minimum minus 3:00 Stunden; Maximum 121:00 Stunden). Ein Einfluß des Zeitintervalls zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und Klinikaufnahme auf den Fallausgang ist nicht zu beobachten (Abb. 5).

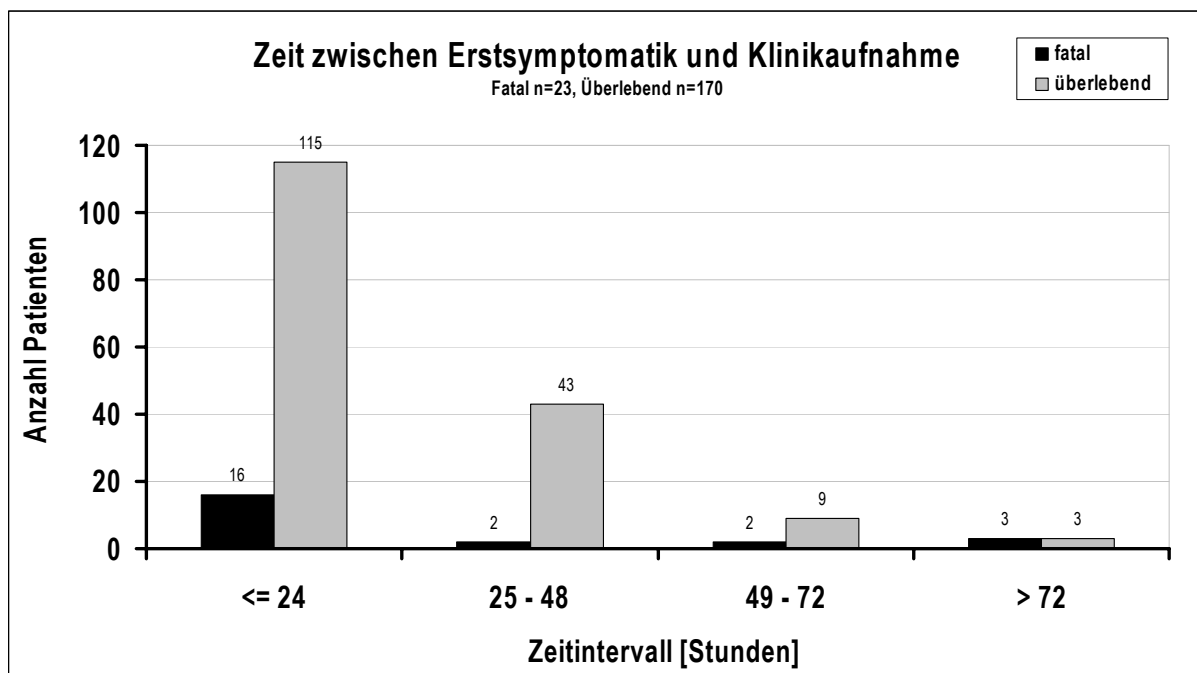


Abb. 5 Verteilung des Zeitintervalls Erstsymptomatik - Klinikaufnahme nach dem Fallausgang

3.1.7 Einteilung der Patienten nach dem Poison Severity Score [74, Seite 213] für das Organsystem der Leber

Die Einteilung des Patientenkollektivs nach Schweregraden erfolgt in Anlehnung an den Poison Severity Score für akute Vergiftungen [74, Seite 213]. Danach wird für das Organsystem der Leber ein Vergiftungsverlauf als "schwer" bewertet, wenn die Transaminasen größer als das 50-fache des Normwertes betragen oder eine Verminderung der Gerinnungsfaktoren gemessen wird oder klinische Zeichen eines Leberversagens vorliegen. Der Schweregrad "mittel" setzt voraus, daß die Transaminasen bis zum 50-fachen des Normwertes angestiegen sind und keine Verminderung der Gerinnungsfaktoren gemessen wurde und keine klinischen Zeichen eines Leberversagens vorliegen. Der Schweregrad "leicht" ist gegeben, wenn

eine Symptomatik vorliegt und die Transaminasen bis zum 5-fachen des Normwertes angestiegen sind.

Unter der Voraussetzung des Auftretens einer gastrointestinalen Symptomatik und unter Berücksichtigung der Laborkriterien des Poison Severity Score für das Organsystem der Leber (1. Transaminase GPT (Normwert < 17 U/l) und 2. Verminderung der Gerinnungsfaktoren bestimmt über Quick (Normwert ≥ 70 %)) ergibt sich folgende Einteilung des Patientenkollektivs:

Schweregrad	Kriterien			Anzahl Patienten
	<i>gastrointestinale Symptomatik</i>	<i>GPT [U/l]</i>	<i>Quick [%]</i>	
Leicht	+	≤ 85	≥ 70	56
Mittel	+	≤ 850	≥ 70	15
Schwer	+	> 850	< 70	105
Fatal	+			23
Gesamt				199

Tab. 9 Einteilung der Patienten nach Schweregraden

Bei Vorliegen einer gastrointestinalen Symptomatik zeigt sich in 53 % (105 von 176) der Patienten ein schwerer Verlauf mit einem Anstieg des GPT über 850 U/l oder ein Abfall des Quick unter 70 %. Ein leichter oder mittelschwerer Verlauf tritt bei 47 % (71 von 176) der Patienten auf (Tab. 9).

Die Gesamtlletalität beträgt 11,6 %. Die Letalität bei einem schweren Verlauf erhöht sich auf 18 %.

3.1.8 Zeitintervall zwischen Giffaufnahme und Zeitpunkt des Versterbens

Der Tod bei den 23 fatalen Verläufen trat zwischen dem 3. und 14. Tag nach Giffaufnahme ein. Am 4., 6. und 9. Tag verstarben jeweils 4 Patienten. Bei 4 Patienten trat der Tod erst nach 9 Tagen oder später ein (Tab. 10, Abb. 6).

Zeitintervall: Giftaufnahme - Versterben [Tag]	Anzahl Patienten
3	1
4	4
5	2
6	4
7	2
8	2
9	4
10	1
> 10	3

Gesamt [Anzahl]	23
Mittelwert [Tag]	6,8
Minimum [Tag]	2,7
Maximum [Tag]	13,9

Tab. 10 Verteilung des Zeitintervalls zwischen Giftaufnahme und Versterben

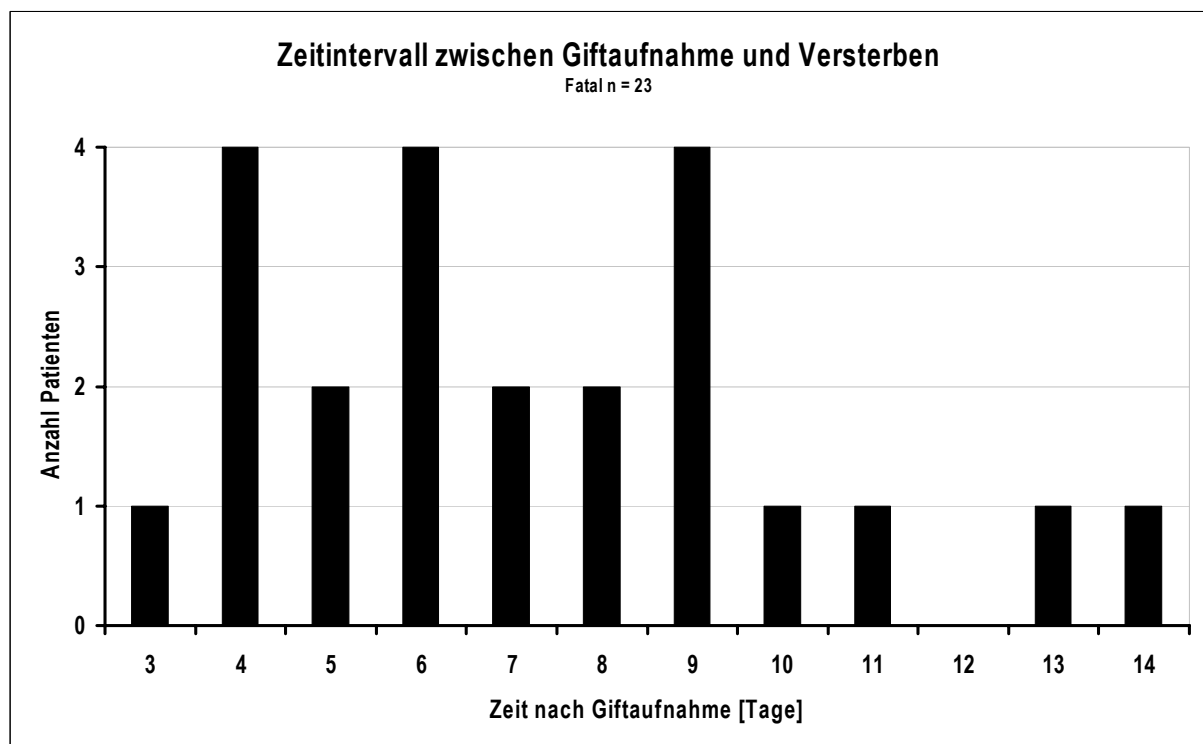


Abb. 6 Verteilung des Zeitintervalls Giftaufnahme - Versterben

3.1.9 Todesursache der fatalen Verläufe

In den Krankenakten sind die in Tab. 11 dargestellten Todesursachen dokumentiert:

Nr	Patient	Todesursache	Zeit des Todes nach Giffaufnahme [Tag]	Jahr der Vergiftung
1.	J.P2.	Lebercoma; V.a. Hirnblutung	2,7	1986
2.	R.J.	akutes Herz- Kreislaufversagen	3,3	1982
3.	S.A.	Herz- Kreislaufversagen	3,5	1986
4.	D.L.	Magenblutung	3,8	1991
5.	R.L.	Herz- Kreislaufversagen	3,8	1967
6.	W.G.	akutes Herzversagen	4,3	1985
7.	A.B1.	Multiorganversagen	5,0	1990
8.	S.E.	akutes Herz- Kreislaufversagen	5,5	1977
9.	C.P.	diffuse Blutungen, Aspirationspneumonie	5,6	1968
10.	W.J.	akutes Herzversagen	5,8	1985
11.	N.M1.	akutes Herz- Kreislaufversagen	6,0	1977
12.	Z.G.	akutes Herz- Kreislaufversagen	6,1	1977
13.	K.M2.	Leberkoma	6,7	1990
14.	G.D.	Sepsis, Multiorganversagen	7,3	1991
15.	F.G.	akutes Herz- Kreislaufversagen	7,9	1981
16.	L.D.	akutes Herzversagen	8,0	1986
17.	A.P1.	Herz- Kreislaufversagen	8,2	1985
18.	G.J.	Lungenversagen, Herzkreislaufversagen	8,4	1991
19.	L.K.	akutes Herz- Kreislaufversagen	8,4	1984
20.	C.A.	akutes Herz- Kreislaufversagen	9,8	1986
21.	M.E.	akutes peripheres Kreislaufversagen	10,1	1987
22.	R.M.	akutes Herz- Kreislaufversagen, Bronchopneumonie	12,1	1982
23.	G.E.	Sepsis	13,9	1991

Tab. 11 Todesursache der fatalen Verläufe

Bei genauerer Betrachtung handelte es sich jeweils um ein Multiorganversagen, wobei immer das Herz-Kreislaufsystem, die Leber, die Blutgerinnung und Nieren, sowie gelegentlich auch die Lunge beteiligt waren. 1 Patient verstarb an einer Magenblutung.

3.2 Prognosemerkmal für einen fatalen Ausgang

Die Bestimmung des Prognosemerkmals für einen fatalen Verlauf erfolgt über eine vergleichende Untersuchung der fatalen Verläufe (n=23) gegenüber der Gruppe der Überlebenden, die einen schweren Verlauf aufwiesen (n=105).

Zunächst wurden als Prognosemerkmal die vier Parameter GPT, Bilirubin, Kreatinin und Quick als Einzelparameter untersucht.

Für jeden der vier Parameter wurde dabei auf der Basis des jeweiligen pathologischen Extremwertes im Gesamtverlauf folgende Unterscheidungskennwerte für mehrere Grenzwerte bestimmt und tabellarisch zusammengefaßt: 1. Sensitivität, 2. Spezifität, 3. positiver Vorhersagewert, 4. negativer Vorhersagewert, 5. Vorhersagegenauigkeit, 6. Summe der Fehlentscheidungen und 7. Überlebensrate.

Die Bewertung der Unterscheidungsmöglichkeit eines Parameters wurde jeweils über ein ROC-Diagramm durchgeführt, d.h. eine graphische Darstellung aller Grenzwerte, in der die Sensitivität für fatalen Verlauf in Abhängigkeit von der Rate an Fehlentscheidungen bei den Überlebenden (Differenz der Spezifität zu 1) aufgetragen ist.

In Ergänzung zu dieser zeitunabhängigen Bewertung der Unterscheidung eines Einzelparameters wurde anschließend die zeitabhängige Unterscheidungsmöglichkeit eines Einzelparameters bewertet, indem für jeden Tag nach Giftaufnahme der Mittelwert und die Standardabweichung in Abhängigkeit vom Fallausgang bestimmt und graphisch dargestellt wurde.

Für einige ausgewählte Grenzwerte wurde schließlich der Entscheidungsablauf eines Einzelparameters untersucht. Bei einem Entscheidungsablauf wird die kumulative Summe der richtig positiven Entscheidungen (fataler Verlauf mit positivem Merkmal) und der falsch positiven Entscheidungen (Überlebende mit positivem Merkmal) pro Tag - beginnend mit dem 3. Tag nach Giftaufnahme - vergleichend dargestellt.

Auf der Grundlage desjenigen Grenzwertes eines Parameters, der die geringste Summe an Fehlentscheidungen aufwies (alpha-Fehler: Rate der Überlebenden mit positivem Merkmal, beta-Fehler: Rate der fatalen Verläufe ohne positives Merkmal),

wurde eine Rangordnung der Unterscheidungsgüte zwischen den 4 Einzelparametern erstellt.

Um die Rate der Überlebenden mit positivem Merkmal, die bei den Einzelparametern aufgetreten sind, zu vermindern, wurde der beste Einzelparameter (Quick) in Kombination mit jedem der drei anderen Einzelparameter (Bilirubin, GPT und Kreatinin) über den jeweils pathologischen Extremwert im Gesamtverlauf untersucht. Für diejenige Parameterkombination mit der geringsten Fehlerrate (Quick und Kreatinin) wurde zusätzlich ein ROC-Diagramm erstellt und ein Entscheidungsablauf für einige Grenzwertkombinationen dargestellt.

Abschließend wurde für die beste Parameterkombination (Quick und Kreatinin) das Zeitintervall zwischen seinem Vorkommen im Krankheitsverlauf und dem Zeitpunkt des Versterbens untersucht.

3.2.1 Prüfung von Einzelparametern

3.2.1.1 GPT

3.2.1.1.1 ROC-Diagramm für GPT (Maximum 3. - 10. Tag)

Fallzahlen: fataler Verlauf: Gesamt n = 23, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 23; nichtfataler Verlauf (Schweregrad 'schwer'): Gesamt n = 105, keine Angabe n = 2, Berechnung n = 126.

Abkürzungen: 'a' = n für fatal und großer Grenzwert; 'b' = n für fatal und kleiner Grenzwert; 'c' = n für schwer und größer Grenzwert; 'd' = n für schwer und kleiner gleich Grenzwert; 'a+c' = n für Gesamtkollektiv großer Grenzwert; 'b+d' = n für Gesamtkollektiv kleiner Grenzwert; PPV = positiver prädiktiver Wert; 'NPV' = negativer prädiktiver Wert; 'AC' = accuracy; 'alpha+beta' = Summe von alpha-Fehler (1-Spezifität) und beta-Fehler (1-Sensitivität); 'ÜberlRate' = Überlebensrate

Grenzwert [U/I]	a	b	c	d	a+c	b+d	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AC	1-Spez	alpha+beta	ÜberlRate
100	23	0	83	20	106	20	1,00	0,19	0,22	1,00	0,34	0,81	0,81	0,78
200	23	0	78	25	101	25	1,00	0,24	0,23	1,00	0,38	0,76	0,76	0,77
300	22	1	76	27	98	28	0,96	0,26	0,22	0,96	0,39	0,74	0,78	0,78
400	22	1	71	32	93	33	0,96	0,31	0,24	0,97	0,43	0,69	0,73	0,76
500	22	1	69	34	91	35	0,96	0,33	0,24	0,97	0,44	0,67	0,71	0,76
1000	20	3	59	44	79	47	0,87	0,43	0,25	0,94	0,51	0,57	0,70	0,75
1500	18	5	47	56	65	61	0,78	0,54	0,28	0,92	0,59	0,46	0,67	0,72
2000	16	7	39	64	55	71	0,70	0,62	0,29	0,90	0,63	0,38	0,68	0,71
2500	12	11	28	75	40	86	0,52	0,73	0,30	0,87	0,69	0,27	0,75	0,70
3000	9	14	21	82	30	96	0,39	0,80	0,30	0,85	0,72	0,20	0,81	0,70
3500	8	15	16	87	24	102	0,35	0,84	0,33	0,85	0,75	0,16	0,81	0,67
4000	6	17	11	92	17	109	0,26	0,89	0,35	0,84	0,78	0,11	0,85	0,65
4500	4	19	7	96	11	115	0,17	0,93	0,36	0,83	0,79	0,07	0,89	0,64

Tab. 12 Unterscheidungskennwerte des Fallausgangs von GPT bei Grenzwerten von 100 - 4500 U/I

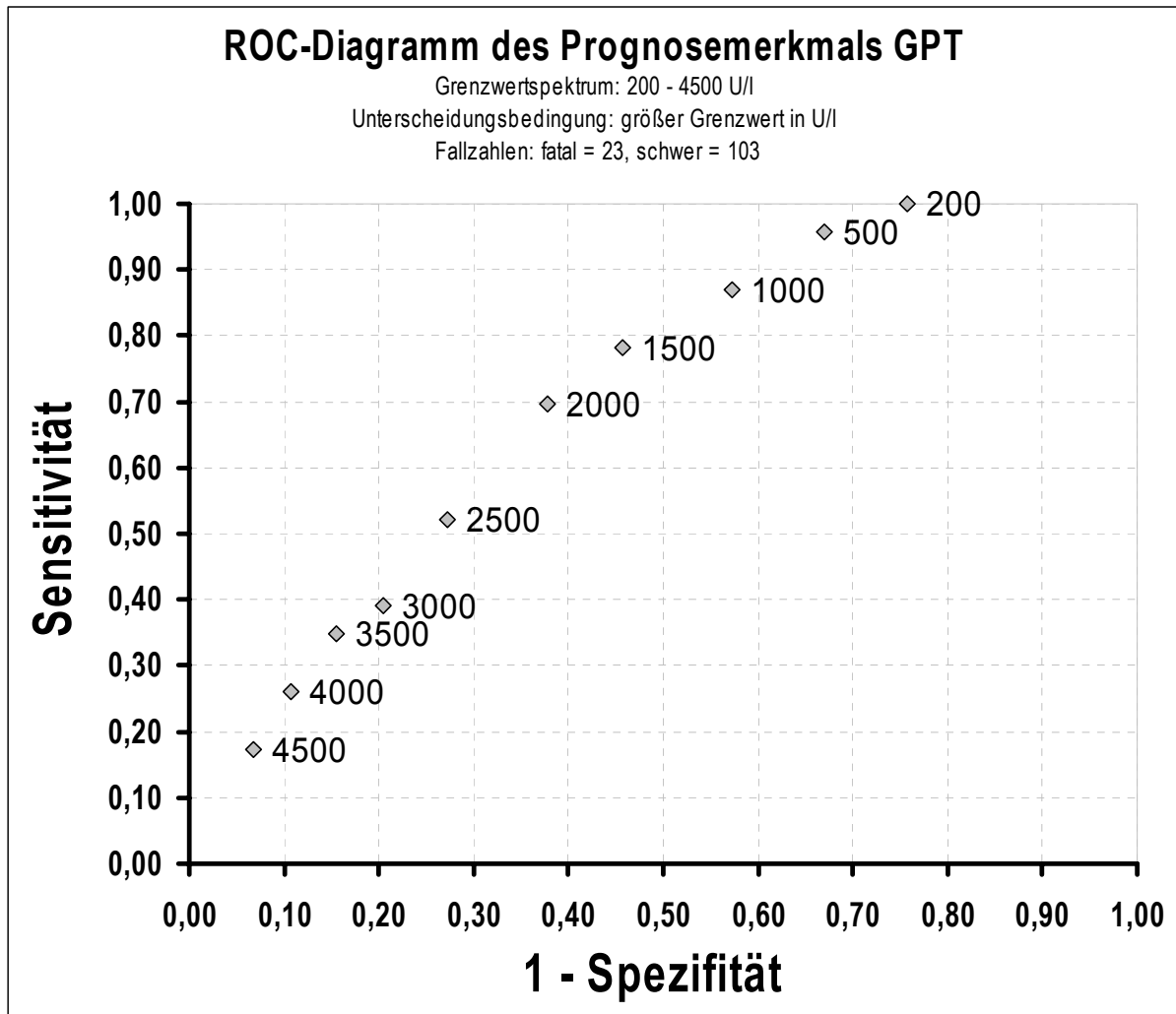


Abb. 7 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals GPT

Die Lage der ROC-Kurve des GPT weicht in nur geringem Maß von einer Zufallsverteilung ab.

Der Grenzwert mit der höchsten Summe von Sensitivität und Spezifität, bzw. mit der geringsten Fehlersumme, liegt bei 1500 U/l. Bei diesem Grenzwert beträgt die Sensitivität 78 % (18 von 23 fatalen Verläufen) mit einer Spezifität von 54 % (56 von 103 Überlebenden).

3.2.1.1.2 Kennwerte pro Tag nach Giftaufnahme

Die Bewertung der Prognoseeigenschaft des GPT für einen fatalen Verlauf im vorhergehenden Kapitel wurde über eine Verwendung des jeweiligen GPT-Maximum eines Patienten zwischen dem 3. und 10. Tag nach Giftaufnahme durchgeführt. Um die Prognoseeigenschaft des GPT in ihrem zeitlichen Verlauf zu untersuchen wird in Tab. 13 für jeden Tag nach Giftaufnahme der Mittelwert, die Standardabweichung,

das Maximum und das Minimum, sowie die Fallzahlen und die Anzahl fehlender Werte dargestellt. Über einen Vergleich der Mittelwerte und der Überschneidungsbereiche der Standardabweichungen zwischen den fatalen und schweren Verläufen soll die zeitliche Ebene der Unterscheidungsmöglichkeit des GPT näher bestimmt werden.

		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag	9.Tag	10.Tag
Fatal	Mittelwert	16	1150	2103	2376	2006	1441	621	578	366	147
	STD	7	2242	1850	1476	1312	792	312	465	279	83
	Maximum	26	9680	6150	4914	4337	2926	1136	1686	746	264
	Minimum	4	23	117	248	207	383	170	171	54	88
	Anzahl	7	17	18	17	13	15	9	8	4	3
	keine Angabe	16	6	5	6	10	8	14	15	19	20
Schwer	Mittelwert	76	735	1336	1653	1376	1012	693	493	384	309
	STD	294	1134	1547	1467	1294	881	591	387	250	252
	Maximum	1974	5712	6556	7900	6637	4300	2760	1765	1140	825
	Minimum	6	10	6	10	15	40	20	65	65	14
	Anzahl	43	81	88	72	62	50	41	34	27	17
	keine Angabe	62	24	17	33	43	55	64	71	78	88

Tab. 13 GPT pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang

Die Auswertung des zeitlichen Verlaufes des GPT ist in Abb. 8 graphisch dargestellt.

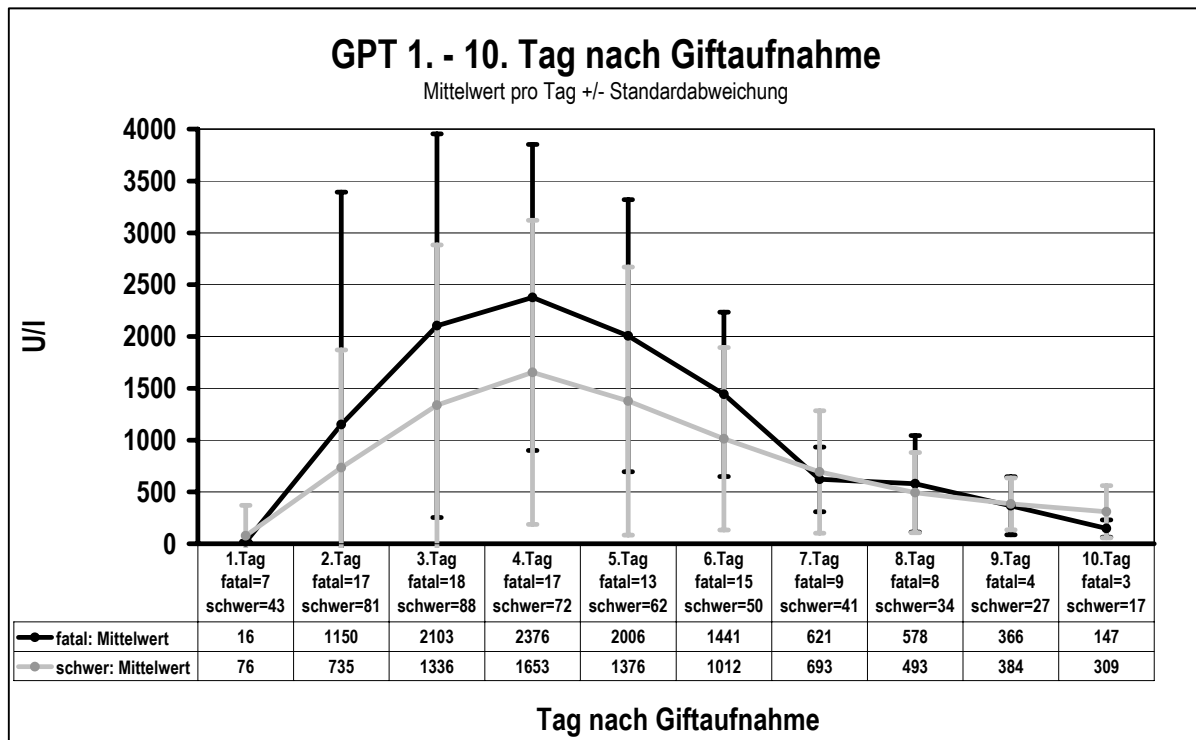


Abb. 8 GPT: Mittelwert +/- Standardabweichung pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang

Der Verlauf der Mittelwerte pro Tag der fatalen Verläufe zeigt am 4. Tag ein Maximum von 2376 U/l. Bei den schweren Verläufen liegt ein Maximum ebenfalls am 4. Tag in Höhe von 1653 U/l. Eine Differenz der Mittelwerte besteht vom 2. Tag bis zum 6. Tag. Die größte Differenz der Mittelwerte zeigt sich am 4. Tag und beträgt 723 U/l. Die Streuung, gemessen über 1 Standardabweichung, ist jedoch an allen Tagen sehr groß und übersteigt den Mittelwert der Unterscheidungsgruppe jeweils um ca. das Doppelte. Die Auswertung des zeitlichen Verlaufes zeigt an keinem Tag eine gute Unterscheidung. Die im ROC-Diagramm (Abb. 7, Seite 30) dargestellte geringe Unterscheidungsmöglichkeit des GPT bezüglich eines fatalen Fallausganges besteht im gesamten Krankheitsverlauf.

3.2.1.1.3 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für GPT

Würde das GPT mit einem Grenzwert von größer 1500 U/l als Prognosemerkmal für einen fatalen Verlauf eingesetzt werden, ergäbe sich im Entscheidungszeitraum 3. und 10. Tag der in Abb. 9 dargestellte Verlauf.

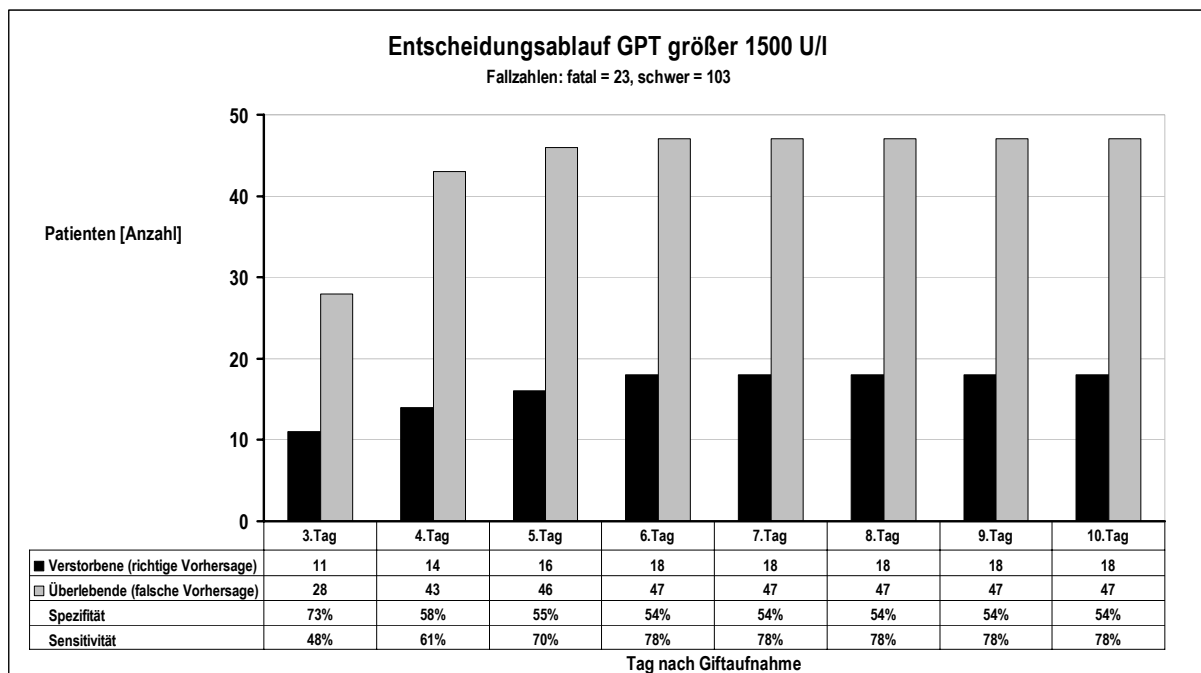


Abb. 9 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal GPT größer 1500 U/l

Bei einem GPT Grenzwert von kleiner 1500 U/l würden 5 Patienten ohne ein positives Merkmal versterben und 47 Überlebende würden fälschlicherweise zwischen dem 3. und 6. Tag als fataler Verlauf vorhergesagt werden.

3.2.1.2 Bilirubin

3.2.1.2.1 ROC-Diagramm für Bilirubin (Maximum 3. - 10. Tag)

Fallzahlen: fataler Verlauf: Gesamt n = 23, keine Angabe n = 7, Berechnung n = 16; nichtfataler Verlauf (Schweregrad 'schwer'): Gesamt n = 105, keine Angabe n = 35, Berechnung n = 70; Gesamtkollektiv: Gesamt n = 128, keine Angabe n = 42, Berechnung n = 86.

Abkürzungen: 'a' = n für fatal und größer Grenzwert; 'b' = n für fatal und kleiner Grenzwert; 'c' = n für schwer und größer Grenzwert; 'd' = n für schwer und kleiner gleich Grenzwert; 'a+c' = n für Gesamtkollektiv größer Grenzwert; 'b+d' = n für +Gesamtkollektiv kleiner Grenzwert; 'NPV' = negativer prädiktiver Wert; 'AC' = accuracy; 'alpha+beta' = Summe von alpha-Fehler (1-Spezifität) und beta-Fehler (1-Sensitivität); 'ÜberlRate' = Überlebensrate

Grenzwert [mg/dl]	a	b	c	d	a+c	b+d	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AC	1-Spezifität	alpha+beta	ÜberlRate
1	16	0	58	12	74	12	1,00	0,17	0,22	1,00	0,33	0,83	0,83	0,78
2	15	1	41	29	56	30	0,94	0,41	0,27	0,97	0,51	0,59	0,65	0,73
3	14	2	28	42	42	44	0,88	0,60	0,33	0,95	0,65	0,40	0,53	0,67
4	13	3	20	50	33	53	0,81	0,71	0,39	0,94	0,73	0,29	0,47	0,61
5	11	5	16	54	27	59	0,69	0,77	0,41	0,92	0,76	0,23	0,54	0,59
6	11	5	12	58	23	63	0,69	0,83	0,48	0,92	0,80	0,17	0,48	0,52
7	10	6	10	60	20	66	0,63	0,86	0,50	0,91	0,81	0,14	0,52	0,50
8	10	6	9	61	19	67	0,63	0,87	0,53	0,91	0,83	0,13	0,50	0,47
9	10	6	8	62	18	68	0,63	0,89	0,56	0,91	0,84	0,11	0,49	0,44
10	9	7	6	64	15	71	0,56	0,91	0,60	0,90	0,85	0,09	0,52	0,40
11	9	7	6	64	15	71	0,56	0,91	0,60	0,90	0,85	0,09	0,52	0,40
12	9	7	5	65	14	72	0,56	0,93	0,64	0,90	0,86	0,07	0,51	0,36
13	9	7	4	66	13	73	0,56	0,94	0,69	0,90	0,87	0,06	0,49	0,31
14	9	7	4	66	13	73	0,56	0,94	0,69	0,90	0,87	0,06	0,49	0,31
15	8	8	2	68	10	76	0,50	0,97	0,80	0,89	0,88	0,03	0,53	0,20
16	8	8	2	68	10	76	0,50	0,97	0,80	0,89	0,88	0,03	0,53	0,20
17	7	9	2	68	9	77	0,44	0,97	0,78	0,88	0,87	0,03	0,59	0,22
18	7	9	1	69	8	78	0,44	0,99	0,88	0,88	0,88	0,01	0,58	0,13
19	6	10	0	70	6	80	0,38	1,00	1,00	0,88	0,88	0,00	0,63	0,00
20	6	10	0	70	6	80	0,38	1,00	1,00	0,88	0,88	0,00	0,63	0,00

Tab. 14 Unterscheidungskennwerte des Fallausgangs von Bilirubin bei Grenzwerten von 1 - 20 mg/dl

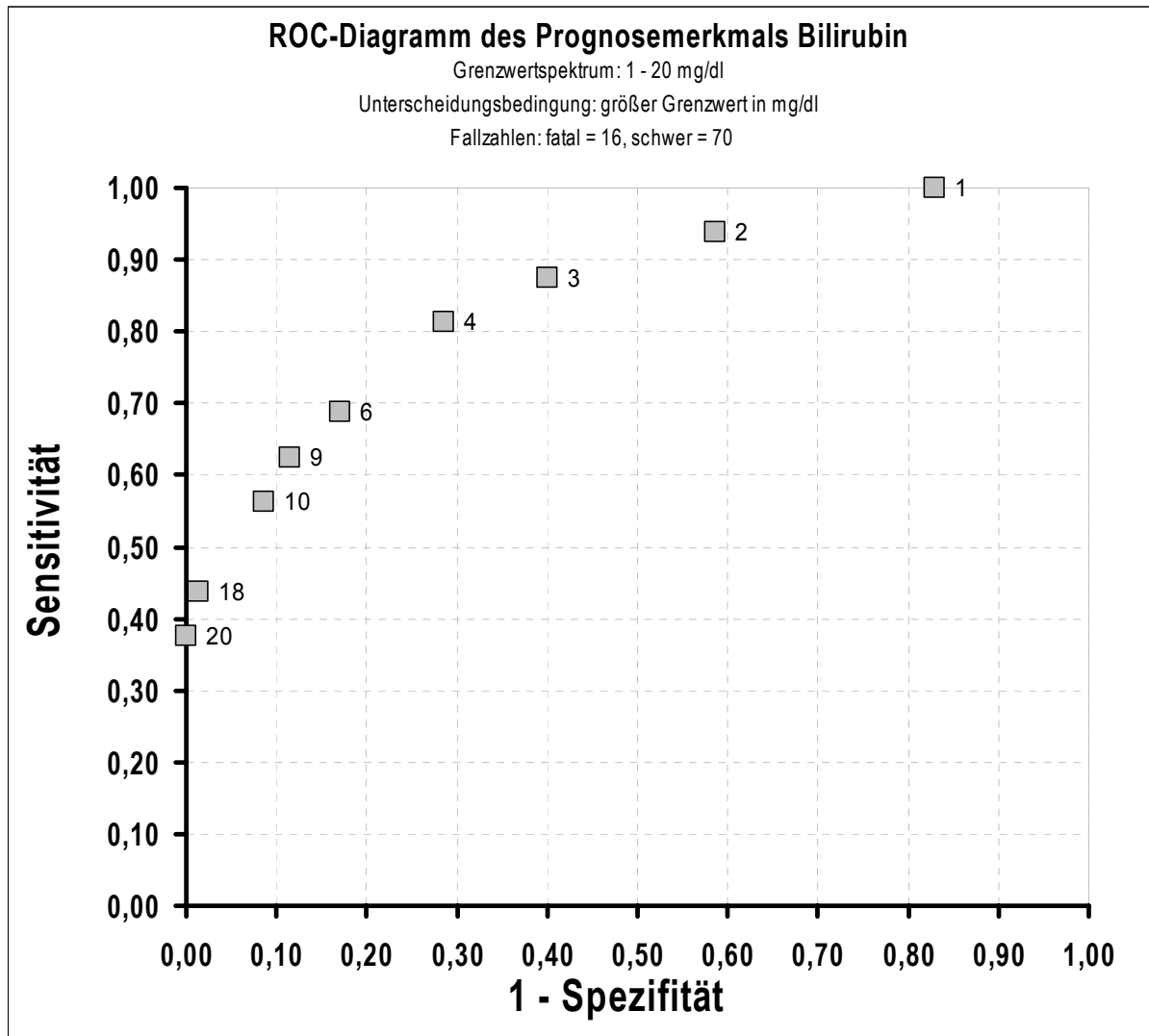


Abb. 10 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Bilirubin

Die Lage der ROC-Kurve des Bilirubins weicht deutlich von einer Zufallsverteilung ab.

Der Grenzwert mit der höchsten Summe von Sensitivität und Spezifität, bzw. mit der geringsten Fehlersumme, liegt bei 4 mg/dl. Bei diesem Grenzwert beträgt die Sensitivität 81 % (13 von 16 fatalen Verläufen) mit einer Spezifität von 71 % (50 von 70 Überlebenden).

Ab einem Bilirubingrenzwert von 19 mg/dl oder höher beträgt die Spezifität 100 %, d.h. eine Prognose des fatalen Verlaufes erfolgt ohne Fehlentscheidung. Da aber nur bei 6 von 16 Patienten (Sensitivität 38 %) mit fatalem Ausgang dieser Grenzwert beobachtet wurde, ist seine praktische Anwendung als Prognoseparameter stark eingeschränkt. Die Verbesserung der Sensitivität durch Verminderung des Grenzwertes ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Spezifität verbunden. Bei einem

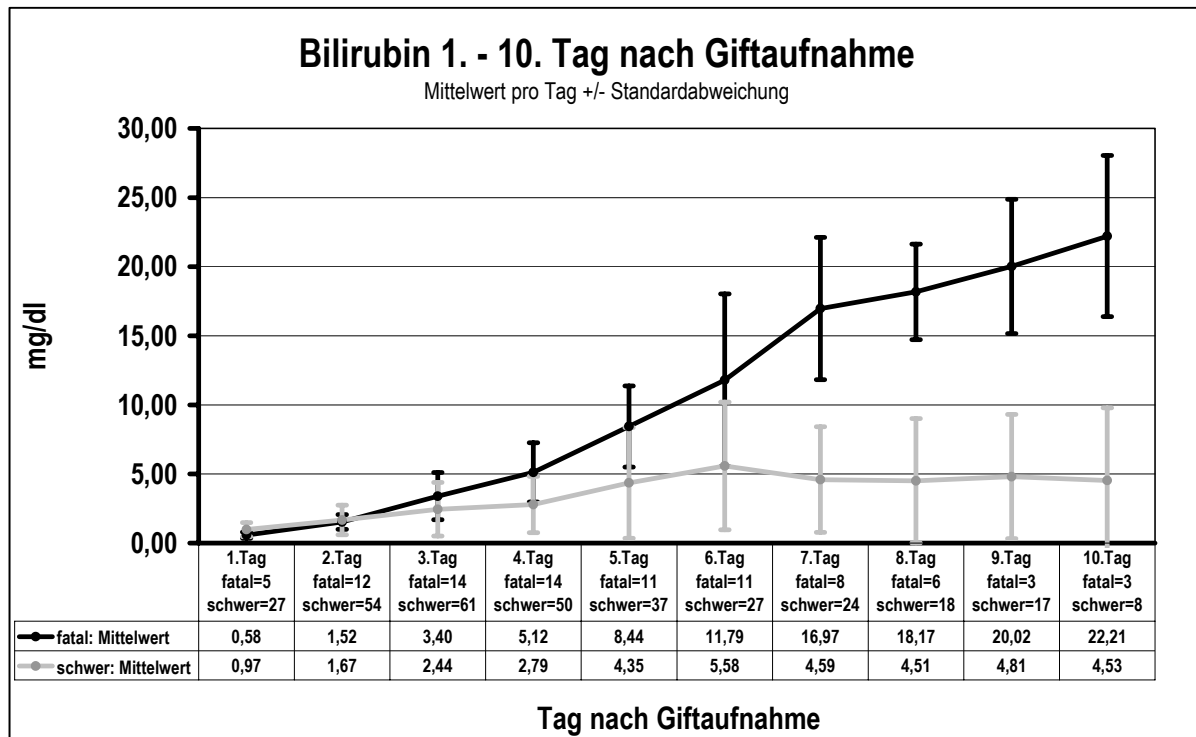
Grenzwert von 6 mg/dl beträgt die Sensitivität 69 % mit einer Spezifität von 83 %, d.h. 12 von 70 Überlebenden würden fälschlicherweise als ein fataler Verlauf erkannt werden.

3.2.1.2.2 Kennwerte pro Tag nach Giftaufnahme

Die Bewertung der Unterscheidungsmöglichkeit des Bilirubins über das ROC-Diagramm erfolgte über das jeweilige Bilirubinmaximum eines Patienten zwischen dem 3. und 10. Tag nach Giftaufnahme. Eine Aussage über die zeitliche Ebene der Unterscheidung ist damit nicht möglich. Über einen Vergleich der Tages-Mittelwerte und Tages-Standardabweichungen soll die Frage untersucht werden, an welchen Tagen im Vergiftungsverlauf über das Bilirubin eine Unterscheidung zu erwarten ist.

		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag	9.Tag	10.Tag
Fatal	Mittelwert	0,58	1,52	3,40	5,12	8,44	11,79	16,97	18,17	20,02	22,21
	STD	0,21	0,54	1,71	2,14	2,94	6,26	5,15	3,46	4,86	5,83
	Maximum	0,90	2,70	7,70	10,55	13,30	23,40	26,50	21,90	26,10	27,90
	Minimum	0,30	0,70	1,40	1,90	4,20	2,90	11,90	11,60	14,20	14,20
	Anzahl	5	12	14	14	11	11	8	6	3	3
	keine Angabe	18	11	9	9	12	12	15	17	20	20
Schwer	Mittelwert	0,97	1,67	2,44	2,79	4,35	5,58	4,59	4,51	4,81	4,53
	STD	0,51	1,07	1,94	2,05	4,00	4,62	3,82	4,50	4,49	5,25
	Maximum	2,50	6,00	11,30	8,90	17,40	17,60	13,70	18,30	16,00	17,15
	Minimum	0,30	0,50	0,30	0,50	0,10	0,50	0,80	1,10	0,60	0,70
	Anzahl	27	54	61	50	37	27	24	18	17	8
	keine Angabe	78	51	44	55	68	78	81	87	88	97

Tab. 15 Bilirubin pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang

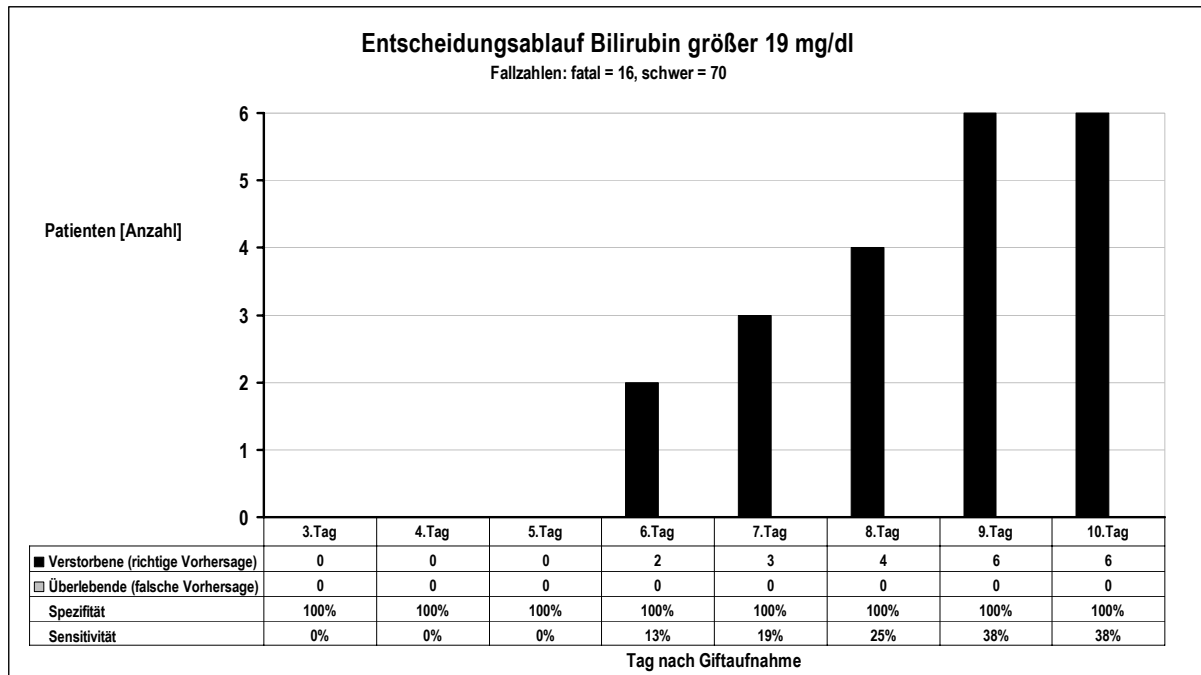


*Abb. 11 Bilirubin: Mittelwert +/- Standardabweichung
pro Tag nach Giffaufnahme und Fallausgang*

Der Tages-Mittelwert der fatalen Verläufe steigt kontinuierlich an und zeigt am 10. Tag ein Maximum von 22,21 mg/dl. Bei den schweren Verläufen zeigt sich dagegen ein Maximum des Mittelwertes am 6. Tag in Höhe von 5,58 mg/dl mit einem langsamen Abfall bis zum 10. Tag. Eine Differenz der Mittelwerte beginnt am 3. Tag und nimmt kontinuierlich bis zum 10. Tag zu. Vom 7. Tag an zeigt die Streuung, gemessen über 1 Standardabweichung, keine Überschneidung mehr. Die im ROC-Diagramm (Abb. 10, Seite 34) dargestellte Unterscheidungsmöglichkeit des Bilirubins bezüglich des fatalen Fallausganges erfolgt damit maßgeblich nicht bis zum 5. Tag, sondern im späteren Verlauf.

3.2.1.2.3 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Bilirubin

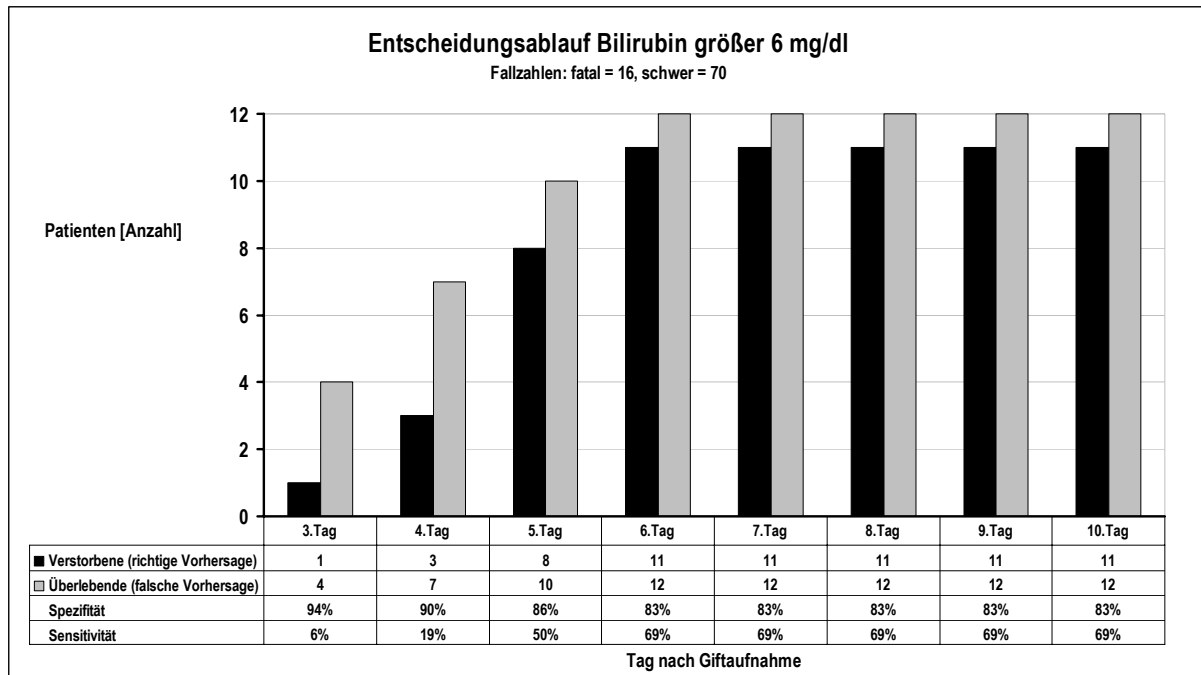
Würde das Bilirubin mit einem Grenzwert von größer 19 mg/dl als Prognosemerkmal für einen fatalen Verlauf eingesetzt werden, ergäbe sich im Entscheidungszeitraum 3. und 10. Tag der in Abb. 12 dargestellte Verlauf.



*Abb. 12 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für
Prognosemerkmal Bilirubin größer 19 mg/dl*

Ein Bilirubin von größer als 19 mg/dl tritt erst ab dem 6. Tag nach Giftaufnahme bei den Verstorbenen auf. Da zum einen 10 Patienten mit einem geringeren Bilirubinwert versterben und zum anderen 7 von 23 Patienten bereits vor dem 6. Tag verstorben sind, ist die Verwendung des Bilirubingrenzwertes von größer 19 mg/dl trotz einer Spezifität von 100 % nur sehr eingeschränkt nutzbar.

Die Folgen auf den Entscheidungsablauf, die sich aus einer Verminderung des Grenzwertes von 19 mg/dl auf 6 mg/dl - mit dem Ziel die Sensitivität zu verbessern - ergeben, sind in Abb. 13 dargestellt.



*Abb. 13 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für
Prognosemerkmal Bilirubin größer 6 mg/dl*

Im Vergleich zum Grenzwert 19 mg/dl verbessert sich bei einem Grenzwert von 6 mg/dl die Erkennungsrate der Verstorbenen und das Merkmal tritt bereits ab dem 3. Tag auf, sodaß am 6. Tag bereits alle fatalen Verläufe, die eine Bilirubinerhöhung aufwiesen, erkannt wurden. Diese Verbesserung wird jedoch über die Erhöhung der Rate der Fehlentscheidungen wieder eingeschränkt. Bis zum 6. Tag würden 12 Überlebende fälschlicherweise als fataler Verlauf erkannt werden.

3.2.1.3 Kreatinin

3.2.1.3.1 ROC-Diagramm für Kreatinin (Maximum 3. - 10. Tag)

Fallzahlen: fataler Verlauf: Gesamt n = 23, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 23; nichtfataler Verlauf (Schweregrad 'schwer'): Gesamt n = 105, keine Angabe n = 3, Berechnung n = 125.

Abkürzungen: 'a' = n für fatal und großer Grenzwert; 'b' = n für fatal und kleiner Grenzwert; 'c' = n für schwer und großer Grenzwert; 'd' = n für schwer und kleiner Grenzwert; 'a+c' = n für Gesamtkollektiv großer Grenzwert; 'b+d' = n für Gesamtkollektiv kleiner Grenzwert; 'NPV' = negativer prädiktiver Wert; 'AC' = accuracy; 'alpha+beta' = Summe von alpha-Fehler (1-Spezifität) und beta-Fehler (1-Sensitivität); 'ÜberRate' = Überlebensrate

Grenzwert [mg/dl]	a	b	c	d	a+c	b+d	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AC	1-Spez	alpha+beta	ÜberRate
1	23	0	35	67	58	67	1,00	0,66	0,40	1,00	0,72	0,34	0,34	0,60
1,1	23	0	28	74	51	74	1,00	0,73	0,45	1,00	0,78	0,27	0,27	0,55
1,2	23	0	23	79	46	79	1,00	0,77	0,50	1,00	0,82	0,23	0,23	0,50
1,3	21	2	20	82	41	84	0,91	0,80	0,51	0,98	0,82	0,20	0,28	0,49
1,4	20	3	18	84	38	87	0,87	0,82	0,53	0,97	0,83	0,18	0,31	0,47
1,5	19	4	17	85	36	89	0,83	0,83	0,53	0,96	0,83	0,17	0,34	0,47
1,6	19	4	14	88	33	92	0,83	0,86	0,58	0,96	0,86	0,14	0,31	0,42
1,7	19	4	13	89	32	93	0,83	0,87	0,59	0,96	0,86	0,13	0,30	0,41
1,8	19	4	12	90	31	94	0,83	0,88	0,61	0,96	0,87	0,12	0,29	0,39
1,9	18	5	11	91	29	96	0,78	0,89	0,62	0,95	0,87	0,11	0,33	0,38
2	18	5	11	91	29	96	0,78	0,89	0,62	0,95	0,87	0,11	0,33	0,38
2,5	16	7	11	91	27	98	0,70	0,89	0,59	0,93	0,86	0,11	0,41	0,41
3	15	8	8	94	23	102	0,65	0,92	0,65	0,92	0,87	0,08	0,43	0,35
3,5	12	11	7	95	19	106	0,52	0,93	0,63	0,90	0,86	0,07	0,55	0,37
4	11	12	6	96	17	108	0,48	0,94	0,65	0,89	0,86	0,06	0,58	0,35
4,5	9	14	4	98	13	112	0,39	0,96	0,69	0,88	0,86	0,04	0,65	0,31
5	8	15	3	99	11	114	0,35	0,97	0,73	0,87	0,86	0,03	0,68	0,27
5,5	6	17	2	100	8	117	0,26	0,98	0,75	0,85	0,85	0,02	0,76	0,25
6	6	17	2	100	8	117	0,26	0,98	0,75	0,85	0,85	0,02	0,76	0,25
6,5	6	17	2	100	8	117	0,26	0,98	0,75	0,85	0,85	0,02	0,76	0,25

Tab. 16 Unterscheidungskennwerte des Fallausgangs von Kreatinin bei Grenzwerten von 1 - 6,5 mg/dl

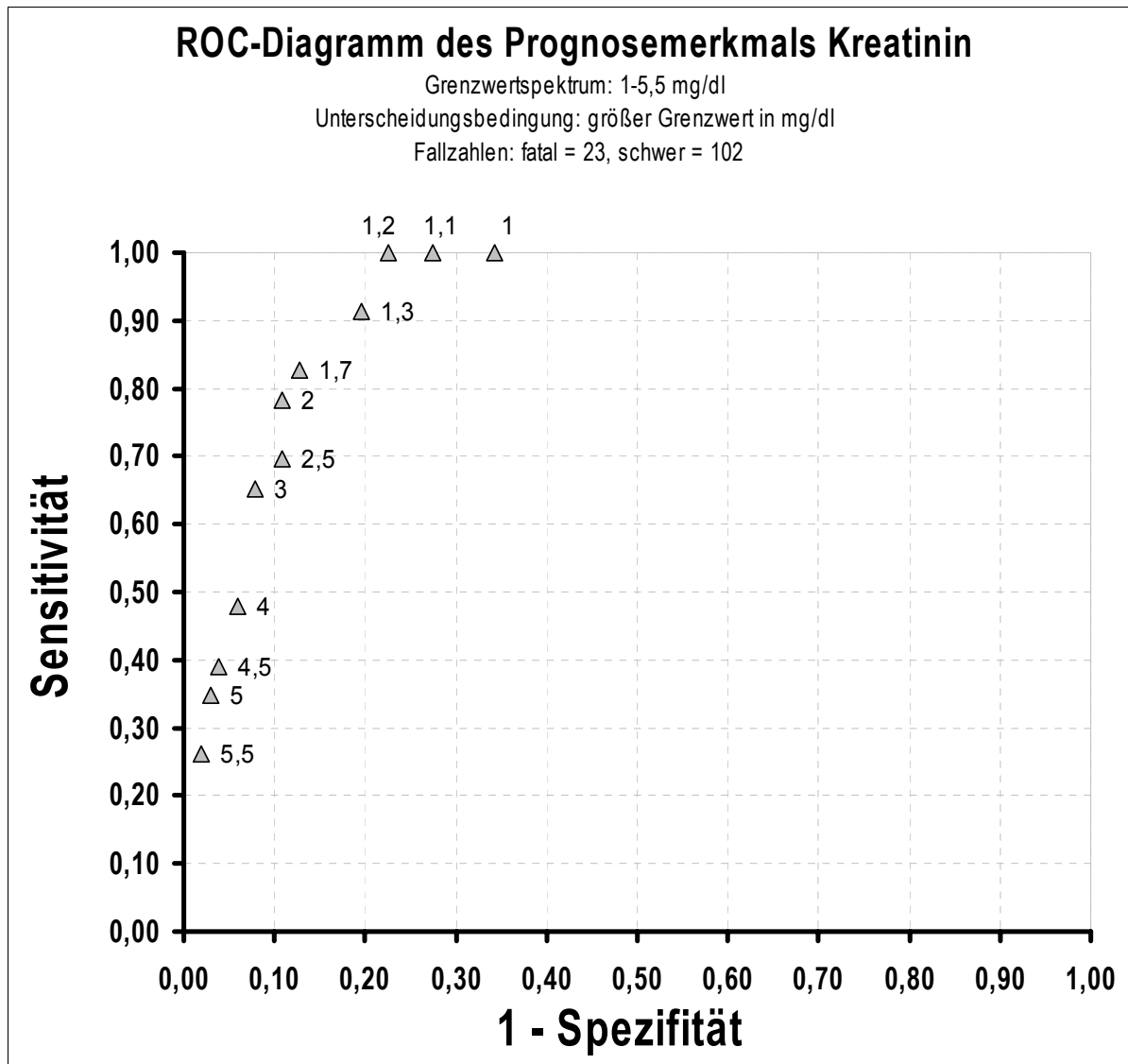


Abb. 14 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Kreatinin

Die Lage der ROC-Kurve des Kreatinins zeigt eine sehr ausgeprägte Abweichung von einer Zufallsverteilung.

Der Grenzwert mit der höchsten Summe von Sensitivität und Spezifität, bzw. mit der geringsten Fehlersumme, liegt bei 1,2 mg/dl. Bei diesem Grenzwert beträgt die Sensitivität 100 % (23 von 23 fatalen Verläufen) mit einer Spezifität von 77 % (79 von 102 Überlebenden).

Da der Grenzwert 1,2 mg/dl mit der oberen Normbereichsgrenze zusammenfällt, zeigen alle 23 fatalen Verläufe ein pathologisch erhöhtes Kreatinin. Diese Überschreitung der oberen Normbereichsgrenze ist bei den Überlebenden in 23 von 102 Verläufen ebenfalls zu beobachten.

Der weitere Verlauf der ROC-Kurve innerhalb des pathologischen Kreatininbereiches zeigt einen sehr raschen Abfall der Sensitivität. Bei einem Kreatiniegrenzwert von 2 mg/dl werden bereits 5 von 23 fatalen Verläufe nicht mehr erfaßt (Sensitivität 78 %), bei einem Grenzwert von 4 mg/dl 12 von 23 (Sensitivität 48 %). Die Spezifität verbessert sich parallel von 77 % bei einem Grenzwert von 1,2 mg/dl auf 89 % bei 2 mg/dl und 94 % bei 4 mg/dl.

3.2.1.3.2 Kennwerte pro Tag nach Giftaufnahme

Die Bewertung der Unterscheidungsmöglichkeit des Kreatinins über das ROC-Diagramm erfolgte über das jeweilige Kreatininmaximum eines Patienten zwischen dem 3. und 10. Tag nach Giftaufnahme. Eine Aussage über die zeitliche Ebene der Unterscheidung ist damit nicht möglich. Über einen Vergleich der Tages-Mittelwerte und Tages-Standardabweichungen soll die Frage untersucht werden, an welchen Tagen im Vergiftungsverlauf über das Kreatinin eine Unterscheidung zu erwarten ist.

		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag	9.Tag	10.Tag
Fatal	Mittelwert	1,35	1,89	2,27	2,44	2,30	2,98	4,00	4,75	4,60	6,60
	STD	0,63	1,01	1,54	2,02	1,85	1,73	2,48	2,96	2,34	3,00
	Maximum	2,20	4,17	6,80	8,10	6,70	6,00	8,20	9,30	8,50	9,60
	Minimum	0,40	0,50	1,00	0,80	0,80	1,20	1,30	1,46	1,90	3,60
	Anzahl	7	15	16	16	14	15	10	9	5	2
	keine Angabe	16	8	7	7	9	8	13	14	18	21
Schwer	Mittelwert	1,11	1,05	1,11	1,06	1,08	1,03	1,21	1,07	1,90	2,09
	STD	0,43	0,48	0,90	0,75	1,42	0,83	1,64	0,85	2,24	2,96
	Maximum	2,20	2,80	5,20	4,20	10,60	4,95	10,18	4,40	9,74	9,20
	Minimum	0,36	0,27	0,35	0,50	0,40	0,40	0,30	0,40	0,10	0,20
	Anzahl	42	71	83	59	51	35	34	23	21	7
	keine Angabe	63	34	22	46	54	70	71	82	84	98

Tab. 17 Kreatinin pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang

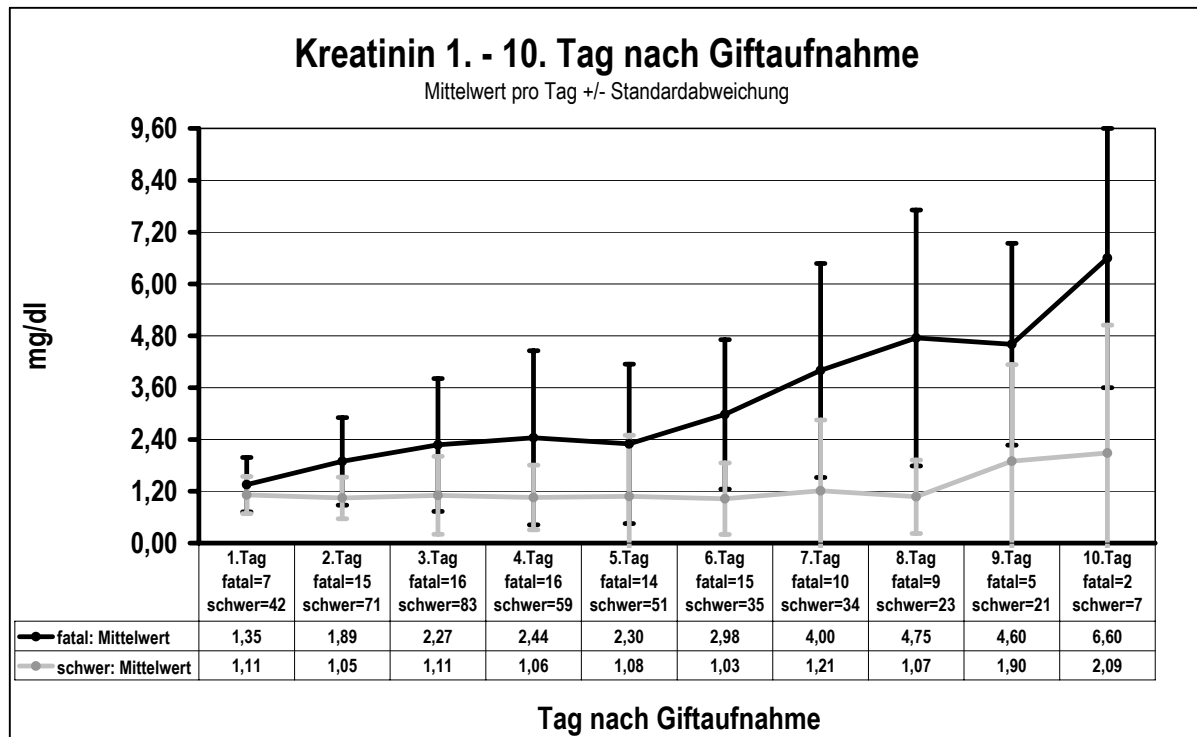


Abb. 15 Kreatinin: Mittelwert +/- Standardabweichung pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang

Der zeitliche Verlauf der Mittelwerte des Kreatinin pro Tag nach Giftaufnahme zeigt für die fatalen Verläufe einen kontinuierlichen Anstieg von 1,35 mg/dl am 1. Tag bis zum Maximum am 10. Tag in Höhe von 6,6 mg/dl. Der Mittelwert der Überlebenden dagegen steigt bis zum 7. Tag nach Giftaufnahme nicht über 1,2 mg/dl an.

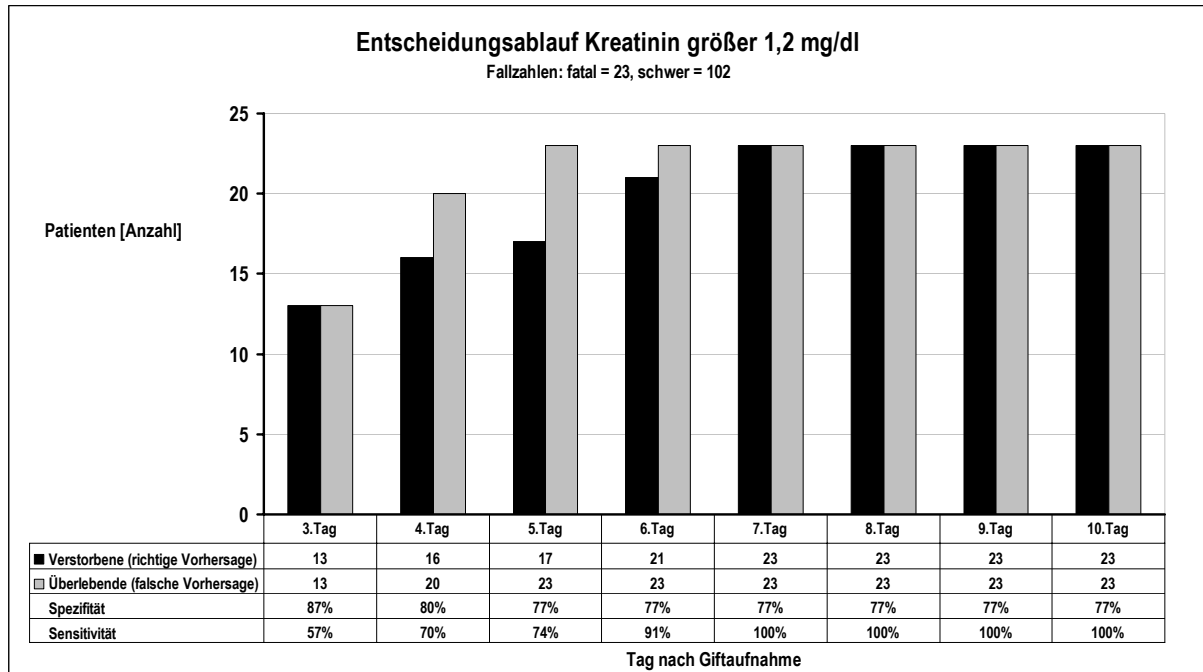
Die Streuung des Mittelwertes der Überlebenden, gemessen über 1 Standardabweichung, liegt bis zum 9. Tag unter 1,65 und überschreitet nur am 5. Tag den Mittelwert der fatalen Verläufe.

Die im ROC-Diagramm (Abb. 14, Seite 40) dargestellte Unterscheidungsmöglichkeit des Kreatinin bezüglich eines fatalen Fallausganges beginnt ab dem 2. Tag nach Giftaufnahme und bleibt bis zum 10. Tag bestehen.

3.2.1.3.3 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Kreatinin

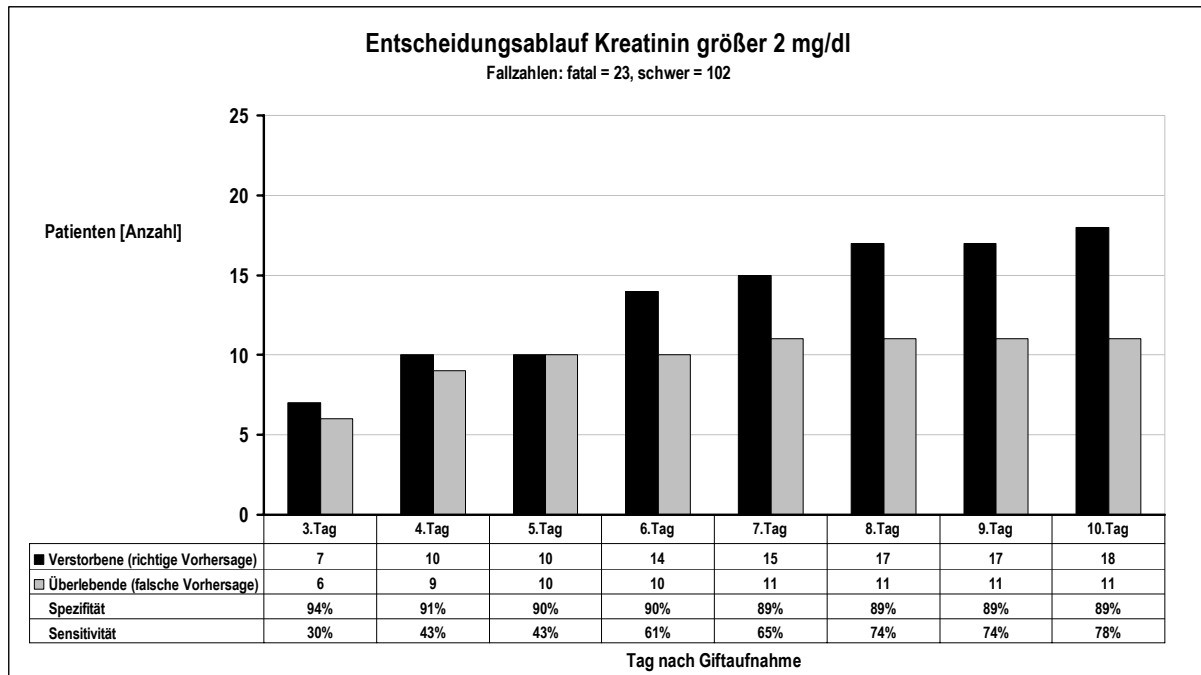
Die Bestimmung der Unterscheidungskennwerte erfolgte über den jeweils höchsten gemessenen Kreatininwert pro Patient in dem Zeitintervall 3. - 10. Tag nach Giftaufnahme. Da für die Bewertung eines Prognosemerkmals das zeitliche Auftreten eines positiven Merkmals wesentlich sein kann, wird für ausgewählte Kreatiniegrenzwerte der Entscheidungsablauf einzeln ausgewertet. Für einen festgelegten Grenzwert des

Parameters wird dabei das erstmalige Auftreten im Zeitintervall 3. - 10. Tag für jeden Patienten bestimmt und als kumulative Summe pro Tag dargestellt. Die Angaben am 10. Tag entsprechen dem Unterscheidungskennwert in Tab. 16, Seite 39.



*Abb. 16 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für
Prognosemerkmal Kreatinin größer 1,2 mg/dl*

Ein Kreatiningrenzwert größer 1,2 mg/dl tritt bei den fatalen Verläufen vom 3. Tag bis einschließlich 7. Tag auf (richtige Vorhersage), bei den Überlebenden vom 3. Tag bis einschließlich 5. Tag (falsche Vorhersage).



*Abb. 17 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für
Prognosemerkmal Kreatinin größer 2 mg/dl*

Im Vergleich zum Kreatiningrenzwert 1,2 mg/dl verbessert sich durch eine Erhöhung des Grenzwertes auf 2 mg/dl die Rate der falschen Voraussage von 23 % auf 11 %. Diese Verbesserung wird jedoch über eine Verminderung der Sensitivität von 100 % auf 78 % wieder eingeschränkt. Das Auftreten einer Kreatininerhöhung über 2 mg/dl bei den Verstorbenen ereignet sich bis zum 10. Tag. 5 Patienten mit einem fatalen Verlauf versterben mit einem Kreatinin zwischen 1,2 und 2 mg/dl und werden bei diesem Grenzwert nicht mehr erkannt.

3.2.1.4 Quick

3.2.1.4.1 ROC-Diagramm für Quick (Minimum 3. - 10. Tag)

Falzzahlen: fataler-Verlauf: Gesamt n = 23, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 23; nichtfataler Verlauf (Schweregrad 'schwer'): Gesamt n = 105, keine Angabe n = 1, Berechnung n = 127.

Abkürzungen: 'a' = n für fatal und kleiner Grenzwert; 'b' = n für fatal und größer gleich Grenzwert; 'c' = n für schwer und kleiner Grenzwert; 'd' = n für schwer und größer gleich Grenzwert; 'a+c' = n für schwer und kleiner Grenzwert; 'a+c' = n für Gesamtkollektiv kleiner Grenzwert; 'b+d' = n für Gesamtkollektiv größer gleich Grenzwert; 'PPV' = positiver prädiktiver Wert; 'NPV' = negativer prädiktiver Wert; 'AC' = accuracy; 'alpha+beta' = Summe von alpha-Fehler (1-Spezifität) und beta-Fehler (1-Sensitivität); 'ÜberlRate' = Überlebensrate

Grenzwert [%]	a	b	c	d	a+c	b+d	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AC	1-Spez	alpha+beta	ÜberlRate
7	3	20	1	103	4	123	0,13	0,99	0,75	0,84	0,83	0,01	0,88	0,25
10	5	18	2	102	7	120	0,22	0,98	0,71	0,85	0,84	0,02	0,80	0,29
11	14	9	5	99	19	108	0,61	0,95	0,74	0,92	0,89	0,05	0,44	0,26
15	19	4	6	98	25	102	0,83	0,94	0,76	0,96	0,92	0,06	0,23	0,24
16	21	2	8	96	29	98	0,91	0,92	0,72	0,98	0,92	0,08	0,16	0,28
17	21	2	8	96	29	98	0,91	0,92	0,72	0,98	0,92	0,08	0,16	0,28
18	21	2	12	92	33	94	0,91	0,88	0,64	0,98	0,89	0,12	0,20	0,36
19	22	1	13	91	35	92	0,96	0,88	0,63	0,99	0,89	0,13	0,17	0,37
20	22	1	13	91	35	92	0,96	0,88	0,63	0,99	0,89	0,13	0,17	0,37
21	23	0	15	89	38	89	1,00	0,86	0,61	1,00	0,88	0,14	0,14	0,39
22	23	0	17	87	40	87	1,00	0,84	0,58	1,00	0,87	0,16	0,16	0,43
23	23	0	18	86	41	86	1,00	0,83	0,56	1,00	0,86	0,17	0,17	0,44
26	23	0	22	82	45	82	1,00	0,79	0,51	1,00	0,83	0,21	0,21	0,49
27	23	0	24	80	47	80	1,00	0,77	0,49	1,00	0,81	0,23	0,23	0,51
30	23	0	28	76	51	76	1,00	0,73	0,45	1,00	0,78	0,27	0,27	0,55
35	23	0	36	68	59	68	1,00	0,65	0,39	1,00	0,72	0,35	0,35	0,61
40	23	0	42	62	65	62	1,00	0,60	0,35	1,00	0,67	0,40	0,40	0,65
45	23	0	51	53	74	53	1,00	0,51	0,31	1,00	0,60	0,49	0,49	0,69
50	23	0	60	44	83	44	1,00	0,42	0,28	1,00	0,53	0,58	0,58	0,72
55	23	0	63	41	86	41	1,00	0,39	0,27	1,00	0,50	0,61	0,61	0,73

Tab. 18 Unterscheidungskennwerte des Fallausgangs von Quick bei Grenzwerten von 7 - 55 %

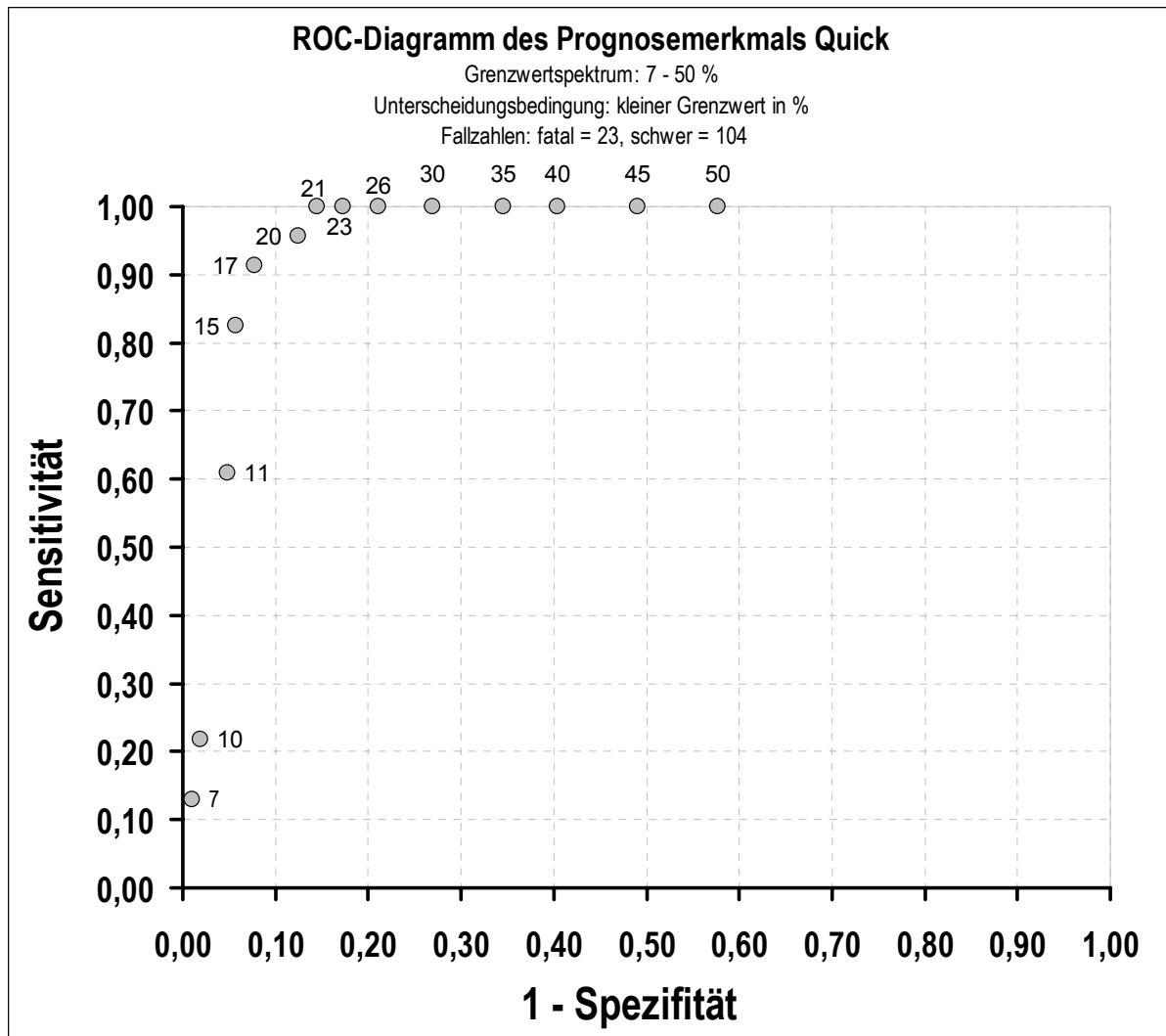


Abb. 18 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Quick

Die Lage der ROC-Kurve des Quicks zeigt eine sehr ausgeprägte Abweichung von einer Zufallsverteilung.

Der Grenzwert mit der höchsten Summe von Sensitivität und Spezifität, bzw. mit der geringsten Fehlersumme, liegt bei 21 %. Bei diesem Grenzwert beträgt die Sensitivität 100 % (23 von 23 fatalen Verläufen) mit einer Spezifität von 86 % (89 von 104 Überlebenden).

Bei einer Verminderung des Grenzwertes zeigt die ROC-Kurve einen sehr raschen Abfall der Sensitivität. Bei einem Quickgrenzwert von 15 % werden bereits 4 von 23 fatalen Verläufe nicht mehr erfaßt (Sensitivität 83 %), bei einem Grenzwert von 11 % 9 von 23 (Sensitivität 61 %). Die Spezifität verbessert sich parallel von 86 % bei einem Grenzwert von 21 % auf einen Wert von 94 % bei einem Quick von 15 % und auf 95 % bei einem Quickgrenzwert von 11 %.

3.2.1.4.2 Kennwerte pro Tag nach Giftaufnahme

Die Bewertung der Unterscheidungsmöglichkeit des Quicks über das ROC-Diagramm erfolgte über das jeweilige Quickminimum eines Patienten zwischen dem 3. und 10. Tag nach Giftaufnahme. Eine Aussage über die zeitliche Ebene der Unterscheidung ist damit nicht möglich. Über einen Vergleich der Tages-Mittelwerte und Tages-Standardabweichungen soll die Frage untersucht werden, an welchen Tagen im Vergiftungsverlauf über den Quick eine Unterscheidung zu erwarten ist.

		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag	9.Tag	10.Tag
Fatal	Mittelwert	83	30	16	18	16	17	24	27	26	29
	STD	21	17	8	14	6	10	13	11	9	9
	Maximum	100	73	44	61	24	40	51	47	33	39
	Minimum	38	10	10	5	7	6	6	8	14	18
	Anzahl	7	16	18	16	14	15	10	9	3	3
	keine Angabe	16	7	5	7	9	8	13	14	20	20
Schwer	Mittelwert	85	52	48	47	61	68	72	76	77	79
	STD	15	20	23	22	24	22	22	24	22	28
	Maximum	100	100	100	95	100	100	108	130	120	120
	Minimum	44	15	9	4	10	16	17	21	25	22
	Anzahl	41	83	91	65	58	45	36	30	24	16
	keine Angabe	64	22	14	40	47	60	69	75	81	89

Tab. 19 Quick pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang

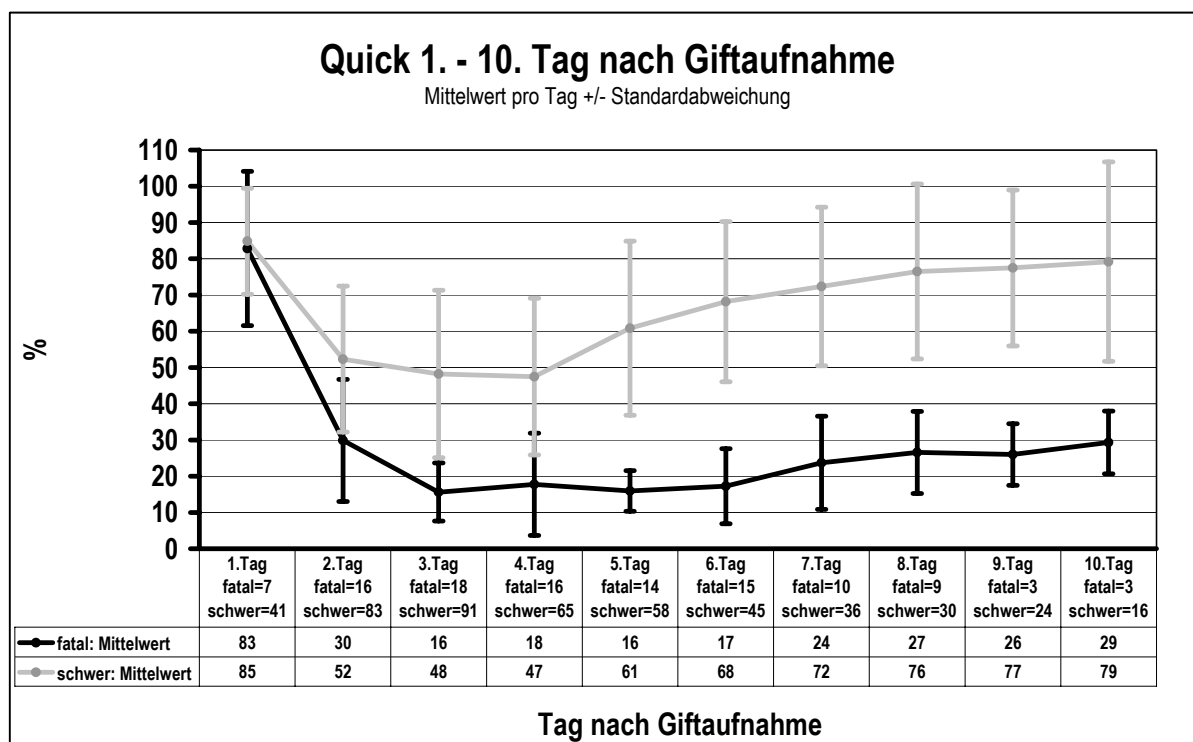


Abb. 19 Quick: Mittelwert +/- Standardabweichung pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang

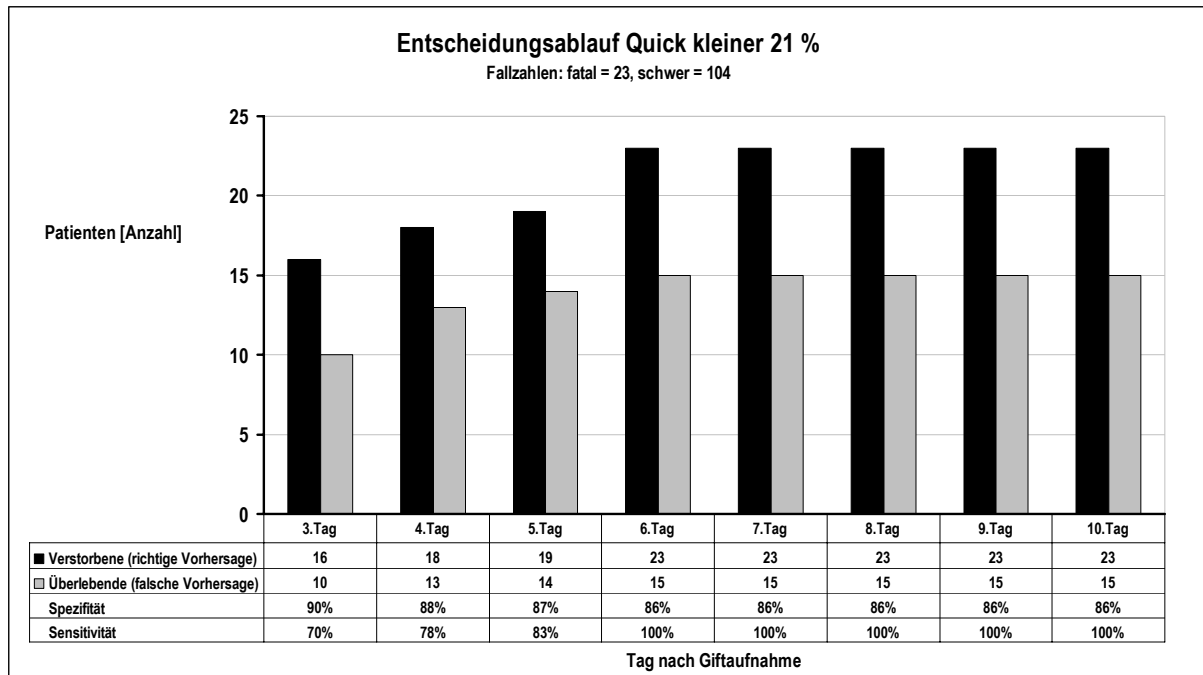
Der zeitliche Verlauf der Mittelwerte des Quick pro Tag nach Giftaufnahme zeigt für die fatalen Verläufe einen raschen Abfall auf 30 % am 2. Tag. Das Minimum des Mittelwertes von 16 % liegt am 3. Tag. Die Mittelwerte der Überlebenden dagegen fallen am 2. Tag lediglich auf 52 % und erreichen am 4. Tag ein Minimum von 47 %. Die untere Normwertgrenze des Quick (70 %) wird am 7. Tag wieder überschritten.

Die Streuung des Mittelwertes der Überlebenden und der fatalen Verläufe, gemessen über 1 Standardabweichung, zeigt vom 3. Tag an (mit Ausnahme des 4. Tages) keine Überschneidung.

Die im ROC-Diagramm (Abb. 18, Seite 46) dargestellte Unterscheidungsmöglichkeit des Quicks bezüglich eines fatalen Fallausganges beginnt ab dem 2. Tag nach Giftaufnahme und nimmt bis zum 7. Tag kontinuierlich zu.

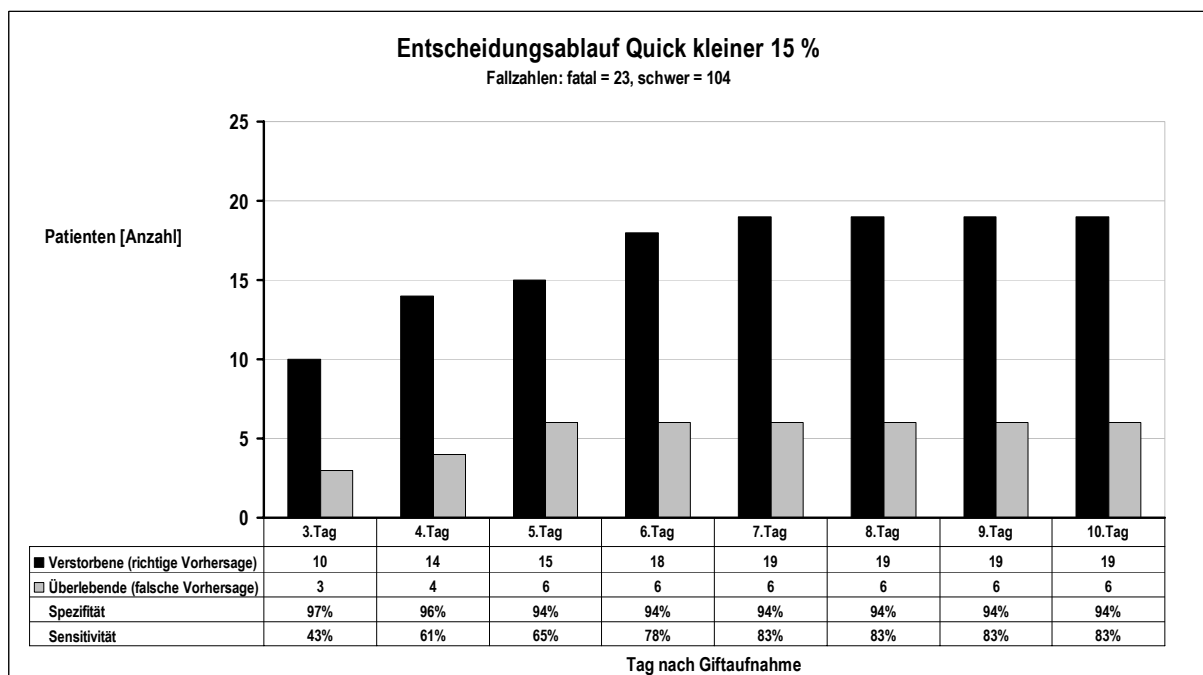
3.2.1.4.3 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Quick

Würde der Quick mit einem Grenzwert von kleiner 21 % als Prognosemerkmal für einen fatalen Verlauf eingesetzt werden, ergäbe sich im Entscheidungszeitraum 3. und 10. Tag der in Abb. 20 dargestellte Entscheidungsablauf.



*Abb. 20 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für
Prognosemerkmal Quick kleiner 21 %*

Zwischen dem 3. Tag und 6. Tag nach Giftaufnahme werden alle 23 fatalen Verläufe richtig erkannt. Im selben Zeitraum zeigen 15 Überlebende ebenfalls einen Quick kleiner 21 %.



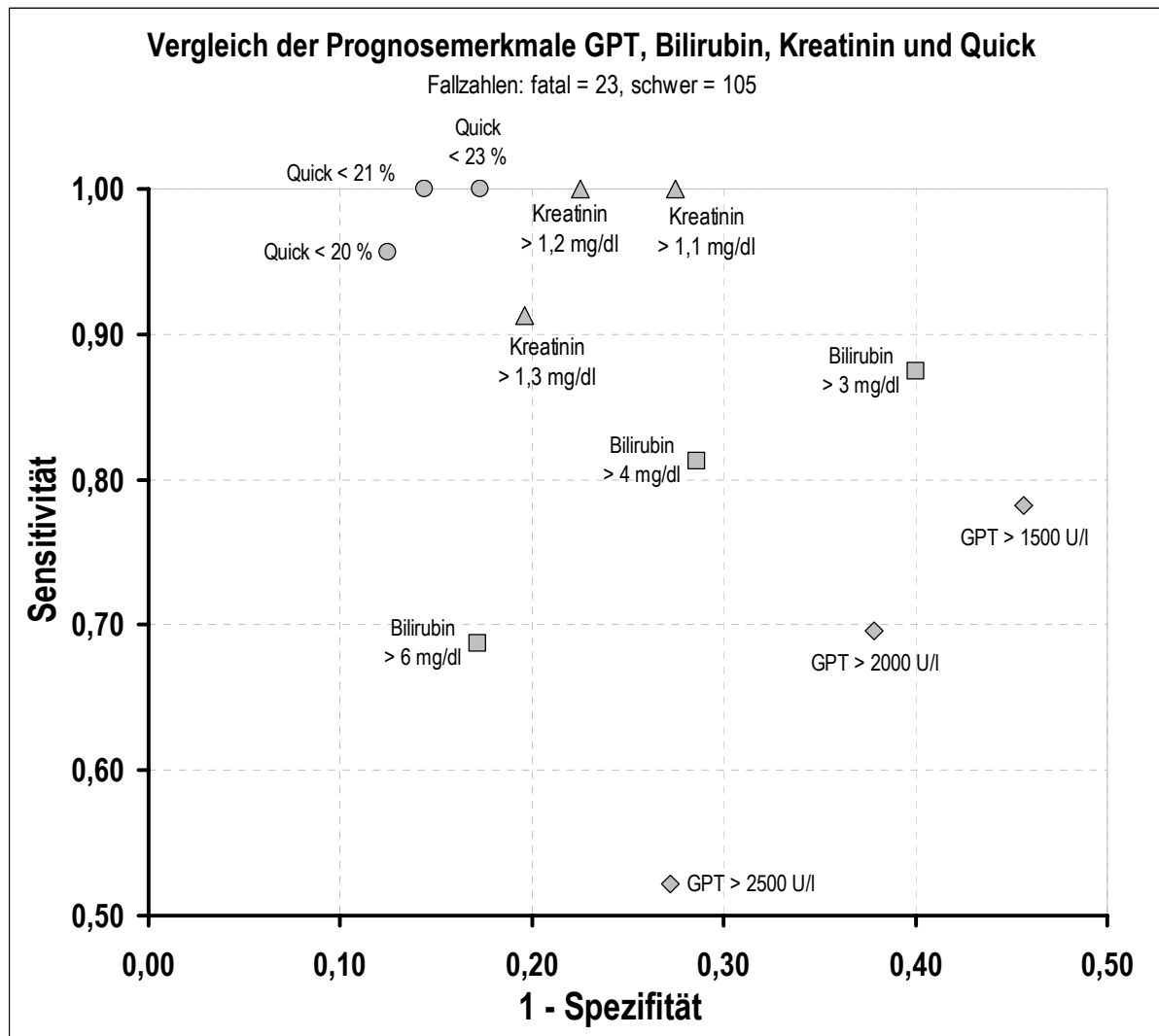
*Abb. 21 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für
Prognosemerkmal Quick kleiner 15 %*

Im Vergleich zum Quickgrenzwert 21 % verbessert sich durch ein Absenken des Grenzwertes auf 15 % die Rate der falschen Voraussage von 14 % auf 6 %. Diese Verbesserung wird jedoch über eine Verminderung der Sensitivität von 100 % auf 83 % wieder eingeschränkt. Das Zeitintervall in dem das Prognosemerkmal auftritt verändert sich bei der Absenkung des Grenzwertes nicht.

3.2.1.5 Vergleich der Ergebnisse der Einzelparameter

Die ROC-Kurve eines jeden Parameters bezüglich der Erkennung eines fatalen Verlaufes über den pathologischsten Extremwert im Zeitintervall 3. bis 10. Tag nach Giftaufnahme wurde als Maß für die Bewertung eines Prognosemerkmals ermittelt. Zusammen mit den Ergebnissen der zeitlichen Untersuchung der Unterscheidungsmöglichkeit eines Parameters im Zeitintervall 3. bis 10. Tag nach Giftaufnahme werden im vorliegenden Kapitel die einzelnen Parameter miteinander verglichen.

In Abb. 22 werden für jeden der vier Parameter der jeweils beste Grenzwert (bestimmt über die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität, bzw. die geringste Fehlersumme) wie auch seine jeweils angrenzenden Grenzwerte vergleichend dargestellt. Zur besseren Erkennung von Unterschieden wird dabei nur der Ausschnitt von 0,50 - 1,00 für die Sensitivität und von 0,00 - 0,50 für die Differenz der Spezifität zu 1 berücksichtigt.



*Abb. 22 Vergleich der Prognosemerkmale
GPT, Bilirubin, Kreatinin und Quick*

Von den vier Parametern zeigt die Transaminase GPT die geringste Unterscheidungsmöglichkeit. Mit einer Sensitivität von 78 % und einer Spezifität von 54 % liegt der beste GPT-Grenzwert (< 1500 U/l) nahe an einer Zufallsunterscheidung. Auch auf der zeitlichen Ebene zeigt sich kein Unterscheidungsintervall.

Das Bilirubin dagegen unterscheidet die fatalen Verläufe mit deutlich besseren Kennwerten. Bei einem Grenzwert von > 4 mg/dl beträgt die Sensitivität 81 % und die Spezifität 71 %. Da die Unterscheidungsmöglichkeit auf zeitlicher Ebene jedoch erst am 6. Tag nach Giftaufnahme beginnt und 30 % der fatalen Verläufe vor dem 6. Tag versterben ist diese Unterscheidungsmöglichkeit nur eingeschränkt nutzbar.

Das Kreatinin zeigt gegenüber dem Bilirubin eine erneute Verbesserung der Unterscheidungsmöglichkeit. Bei einem Grenzwert von $> 1,2$ mg/dl beträgt die Sensitivität 100 % und die Spezifität 77 %. Auch auf der zeitlichen Ebene zeigt sich beim Kreatinin mit einem Unterscheidungsbeginn bereits am 2. Tag nach Giffaufnahme eine Verbesserung.

Der Quick erkennt vergleichsweise am Besten von allen 4 Parametern die fatalen Verläufe. Bei einem Grenzwert von > 21 % beträgt die Sensitivität 100 % und die Spezifität 86 %. Mit einem Unterscheidungsbeginn bereits am 2. Tag nach Giffaufnahme erweist sich der Quick wie auch schon das Kreatinin als geeignet, fulminante fatale Verläufe mit einem Versterben ab dem 3. Tag rechtzeitig zu erkennen.

In Tab. 20 werden die wesentlichsten Ergebnisse der prognostischen Eigenschaften der vier Parameter zusammengefaßt und über die Höhe ihrer Fehlersumme aufsteigend in einer Rangordnung dargestellt.

Rang	Parameter	Grenzwert	α -Fehler (Fallzahl)	β -Fehler (Fallzahl)	α - + β -Fehler (Fallzahl)	Überlebensrate	Zeitraum der Unterscheidung
1.	Quick	< 21 %	14 % (15)	0 % (0)	14 % (15)	39 %	2. - 10. Tag
2.	Kreatinin	$> 1,2$ mg/dl	23 % (23)	0 % (0)	23 % (23)	50 %	2. - 10. Tag
3.	Bilirubin	$> 4,0$ mg/dl	29 % (20)	19 % (3)	48 % (23)	61 %	6. - 10. Tag
4.	GPT	> 1500 U/l	46 % (47)	22 % (5)	68 % (52)	72 %	3. - 5. Tag

Tab. 20 Rangordnung von GPT, Bilirubin, Kreatinin und Quick über den Grenzwert mit der geringsten Fehlersumme

Im nächsten Untersuchungsschritt soll die Frage beantwortet werden, ob die festgestellten prognostischen Eigenschaften der Einzelparameter über eine Kombination miteinander möglicherweise zu einer Verbesserung ihrer Fehlerraten führen.

3.2.2 Prüfung von Kombinationen der Einzelparameter

Das Ziel der Prüfung von Parameterkombinationen ist es die Fehlerrate eines Einzelparameters hinsichtlich der Prognose eines fatalen Verlaufes zu verringern. Die Untersuchung der prognostischen Eigenschaften des GPT, Bilirubin, Kreatinin und Quick in Kapitel 3.2.1 und ein Vergleich ihrer Vorhersagegüte ergab für den Quick die relativ beste Unterscheidungsmöglichkeit, gefolgt von dem Kreatinin, dem Bilirubin und dem GPT.

Im vorliegenden Kapitel werden die prognostischen Eigenschaften der Kombination des Quick mit dem GPT, dem Bilirubin und dem Kreatinin untersucht. Im Mittelpunkt steht dabei die Frage in welchem Umfang durch die Kombination die Fehlerrate des Quick in Höhe von 14 % (15 von 102 Überlebenden bei einem Grenzwert von kleiner 21 %) vermindert werden kann ohne eine parallele Verminderung der Sensitivität des Quick in Höhe von 100 %.

3.2.2.1 Quick kombiniert mit GPT

Die Bewertung einer möglichen Verbesserung der Spezifität des Quick über eine Kombination mit dem Parameter GPT erfolgt über eine graphische Darstellung des jeweils niedrigsten Quickwertes eines Patienten in Abhängigkeit von seinem jeweils höchsten GPT-Wert. Das Zeitintervall des Extremwertes beginnt am 3. Tag und endet am 10. Tag nach Giftaufnahme. Diejenigen Überlebenden in Abb. 23 die im Bereich Quick > 70 % und GPT < 850 U/l dargestellt sind, zeigen den für die Gruppe der schweren Verläufe vorausgesetzten Quickabfall unter 70 % oder GPT-Anstieg über 850 U/l bereits vor dem 3. Tag.

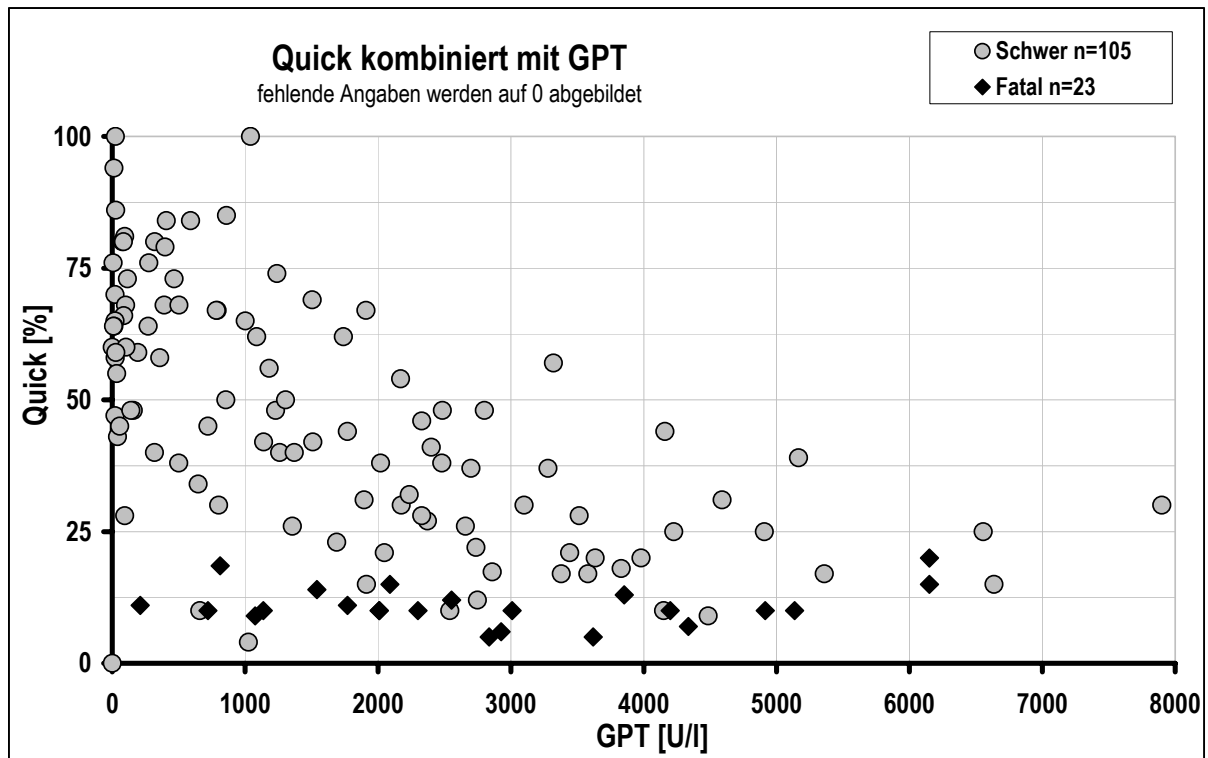


Abb. 23 Quick kombiniert mit GPT

Die Verteilung des Extremwertes des Quick in Abhängigkeit vom Extremwert des GPT im Bereich des Quick kleiner 21 % zeigt keinen Schwellenwert, der eine Unterscheidung der Überlebenden von den fatalen Verläufen ermöglicht. Sowohl die fatalen Verläufe wie auch die Überlebenden zeigen GPT-Maxima von unter 1000 U/l bis auf Werte über 6000 U/l. Eine mögliche temporäre Verbesserung der Unterscheidung über das GPT innerhalb des Zeitintervalls 3. - 10. Tag wurde bei der Prüfung des GPT als Einzelparameters (siehe 3.2.1.1.2, Seite 30) bereits ausgeschlossen.

Die prognostischen Eigenschaften der Kombination des Quick mit dem GPT führt zu keiner Verminderung der Fehlentscheidungsrate des Quick bei der Prognose eines fatalen Verlaufes (15 von 105 Überlebenden bei Grenzwert kleiner 21 %).

3.2.2.2 Quick kombiniert mit Bilirubin

Die Bewertung einer möglichen Verbesserung der Spezifität des Quick über eine Kombination mit dem Parameter Bilirubin erfolgt über eine graphische Darstellung des jeweils niedrigsten Quickwertes eines Patienten in Abhängigkeit von seinem jeweils höchsten Bilirubinwert. Das Zeitintervall des Extremwertes beginnt am 3. Tag und endet am 10. Tag nach Giftaufnahme.

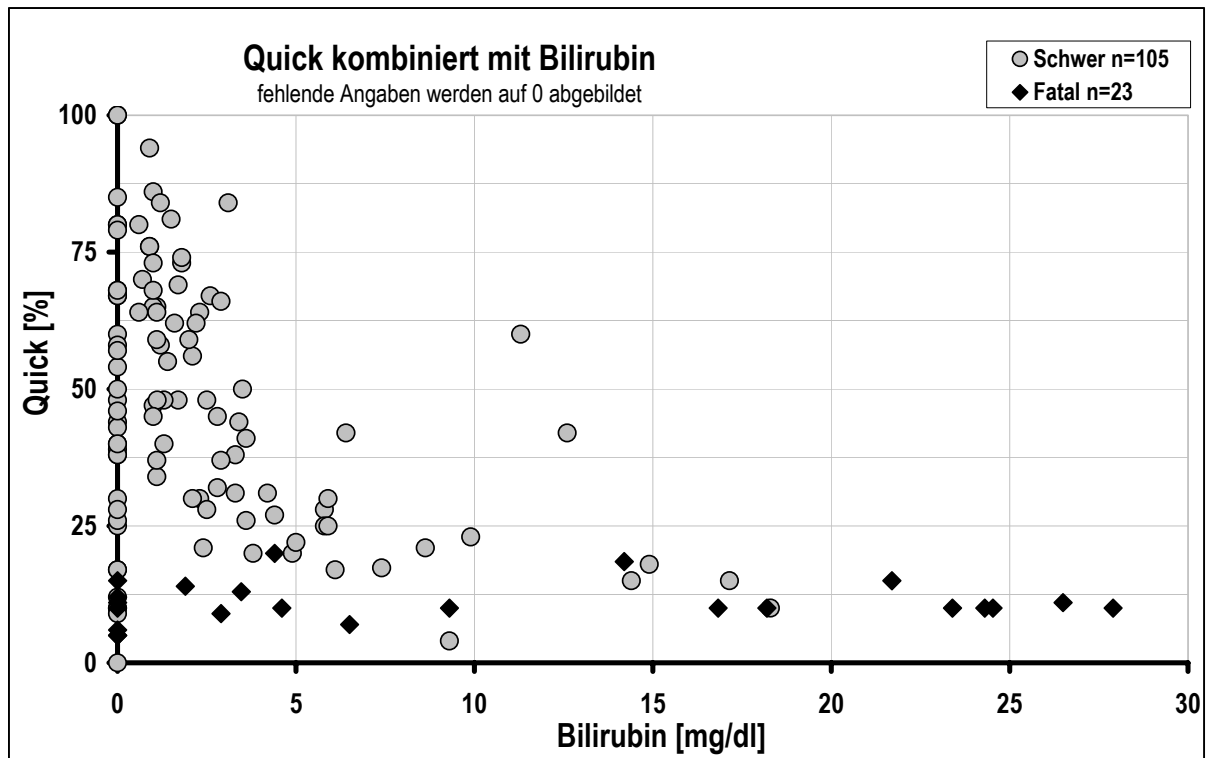


Abb. 24 Quick kombiniert mit Bilirubin

Die Verteilung des Extremwertes des Quick in Abhängigkeit vom Extremwert des Bilirubin im Bereich des Quick kleiner 21 % zeigt einen Schwellenwert bei 19 mg/dl. Dieser Schwellenwert ergibt sich zum einen dadurch, daß bei 6 fatalen Verläufen das Bilirubin auf Werte über 19 mg/dl angestiegen ist und daß zum anderen kein Überlebender einen Bilirubinanstieg über 19 mg/dl aufwies.

Berücksichtigt man bei der Unterscheidung jedoch den zeitlichen Verlauf des Bilirubin (siehe Abb. 11, Seite 36) zeigt sich erst ab dem 7. Tag nach Giffaufnahme eine gute Unterscheidung. Da 11 der 23 Patienten mit einem fatalen Verlauf bereits vor dem 7. Tag verstorben sind, ist die Verbesserung der Rate der falsch positiven Unterscheidungen des Quick (15 von 105 Überlebende) durch das Bilirubin nur sehr eingeschränkt nutzbar. Da bei 10 fatalen Verläufen das Maximum des Bilirubins unter 19 mg/dl liegt wäre die Sensitivität des Kombinationsmerkmals Quick und Bilirubin im Vergleich mit dem des Einzelparameters Quick deutlich vermindert.

3.2.2.3 Quick kombiniert mit Kreatinin

Die Bewertung einer möglichen Verbesserung der Spezifität des Quick über eine Kombination mit dem Parameter Kreatinin erfolgt über eine graphische Darstellung

des jeweils niedrigsten Quickwertes eines Patienten in Abhängigkeit von seinem jeweils höchsten Kreatininwert. Das Zeitintervall des Extremwertes beginnt dabei am 3. Tag und endet am 10. Tag nach Giftaufnahme.

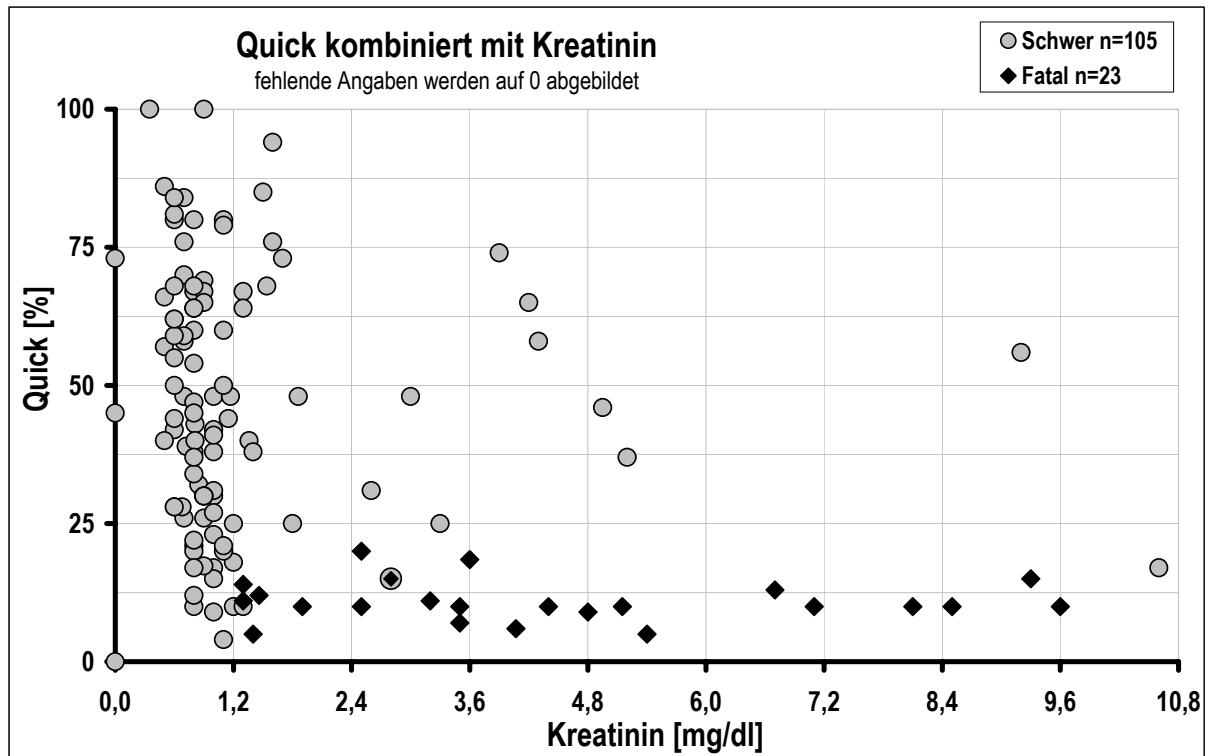


Abb. 25 Quick kombiniert mit Kreatinin

Im Bereich des Quick kleiner 21 % zeigt die Verteilung des Extremwertes des Quick in Abhängigkeit vom Extremwert des Kreatinin einen deutlichen Schwellenwert bei einem Kreatinin von 1,2 mg/dl.

Dieser Schwellenwert ergibt sich zum einen dadurch, daß bei allen fatalen Verläufen ein Kreatininanstieg auf Werte über 1,2 mg/dl zu beobachten ist (siehe auch Kapitel 3.2.1.3.1, Seite 39) und daß zum anderen bei 12 der 15 Überlebenden, die einen Quickabfall unter 21 % aufwiesen, eine Kreatininerhöhung über 1,2 mg/dl nicht aufgetreten ist.

Ein zweiter Schwellenwert bei einem Quickwert von 25 % zeigt sich in Abb. 25 im Bereich des Kreatinin größer 1,2 mg/dl. Dieser Schwellenwert ergibt sich zum einen dadurch, daß bei allen fatalen Verläufen ein Quickabfall auf Werte unter 25 % zu beobachten ist (siehe auch Kapitel 3.2.1.4.1, Seite 45) und daß zum anderen bei

20 der 23 Überlebenden, die einen Kreatininanstieg auf Werte über 1,2 mg/dl aufwiesen, der Quick nicht unter 25 % abgefallen ist.

Der Befund dieser beiden Schwellenwerte weist darauf hin, daß die prognostischen Eigenschaften des Einzelparameters Quick und des Einzelparameters Kreatinin sich wechselseitig verstärken, wenn sie als Kombinationsmerkmal für die Prognose eines fatalen Verlaufes eingesetzt werden. Die jeweils beobachtbare Verbesserung der Spezifität des Kombinationsmerkmals führt dabei zu keiner parallelen Verminderung der Sensitivität.

Unter dem Vorbehalt, daß die in Abb. 25 dargestellte Kombination des Quick und des Kreatinin die jeweiligen Extremwerte im Zeitintervall 3. - 10. Tag darstellen und damit zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgetreten sein können (siehe Tab. 1 Spalte "Extremwert", Seite 13 im Kapitel 2.2.1 "Auswertung des zeitlichen Verlaufes"), würde sich die Fehlerrate des Quick bei der Prognose eines fatalen Verlaufes in Höhe von 14 % (15 von 104 Überlebende beim Grenzwert < 21 %) und die Fehler rate des Kreatinin in Höhe von 23 % (23 von 102 Überlebende bei einem Grenzwert $> 1,2$ mg/dl) über ein Kombinationsmerkmal auf ca. 3 % (3 von 104 Überlebenden) vermindern. Die Sensitivität des Prognosemerkmals in Höhe von 100 % vermindert sich dabei durch die Kombination nicht.

Die 3 Überlebenden, die sowohl einen Quickabfall im Gesamtverlauf unter 21 % wie auch einen Kreatininanstieg ab dem 3. Tag über 1,2 mg/dl aufwiesen, werden hinsichtlich der Frage der Gleichzeitigkeit dieser Extremwerte über den Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag der Kombination in Kapitel 3.2.2.3.2, Seite 62 näher untersucht. Des weiteren wird die zeitliche Abhängigkeit des Quick von dem Kreatinin bei der Untersuchung des Gültigkeitszeitraumes des Prognosemerkmals für fatalen Verlauf und für Überleben in Kapitel 3.4, Seite 72 für jeden einzelnen Tag nach Giftaufnahme geprüft.

3.2.2.3.1 ROC-Diagramm für die Kombination Quick und Kreatinin (Extremwert pro Tag)

Fallzahlen: fataler Verlauf: Gesamt n = 23, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 23; nichtfataler Verlauf (Schweregrad 'schwer'): Gesamt n = 105, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 105; Gesamtkollektiv: Gesamt n = 128, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 128.

Abkürzungen: 'a' = n für fatal und kleiner Quickgrenzwert und größer Kreatinngrenzwert; 'b' = n für fatal und nicht (kleiner Quickgrenzwert und größer Kreatinngrenzwert); 'c' = n für schwer und kleiner Quickgrenzwert und größer Kreatinngrenzwert; 'd' = n für schwer und nicht (kleiner Quickgrenzwert und größer Kreatinngrenzwert); 'a+c' = n für Gesamtkollektiv kleiner Quickgrenzwert und größer Kreatinngrenzwert; 'b+d' = n für Gesamtkollektiv nicht (kleiner Quickgrenzwert und größer Kreatinngrenzwert); 'PPV' = positiver prädiktiver Wert; 'NPV' = negativer prädiktiver Wert; 'AC' = accuracy; 'alpha+beta' = Summe von alpha-Fehler (1-Spezifität) und beta-Fehler (1-Sensitivität); 'ÜberlRate' = Überlebensrate

Grenzwertkombination		a	b	c	d	a+c	b+d	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AC	1-Spez	alpha+beta	ÜberlRate
Quick [%]	Kreatinin [mg/dl]														
10	1,2	4	19	0	105	4	124	0,17	1,00	1,00	0,85	0,85	0,00	0,83	0,00
11	1,2	11	12	0	105	11	117	0,48	1,00	1,00	0,90	0,91	0,00	0,52	0,00
12	1,2	13	10	0	105	13	115	0,57	1,00	1,00	0,91	0,92	0,00	0,43	0,00
13	1,2	15	8	0	105	15	113	0,65	1,00	1,00	0,93	0,94	0,00	0,35	0,00
14	1,2	16	7	0	105	16	112	0,70	1,00	1,00	0,94	0,95	0,00	0,30	0,00
16	1,2	19	4	0	105	19	109	0,83	1,00	1,00	0,96	0,97	0,00	0,17	0,00
18	1,2	20	3	1	104	21	107	0,87	0,99	0,95	0,97	0,97	0,01	0,14	0,05
19	1,2	21	2	1	104	22	106	0,91	0,99	0,95	0,98	0,98	0,01	0,10	0,05
20	1,2	22	1	2	103	24	104	0,96	0,98	0,92	0,99	0,98	0,02	0,06	0,08
21	1,2	23	0	2	103	25	103	1,00	0,98	0,92	1,00	0,98	0,02	0,02	0,08
26	1,2	23	0	3	102	26	102	1,00	0,97	0,88	1,00	0,98	0,03	0,03	0,12
28	1,2	23	0	4	101	27	101	1,00	0,96	0,85	1,00	0,97	0,04	0,04	0,15
32	1,2	23	0	5	100	28	100	1,00	0,95	0,82	1,00	0,96	0,05	0,05	0,18
35	1,2	23	0	6	99	29	99	1,00	0,94	0,79	1,00	0,95	0,06	0,06	0,21

Tab. 21 Unterscheidungskennwerte des fatalen Fallausgangs von Quick kombiniert mit Kreatinin

Die Bestimmung der prognostischen Eigenschaft eines Merkmals, das aus mehr als einem zeitlich variablen Parameter besteht, erfordert ein Verfahren der Auszählung, das die Gleichzeitigkeit des Auftretens der zu prüfenden Bedingung für jeden Parameter berücksichtigt. Die Unterscheidungskennwerte in Tab. 21 für einen fatalen Verlauf der Kombination des Quick mit dem Kreatinin wurden über das in Kapitel 2.2.1, Seite 12 dargestellte Verfahren ermittelt. Danach wurde ein Merkmal als positiv bewertet, wenn an mindestens einem Tag zwischen dem 3. und 10. Tag für beide Parameter ein Wert vorlag und wenn beide Werte ihre jeweilige Grenzwertbedingung erfüllten. Der Zeitpunkt des Auftretens eines positiven Merkmals bleibt bei der Feststellung von Unterschieden unberücksichtigt. Verstirbt ein Patient ohne positives Merkmal wurde das Merkmal als negativ gezählt.

Das in Abb. 26 dargestellte ROC-Diagramm berücksichtigt zur besseren Erkennung von Unterschieden nur den Ausschnitt von 0,40 - 1,00 für die Sensitivität und von 0,00 - 0,05 für die Differenz der Spezifität zu 1.

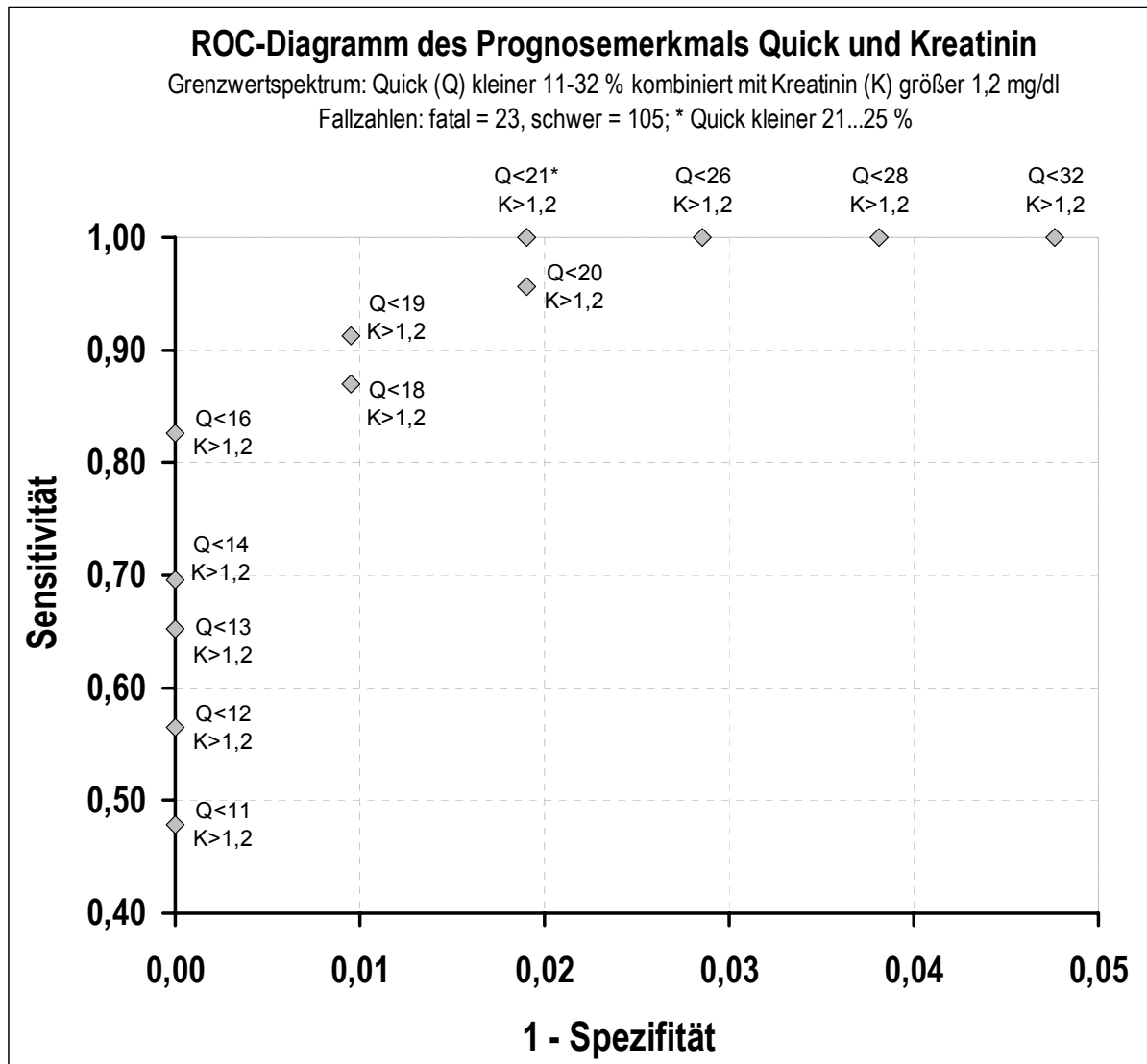


Abb. 26 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Quick kombiniert mit Kreatinin

Der Prognoseparameter mit der geringsten Summe an falsch negativen Unterscheidungen (Versterben ohne positives Merkmal, β -Fehler) und falsch positiven Unterscheidungen (Überleben mit positivem Merkmal, α -Fehler) liegt bei dem Quickgrenzwert kleiner 21 % kombiniert mit dem Kreatininingrenzwert größer 1,2 mg/dl. Die Fehlersumme dieses Prognosemerkmals beträgt 2 % mit einem β -Fehleranteil von 0 % (bei allen 23 Verstorbenen ist das Merkmal aufgetreten) und einem α -Fehleranteil von 2 % (bei 2 von 105 Überlebenden ist das Merkmal aufgetreten).

Der 3. Überlebende, der in Abb. 25, Seite 56 sowohl einen Quickabfall im Gesamtverlauf unter 21 % wie auch einen Kreatininanstieg ab dem 3. Tag über 1,2 mg/dl aufwies, führte zu keiner Fehlentscheidung, da diese beiden Merkmale nicht gleichzeitig (d.h. innerhalb desselben 24 Stunden Intervalls) aufgetreten sind.

Veränderung der Unterscheidung bei einer Erhöhung des Quickgrenzwertes:

Die Rate der falsch positiven Unterscheidungen erhöht sich jeweils um 1 Patienten bei Verschiebung des Quickgrenzwertes von 21 % auf 26 %, 28 %, 32 % und 35 %. In dem Quickgrenzwertbereich 22 % bis 25 % wurde keine zusätzliche falsch positive Unterscheidung getroffen.

Veränderung der Unterscheidung bei einer Erniedrigung des Quickgrenzwertes:

Die Rate der falsch negativen Unterscheidungen (Versterben ohne positives Merkmal) erhöht sich jeweils um 1 Patienten bei Verschiebung des Quickgrenzwertes von 21 % auf 20 %, 19 %, 18 % und 16 %. Parallel dazu vermindert sich die Rate der falsch positiven Unterscheidungen zu 0 %.

Bei dem Quickgrenzwert 16 % tritt das Prognosemerkmal für fatalen Verlauf bei keinem der 105 Überlebenden auf. 4 der 23 Patienten mit fatalem Ausgang versterben jedoch ohne ein positives Prognosemerkmal.

Vergleich des Kombinationsmerkmals mit dem Einzelparameter Quick bzw. Kreatinin:

Die bei der Untersuchung der Einzelparameter Quick (Abb. 18, Seite 46) und Kreatinin (Abb. 14, Seite 40) festgestellte Unterscheidungsmöglichkeit der fatalen Verläufe von den nichtfatalen Verläufen wird durch die Kombination beider Parameter verbessert.

Die Rate der falsch positiven Unterscheidungen des Einzelparameters Quick vermindert sich durch die Kombination um 14 %: von 15 falsch erkannten Überlebenden bei einem Quick-Grenzwert kleiner 21 % werden 13 über die Kombination richtig erkannt.

Die Rate der falsch positiven Unterscheidungen des Einzelparameters Kreatinin vermindert sich durch die Kombination um 20 %: von 23 falsch erkannten Überlebenden bei einem Kreatininingrenzwert größer 1,2 mg/dl werden 21 über die Kombination richtig erkannt.

Die Sensitivität der Einzelparameter in Höhe von 100 % vermindert sich durch ihre Kombination nicht. Alle 23 fatalen Verläufe werden auch über das Kombinationsmerkmal richtig erkannt.

3.2.2.3.2 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für die Kombination Quick und Kreatinin

In Ergänzung zur Auswertung der Unterscheidungskennwerte für die Kombination des Quick mit dem Kreatinin auf dem Hintergrund einer Verbesserung der Spezifität des Quick wird im Folgenden ein Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für drei unterschiedliche Kombinationswerte erstellt und mit den Entscheidungsabläufen der Einzelparameter verglichen (siehe für Kreatinin Kapitel 3.2.1.3.3, Seite 42 und für Quick Kapitel 3.2.1.4.3, Seite 48).

Bei einem Entscheidungsablauf für eine festgelegte Grenzwertkombination wird dabei das erstmalige Auftreten im Zeitintervall 3. - 10. Tag für jeden Patienten bestimmt und als kumulative Summe pro Tag dargestellt. Die Angaben am 10. Tag entsprechen jeweils dem Unterscheidungskennwert in Tab. 21, Seite 58.

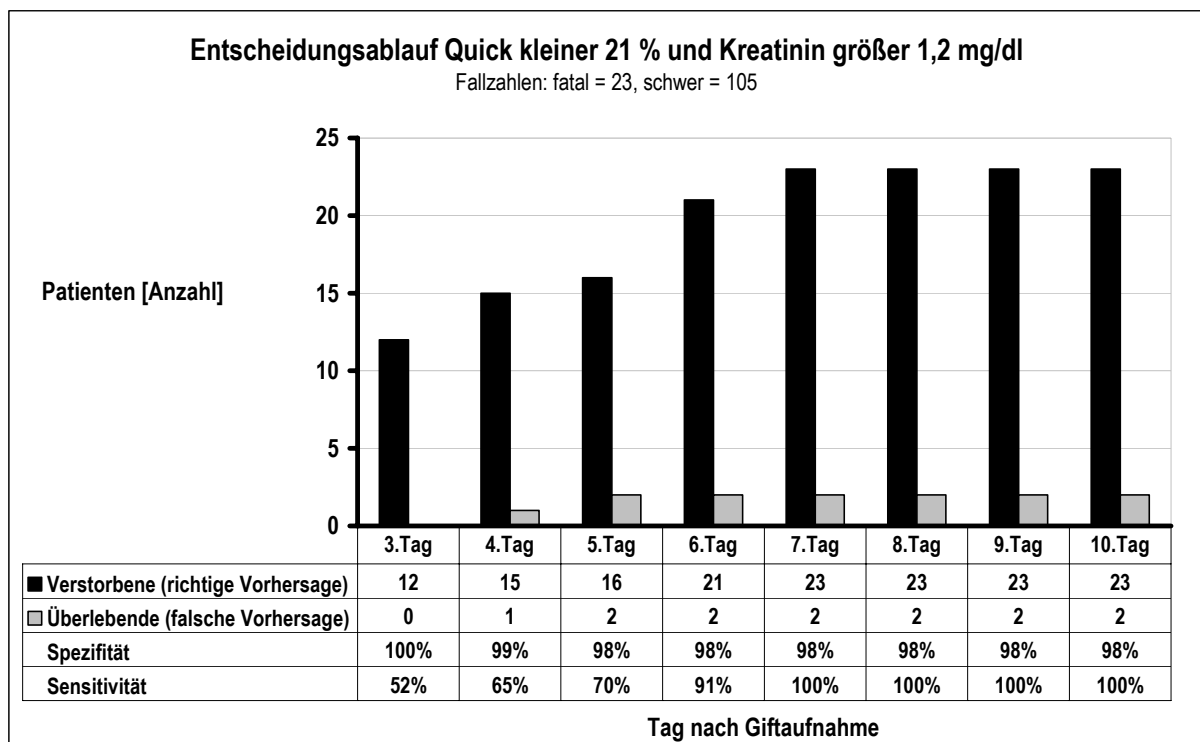


Abb. 27 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Quick kleiner 21 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl

Der Entscheidungsablauf der Parameterkombination "Quick kleiner 21 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl" zeigt im Vergleich mit dem Entscheidungsablauf für den Einzelparameter "Quick kleiner 21 %" in Abb. 20, Seite 49 eine Verlängerung des Zeitintervalls vom 6. auf den 7. Tag bis bei allen fatalen Verläufen ein positives

Merkmal aufgetreten ist. Außerdem vermindert sich die Erkennungsrate der fatalen Verläufe am 3. Tag von 70 % (n = 16) auf 52 % (n = 12).

Die beiden Fehlentscheidungen bei den Überlebenden ereignen sich am 4. und 5. Tag.

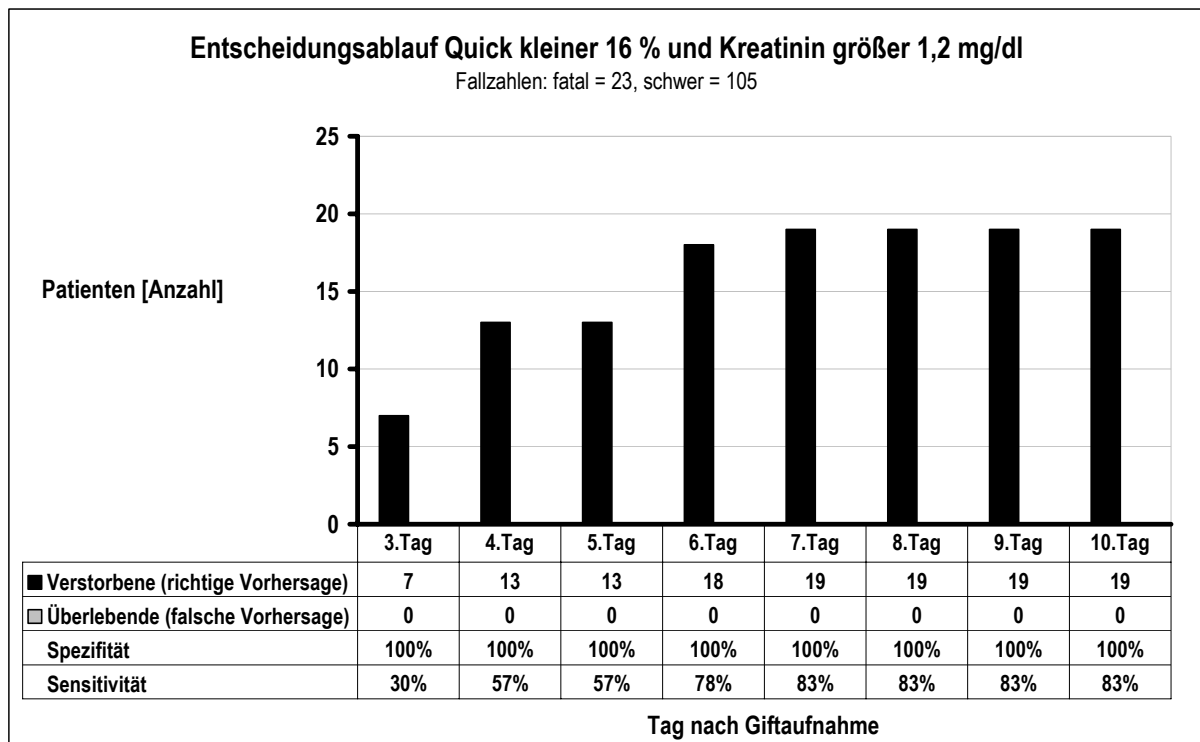


Abb. 28 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Quick kleiner 16 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl

Der Entscheidungsablauf der Parameterkombination mit einer Spezifität von 100 % und der höchsten Sensitivität liegt bei "Quick kleiner 16 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl" und ist in Abb. 28 dargestellt. Im Vergleich mit dem Kombinationsmerkmal "Quick kleiner 21 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl" zeigt sich keine Veränderung des Entscheidungszeitraumes bei den fatalen Verläufen. Die Sensitivität vermindert sich von 100 % auf 83 %, da 4 Patienten ohne ein positives Prognosemerkmal versterben. Die Spezifität erhöht sich von 98 % auf 100 %, da bei keinem Überlebenden ein positives Merkmal auftrat.

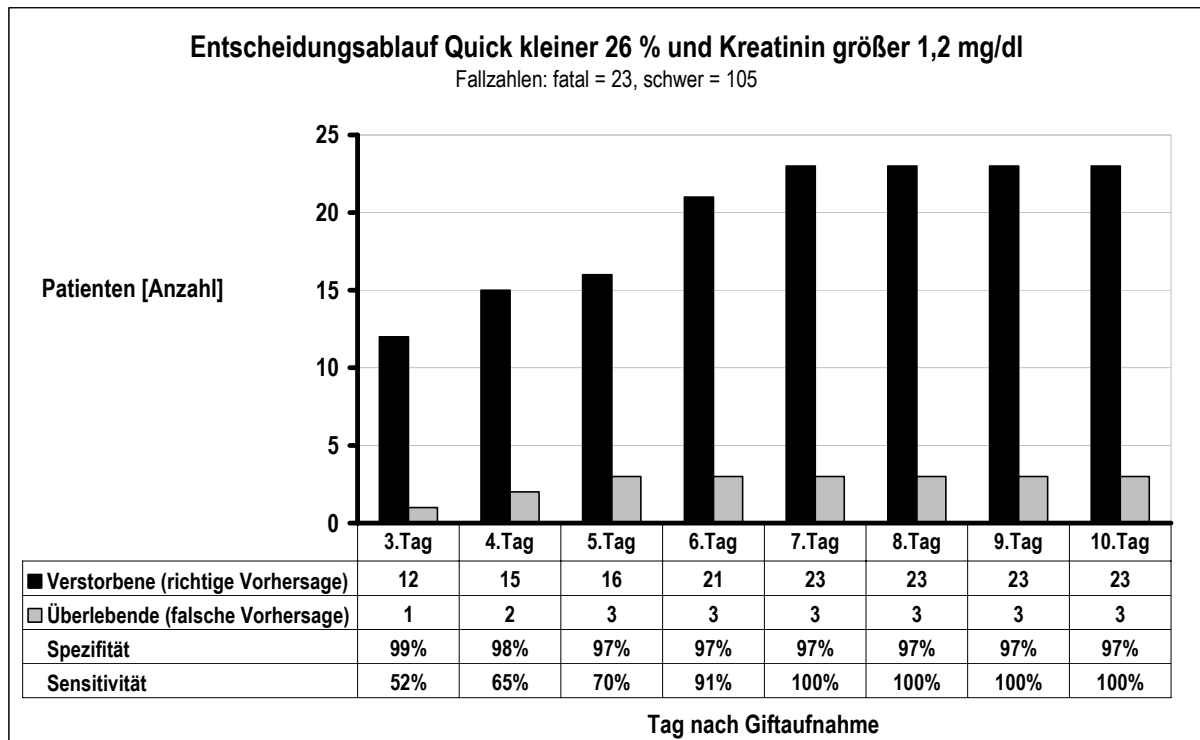


Abb. 29 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Quick kleiner 26 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl

Bezogen auf den Entscheidungsablauf "Quick kleiner 21 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl" zeigt die Parameterkombination "Quick kleiner 26 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl" keine Veränderung des Entscheidungszeitraumes bei den fatalen Verläufen. Die Sensitivität beträgt unverändert 100 %, die Spezifität vermindert sich von 98 % auf 97 %, da bei 1 weiteren Überlebenden am 3. Tag das Prognosemerkmal positiv wurde.

3.2.3 Zeitintervall zwischen dem Auftreten des Prognosemerkmals und dem Todeszeitpunkt

Für die Bewertung eines Prognosemerkmals für einen fatalen Verlauf als Grundlage einer Entscheidung zur Lebertransplantation, ist die Frage des Zeitpunktes seines Auftretens vor dem Versterben wesentlich. Ein Prognosemerkmal sollte mindestens 24 Stunden vor dem Versterben positiv werden, da dieser Zeitraum für den Bezug eines geeigneten Spenderorgans über Eurotransplant notwendig ist.

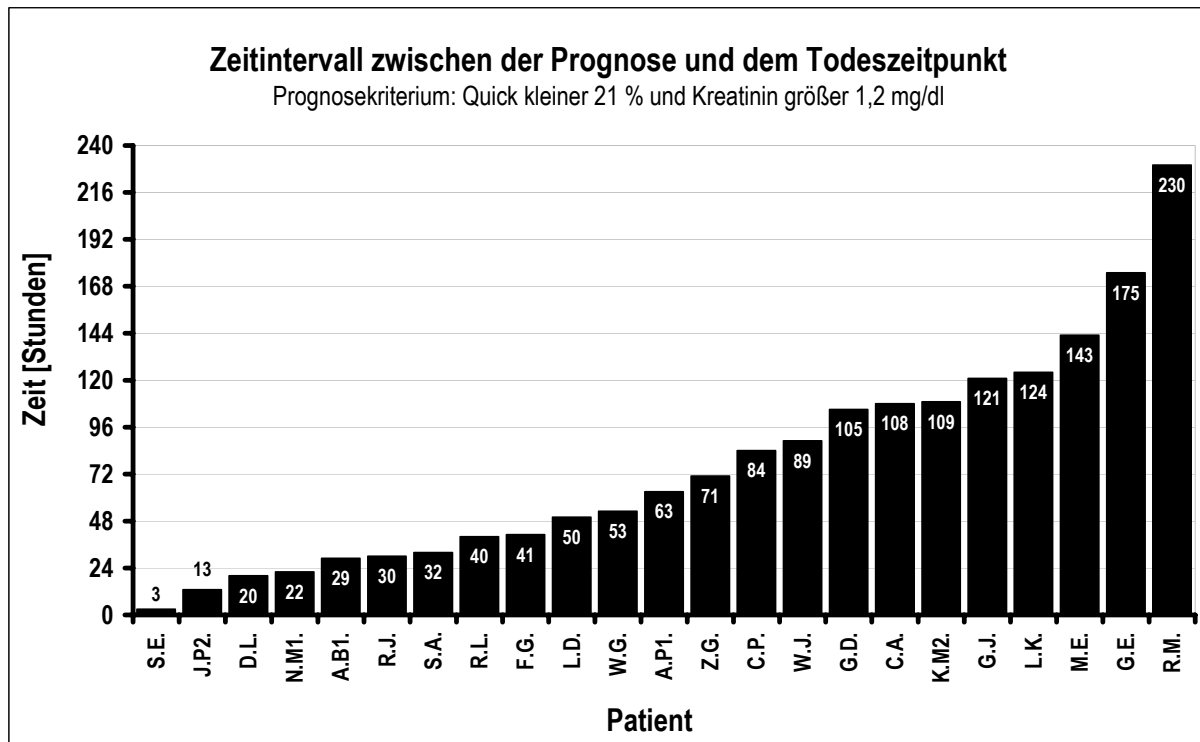


Abb. 30 Zeitintervall zwischen Prognose und Versterben

Das Prognosemerkmal "Quick kleiner 21 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl" tritt im Mittel 76 Stunden vor dem Versterben auf, die Standardabweichung beträgt 57, das Minimum 3 und das Maximum 230 Stunden. Bei vier fatalen Verläufen (S.E., J.P2., D.L. und N.M1.) wird das Prognosemerkmal weniger als 24 Stunden vor dem Versterben positiv.

Bei einer Erhöhung des Quickgrenzwertes von 21 % auf 26 % bzw. 28 % zeigt sich bezüglich des Zeitintervalls zwischen Merkmalsvorkommen und Todeszeitpunkt keine Veränderung des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Minimums und des Maximums. Das Zeitintervall der vier fatalen Verläufe (S.E., J.P2., D.L. und N.M1.) mit einem positiven Prognosemerkmal von weniger als 24 Stunden vor dem Versterben verändert sich durch eine Erhöhung des Quickgrenzwertes ebenfalls nicht.

3.3 Prognosemerkmal für Überleben

Das Prognosemerkmal für einen fatalen Verlauf mit der besten Unterscheidung wurde in Kapitel 3.2 über die Kombination des Quick mit dem Kreatinin bei einem Quickgrenzwert kleiner 21 % und einem Kreatiniegrenzwert größer 1,2 mg/dl

bestimmt. Mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 98 % werden die fatalen Verläufe von diesem Prognosemerkmal zwischen dem 3. bis einschließlich 7. Tag nach Giftaufnahme erkannt. Im Durchschnitt vergehen ab dem Merkmalsvorkommen 76 Stunden bis zum Eintritt des Todes.

Die prognostischen Eigenschaften des Merkmals für einen fatalen Verlauf gelten nur für das positive Auftreten des Merkmals vom 3. - 7. Tag nach Giftaufnahme. Die Abschätzung des Risikos für einen fatalen oder nichtfatalen Ausgang bei fehlendem Merkmal ist darüber nicht möglich. Bei fehlendem Merkmal wird bis zum 7. Tag das Risiko für einen fatalen oder nichtfatalen Ausgang über die Gesamtleblichkeitsrate bestimmt. In vorliegendem Kollektiv beträgt diese 11,6 % (23 fatale Verläufe von 199 Vergiftungen). Um die Bewertung des Risikos bei fehlendem Merkmal für fatalen Verlauf zu verbessern wird ein eigenständiges Prognosemerkmal benötigt. Dieses Merkmal soll das Überleben mit hoher Spezifität erkennen und damit den Ausschluß eines fatalen Ausganges frühzeitig im Vergiftungsverlauf ermöglichen.

Bezogen auf die Frage der Indikation einer Lebertransplantation soll über dieses Prognosemerkmal die Entscheidung gegen eine Lebertransplantation unterstützt werden.

3.3.1 ROC-Diagramm für die Kombination Quick und Kreatinin (Extremwert pro Tag) zur Prognose eines nichtfatalen Fallausganges

Fallzahlen: fataler Verlauf: Gesamt n = 23, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 23; nichtfataler Verlauf (Schweregrad 'schwer'): Gesamt n = 105, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 105; Gesamtkollektiv: Gesamt n = 128, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 128.

Abkürzungen: 'a' = n für schwer und größer gleich Quickgrenzwert und kleiner gleich Kreatinengrenzwert; 'b' = n für schwer und nicht (größer gleich Quickgrenzwert und kleiner gleich Kreatinengrenzwert); 'c' = n für fatal und größer gleich Quickgrenzwert und kleiner gleich Kreatinengrenzwert; 'd' = n für fatal und nicht (größer gleich Quickgrenzwert und kleiner gleich Kreatinengrenzwert); 'a+c' = n für Gesamtkollektiv größer gleich Quickgrenzwert und kleiner gleich Kreatinengrenzwert; 'b+d' = n für Gesamtkollektiv nicht (größer gleich Quickgrenzwert und kleiner gleich Kreatinengrenzwert); 'PPV' = positiver prädiktiver Wert; 'NPV' = negativer prädiktiver Wert; 'AC' = accuracy; 'alpha+beta' = Summe von alpha-Fehler (1-Spezifität) und beta-Fehler (1-Sensitivität); 'Sterberate' = Rate der Verstorbenen bei allen positiven Merkmalsträgern

Grenzwert Kombination		a	b	c	d	a+c	b+d	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AC	1-Spez	alpha+beta	Sterberate
Quick [%]	Kreatinin [mg/dl]														
35	1,2	86	19	0	23	86	42	0,82	1,00	1,00	0,55	0,85	0,00	0,18	0,00
31	1,2	87	18	0	23	87	41	0,83	1,00	1,00	0,56	0,86	0,00	0,17	0,00
25	1,2	88	17	0	23	88	40	0,84	1,00	1,00	0,58	0,87	0,00	0,16	0,00
24	1,2	88	17	1	22	89	39	0,84	0,96	0,99	0,56	0,86	0,04	0,21	0,01
23	1,2	88	17	2	21	90	38	0,84	0,91	0,98	0,55	0,85	0,09	0,25	0,02
22	1,2	89	16	2	21	91	37	0,85	0,91	0,98	0,57	0,86	0,09	0,24	0,02
17	1,2	90	15	4	19	94	34	0,86	0,83	0,96	0,56	0,85	0,17	0,32	0,04
13	1,2	90	15	5	18	95	33	0,86	0,78	0,95	0,55	0,84	0,22	0,36	0,05

Tab. 22 Unterscheidungskennwerte des nicht-fatalen Fallausgangs von Quick kombiniert mit Kreatinin

Die Bestimmung eines Prognosemerkmals für einen nichtfatalen Verlauf über die beiden zeitlich variablen Parameter Quick und Kreatinin wurde wie in Kapitel 2.2.1, Seite 12 erläutert durchgeführt. Die Sensitivität bezieht sich nun auf das Merkmalsvorkommen bei den Überlebenden und die Spezifität auf den fatalen Ausgang. Ein Merkmal wurde als positiv bewertet, wenn an mindestens einem Tag zwischen dem 3. und 10. Tag für beide Parameter ein Wert vorlag und wenn beide Werte ihre jeweilige Grenzwertbedingung erfüllten. Der Zeitpunkt des Auftretens eines positiven Merkmals bleibt bei der Feststellung von Unterschieden unberücksichtigt. Überlebt ein Patient ohne positives Merkmal bis zum 10. Tag wurde das Merkmal als negativ gezählt.

Das in Abb. 31 dargestellte ROC-Diagramm berücksichtigt zur besseren Erkennung von Unterschieden nur den Ausschnitt von 0,80 - 1,00 für die Sensitivität und von 0,00 - 0,25 für die Differenz der Spezifität zu 1.

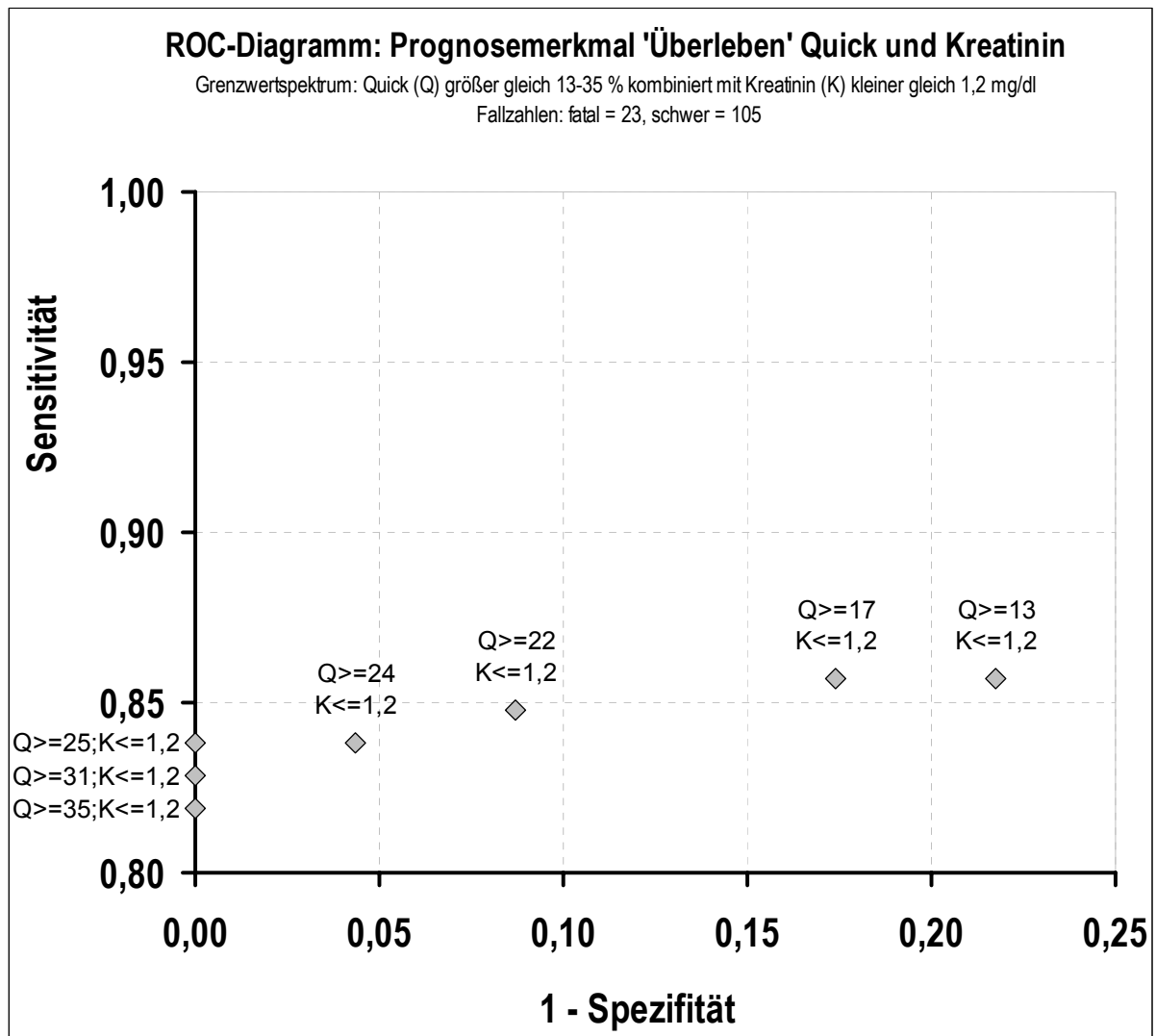


Abb. 31 ROC-Diagramm: Prognosemerkmal 'Überleben' Quick kombiniert mit Kreatinin

Das Prognosemerkmal für Überleben mit der geringsten Summe an falsch negativen Unterscheidungen (Überleben ohne positives Merkmal, β -Fehler) und falsch positiven Unterscheidungen (Versterben mit positivem Merkmal, α -Fehler) liegt bei dem Quickgrenzwert größer gleich 25 % kombiniert mit dem Kreatiningrenzwert kleiner gleich 1,2 mg/dl. Die Fehlersumme dieses Prognosemerkmals beträgt 16 % mit einem β -Fehleranteil von 16 % (bei 17 der 105 Überlebenden ist das Merkmal nicht aufgetreten) und einem α -Fehleranteil von 0 % (bei keinem Verstorbenen ist das Merkmal aufgetreten).

Erniedrigung des Quickgrenzwertes (bei konstantem Kreatiningrenzwert kleiner gleich 1,2 mg/dl): Die Rate der falsch positiven Unterscheidungen (Versterben mit positivem Merkmal) erhöht sich bei Verschiebung des Quickgrenzwertes von 25 %

auf 24 % um 1 Patienten, von 24 % auf 23 % um 1 Patienten, von 22 % auf 17 % um 2 Patienten und von 17 % auf 13 % um 1 Patienten. Bei einem Quickgrenzwert größer gleich 13 % werden 4 von 23 Verstorbenen über das Prognosemerkmal falsch erkannt.

Parallel dazu vermindert sich die Rate der falsch negativen Unterscheidungen (Überleben ohne positives Merkmal) um jeweils 1 Patienten zwischen 23 % und 22 % und zwischen 22 % und 17 %. Bei dem Quickgrenzwert größer gleich 13 % werden 15 von 105 Überlebenden über das Prognosemerkmal nicht erkannt.

Erhöhung des Quickgrenzwertes (bei konstantem Kreatiningrenzwert kleiner gleich 1,2 mg/dl): Die Rate der falsch negativen Unterscheidungen (Überleben ohne positives Merkmal) erhöht sich jeweils um 1 Patienten bei Verschiebung des Quickgrenzwertes von 25 % auf 31 % und 35 %.

Die ROC-Kurve zeigt, daß über die Kombination des Quick mit dem Kreatinin die Prognose eines Überlebens vom 3. - 10. Tag nach Giftaufnahme mit einer Spezifität von 100 % möglich ist. Mit Hilfe dieses Merkmals kann frühzeitig im Vergiftungsverlauf ein fataler Ausgang ausgeschlossen werden. Die Bewertung des Risikos für Versterben bei fehlendem Prognosemerkmal für fatalen Verlauf bis zum 7. Tag nach Giftaufnahme über die Gesamltetalitätsrate wird durch das Prognosemerkmal für Überleben präzisiert und verbessert (von 11,6 % auf 0 %). Die sehr hohe Spezifität des Prognosemerkmals für Versterben (98 %) und für Überleben (100 %) ermöglichen ihre Zusammenfassung in einem Entscheidungsmodell zur Lebertransplantation (siehe Kapitel 3.6, Seite 84).

3.3.2 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für die Kombination Quick und Kreatinin

Bei der Untersuchung des Entscheidungsablaufes wird für eine festgelegte Grenzwertkombination das erstmalige Auftreten im Zeitintervall 3. - 10. Tag für jeden Patienten bestimmt und als kumulative Summe pro Tag dargestellt. Die Angaben am 10. Tag entsprechen dem Unterscheidungskennwert in Tab. 22, Seite 67.

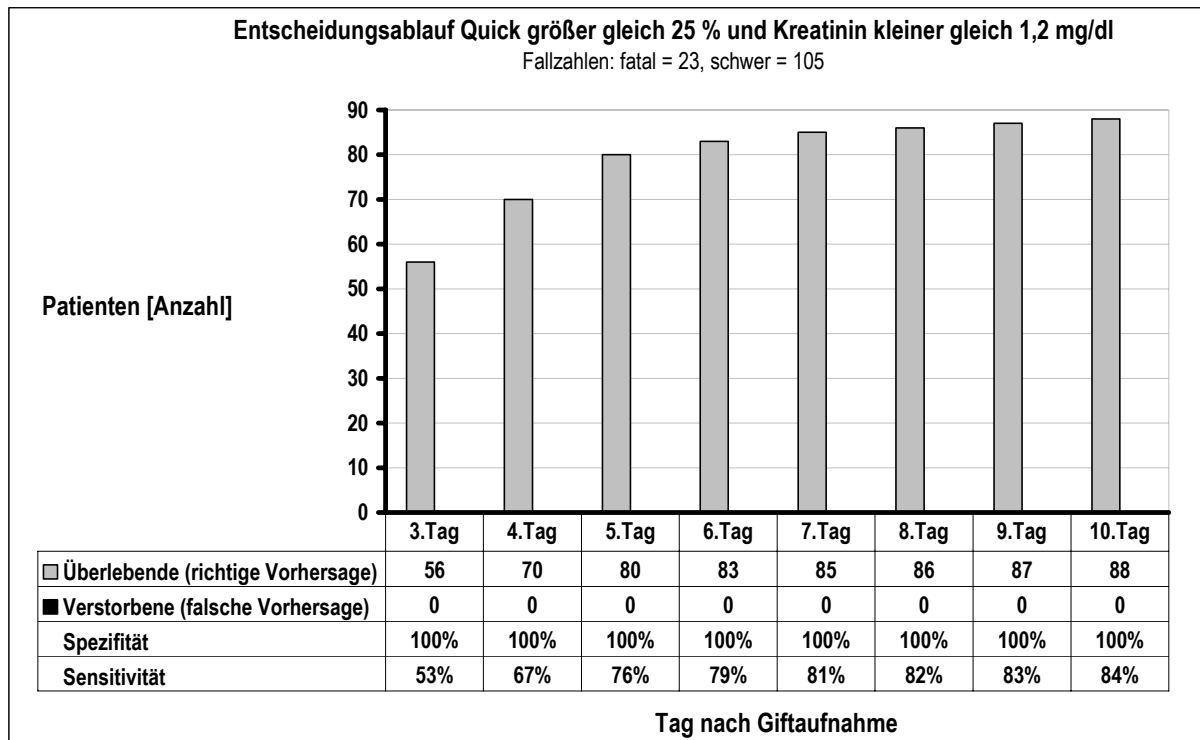


Abb. 32 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal 'Überleben' Quick größer gleich 25 % und Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl

Die Parameterkombination "Quick größer gleich 25 % und Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl" tritt bei den Überlebenden zwischen dem 3. Tag bis einschließlich 10. Tag auf. Am 3. Tag kann bei 53 % der Überlebenden eine richtige Vorhersage erfolgen, zwischen dem 4. - 10. Tag bei weiteren 31 %. Bei 16 % der Überlebenden (n = 17) tritt das Prognosemerkmal für Überleben bis zum 10. Tag nicht auf. Bei diesen Patienten ist das Kreatinin weiterhin über 1,2 mg/dl erhöht bei einem Quickwert, der sich bereits wieder im Normbereich befindet. Damit handelt es sich um Patienten, die sicher nicht lebertransplantiert werden müssen.

3.4 Gültigkeitszeitraum der Prognosemerkmale für fatalen Verlauf und Überleben

Das in Kapitel 3.2 abgeleitete Prognosemerkmale für Versterben mit der geringsten Fehlerrate (α -Fehler = 2 % und β -Fehler = 0 %) ist definiert über die Kombination eines Quick kleiner 21 % und eines Kreatinin größer 1,2 mg/dl im Zeitintervall 3. - 10. Tag nach Giftaufnahme. Die konstante Fehlerrate von einem Quickgrenzwert kleiner 21 % bis einschließlich eines Quickgrenzwertes kleiner 25 % beschreibt dabei ein Grenzwertintervall mit einem gleichbleibenden Risiko.

Das Prognosemerkmal für Überleben mit der geringsten Fehlerrate (α -Fehler = 0 % und β -Fehler = 16 %) wurde in Kapitel 3.3 abgeleitet und bestimmt sich über die Kombination eines Quick größer gleich 25 % und eines Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl im Zeitintervall 3. - 10. Tag nach Giftaufnahme. Das Grenzwertintervall mit gleichbleibendem Risiko reicht von Quick 25 % bis einschließlich Quick 31 %.

Das vorliegende Kapitel prüft diese beiden Prognosemerkmale pro Tag vom 1. - 7. Tag nach Giftaufnahme über einen Vergleich der fatalen Verläufe (n = 23) gegenüber allen Überlebenden (n = 176). Als Bereichsgrenze für den Quick wird jeweils der 25 % Wert eingesetzt. In der Darstellung der jeweiligen Quick- und Kreatininwerte in einem 24-Stundenintervall sind die leichten und mittelschweren Verläufe gegenüber den schweren Verläufen eigens gekennzeichnet. Zusätzlich sind in diesen Tagesdiagrammen auch die Werte von 5 Patienten eingetragen, die transplantiert wurden. Für die Bestimmung der Tagessensitivität und der Tagesspezifität sind diese 5 Transplantierten jedoch ausgenommen.

Ziel der Prüfung ist es zum einen über die Untersuchung des jeweiligen Anteils an falsch positiven Unterscheidungen der beiden Prognosemerkmale in den einzelnen 24-Stundenintervallen den jeweils optimalen Gültigkeitszeitraum eines Prognoseparameters zu ermitteln. Zum anderen soll geprüft werden, ob die Erweiterung des Kollektivs der Überlebenden durch Hinzunahme der als mittelschwer (n = 15) und leicht (n = 56) klassifizierten Verläufe die Unterscheidungsrate des Prognosemerkmals für Überleben verändert.

3.4.1 1. Tag nach Giftaufnahme

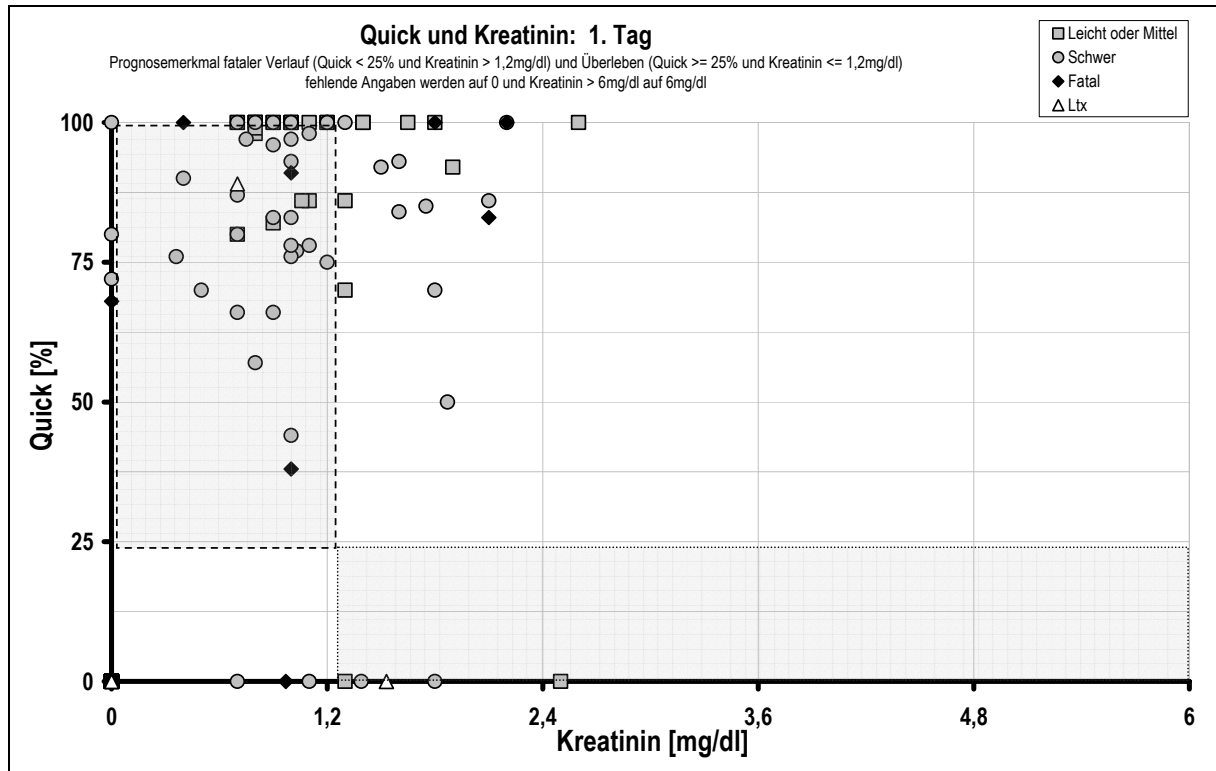


Abb. 33 Quick und Kreatinin 1. Tag nach Giftaufnahme

Sensitivität: 0 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Versterben		Zeilensumme
		Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen ¹	
Fallausgang	Versterben	0	6	6
	Überleben	0	69	69
Spaltensumme		0	75	75

Tab. 23 Quick und Kreatinin 1. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Versterben

Sensitivität: 72 % Spezifität: 50 %		Prognosemerkmal für Überleben		Zeilensumme
		Quick >= 25 % und Kreatinin <= 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen ²	
Fallausgang	Überleben	50	19	69
	Versterben	3	3	6
Spaltensumme		53	22	75

Tab. 24 Quick und Kreatinin 1. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Überleben

¹ Sonstige Kombinationen für Versterben umfassen: 1. (Quick < 25 % und Kreatinin <= 1,2 mg/dl), 2. (Quick >= 25 % und Kreatinin <= 1,2 mg/dl) und 3. (Quick >= 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl)

² Sonstige Kombinationen für Überleben umfassen: 1. (Quick < 25 % und Kreatinin <= 1,2 mg/dl), 2. (Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl) und 3. (Quick >= 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl)

Von 23 Verstorbenen liegen für 17 und von 176 Überlebenden liegen für 107 keine Werte am 1. Tag vor. Sowohl der Quick wie auch das Kreatinin zeigen im Zeitintervall 0 - 24 Stunden nach Giftaufnahme keine Trennung der fatalen von den nichtfatalen Verläufen. Die Kreatininerhöhung in dieser frühen Phase ist durch den Flüssigkeitsverlust im Rahmen der gastrointestinalen Phase der Vergiftung bedingt. Eine Quickerniedrigung unter 70 % zeigt sich bei 6 Patienten.

3.4.2 2. Tag nach Giftaufnahme

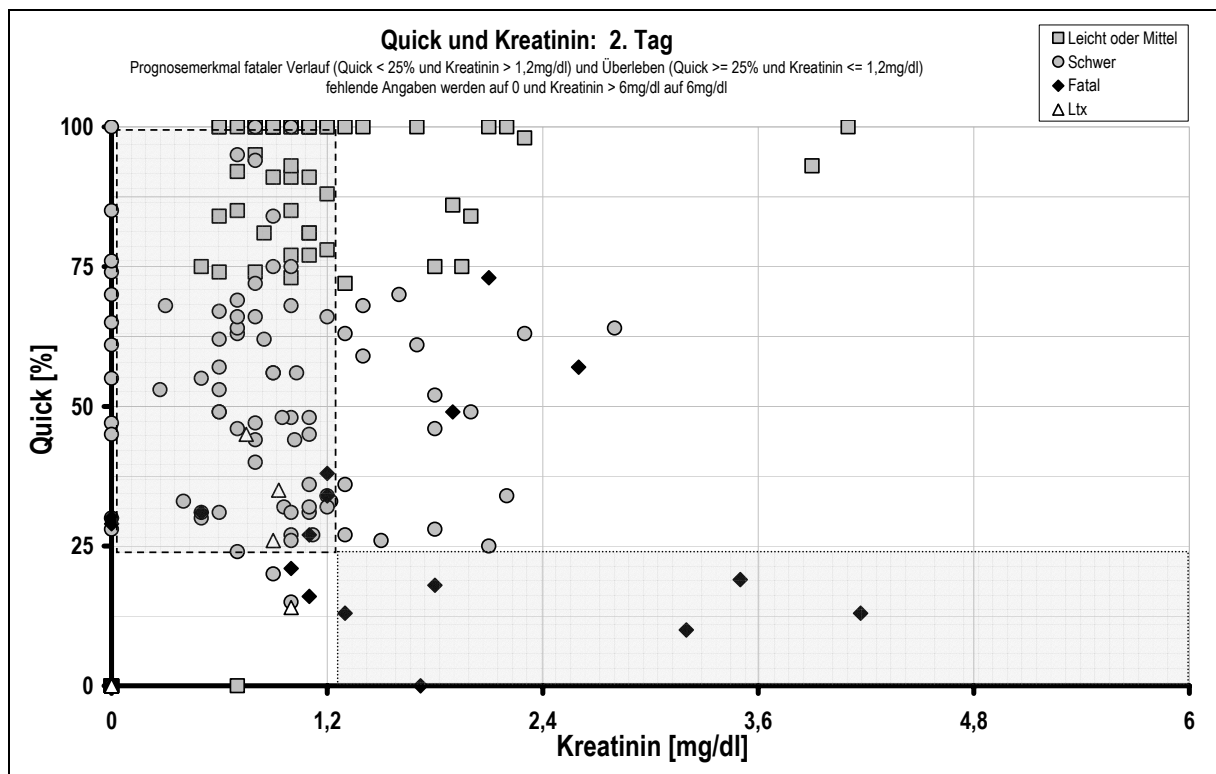


Abb. 34 Quick und Kreatinin 2. Tag nach Giftaufnahme

Sensitivität: 36 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Versterben		Zeilensumme
		Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 1, Seite 73)	
Fallausgang	Versterben	5	9	14
	Überleben	0	125	125
Spaltensumme		5	134	139

Tab. 25 Quick und Kreatinin 2. Tag nach Giftaufnahme:
 Prognosemerkmal für Versterben

Sensitivität: 73 % Spezifität: 71 %		Prognosemerkmal für Überleben		Zeilensumme
		Quick \geq 25 % und Kreatinin \leq 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 2, Seite 73)	
Fallausgang	Überleben	91	34	125
	Versterben	4	10	14
Spaltensumme		95	44	139

*Tab. 26 Quick und Kreatinin 2. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Überleben*

Von 23 Verstorbenen liegen für 9 und von 176 Überlebenden liegen für 51 keine Werte am 2. Tag vor. Im Zeitintervall 25 - 48 Stunden nach Giftaufnahme werden 5 von 14 fatalen Verläufen richtig erkannt mit einer Spezifität von 100 %. Eine Verschiebung des Beginns des Entscheidungszeitraumes für Lebertransplantation vom 3. Tag auf den 2. Tag wäre ohne eine Veränderung der Gesamtspezifität möglich. Das Prognosemerkmal für Überleben wird bei 4 von 14 fatalen Verläufen falsch positiv. Die Phase der Leberschädigung ist bei allen Patienten noch nicht maximal ausgeprägt. Eine Verschiebung des Beginns des Entscheidungszeitraumes für den Ausschluß einer Lebertransplantation vom 3. Tag auf den 2. Tag würde die angestrebte Spezifität von 100 % für die Prognose des nichtfatalen Verlaufes verhindern.

3.4.3 3. Tag nach Giftaufnahme

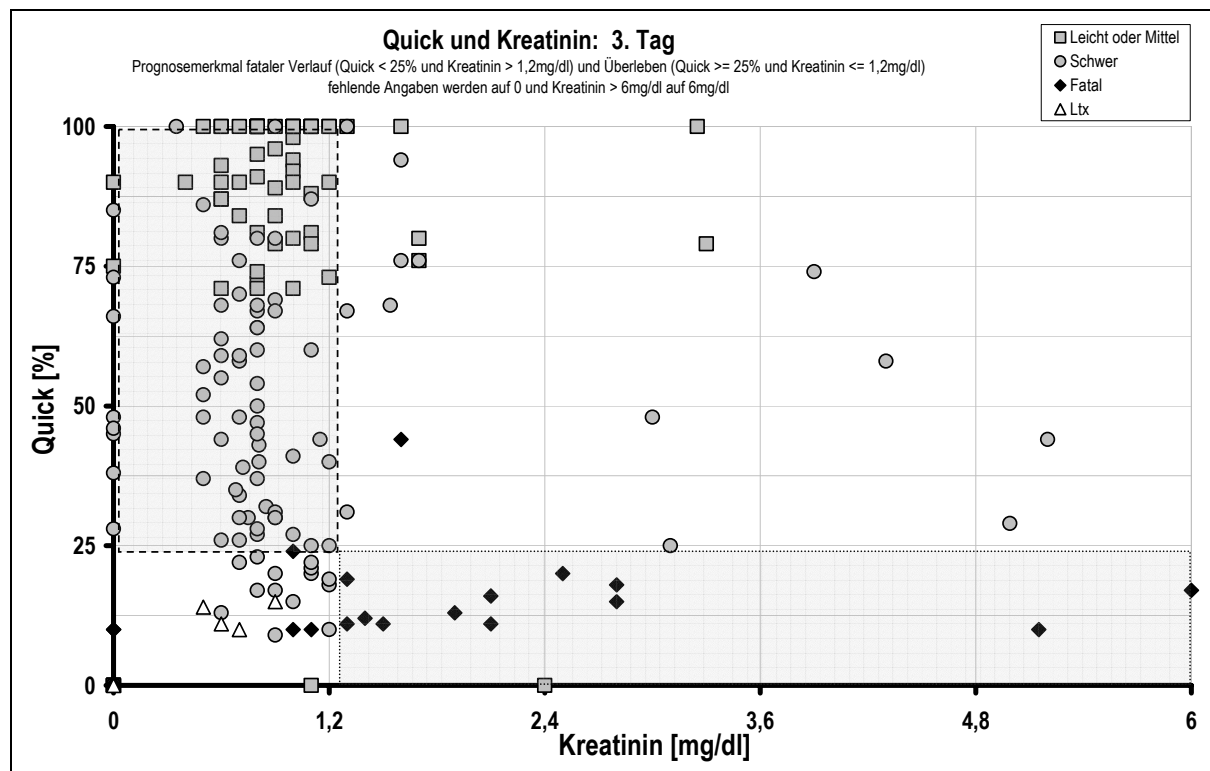


Abb. 35 Quick und Kreatinin 3. Tag nach Giftaufnahme

Sensitivität: 75 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Versterben		Zeilensumme
		Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 1, Seite 73)	
Fallausgang	Versterben	12	4	16
	Überleben	0	144	144
Spaltensumme		12	148	160

Tab. 27 Quick und Kreatinin 3. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Versterben

Sensitivität: 77 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Überleben		Zeilensumme
		Quick >= 25 % und Kreatinin <= 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 2, Seite 73)	
Fallausgang	Überleben	111	33	144
	Versterben	0	16	16
Spaltensumme		111	49	160

Tab. 28 Quick und Kreatinin 3. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Überleben

Von 23 Verstorbenen liegen für 7 und von 176 Überlebenden liegen für 32 keine Werte am 3. Tag vor. Im Zeitintervall 49 - 72 Stunden nach Giftaufnahme werden 12 von 16 fatalen Verläufen richtig erkannt mit einer Spezifität von 100 %.

111 von 144 Überlebenden werden richtig positiv mit einer Spezifität von 100 % erkannt.

3.4.4 4. Tag nach Giftaufnahme

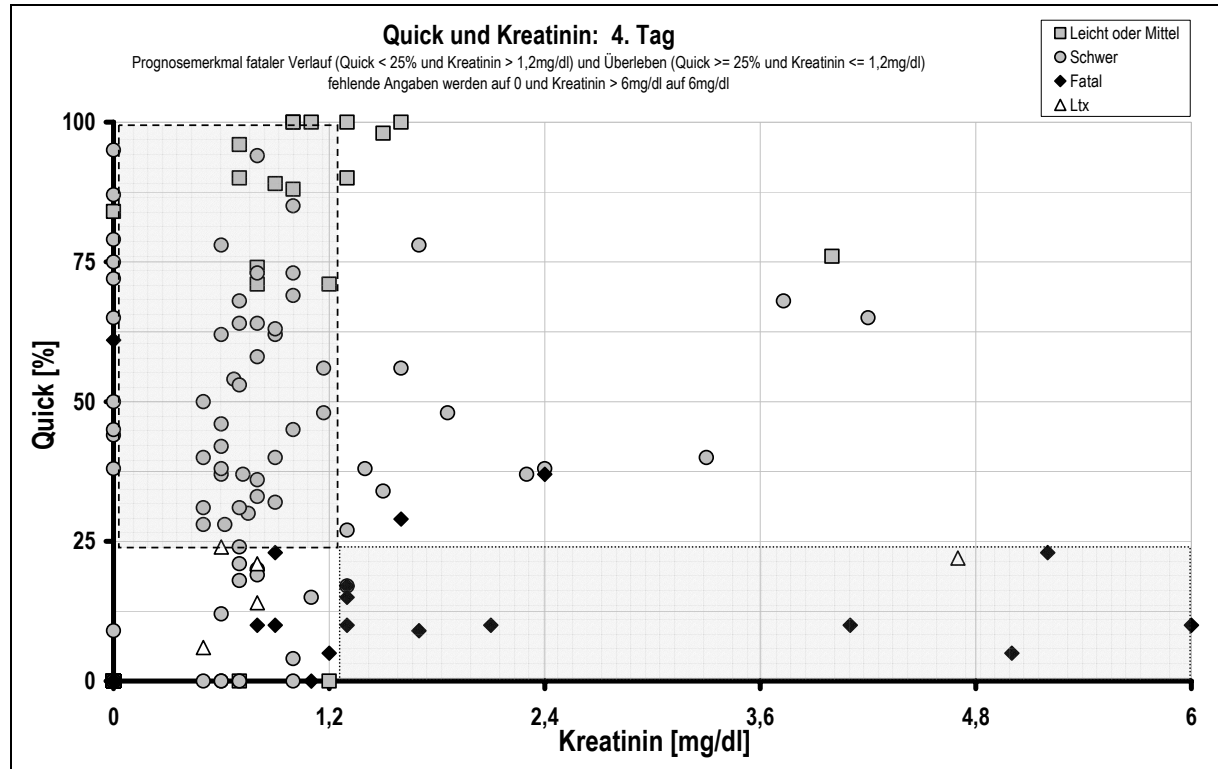


Abb. 36 Quick und Kreatinin 4. Tag nach Giftaufnahme

Sensitivität: 60 % Spezifität: 99 %		Prognosemerkmal für Versterben		Zeilensumme
		Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 1, Seite 73)	
Fallausgang	Versterben	9	6	15
	Überleben	1	68	69
Spaltensumme		10	74	84

Tab. 29 Quick und Kreatinin 4. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Versterben

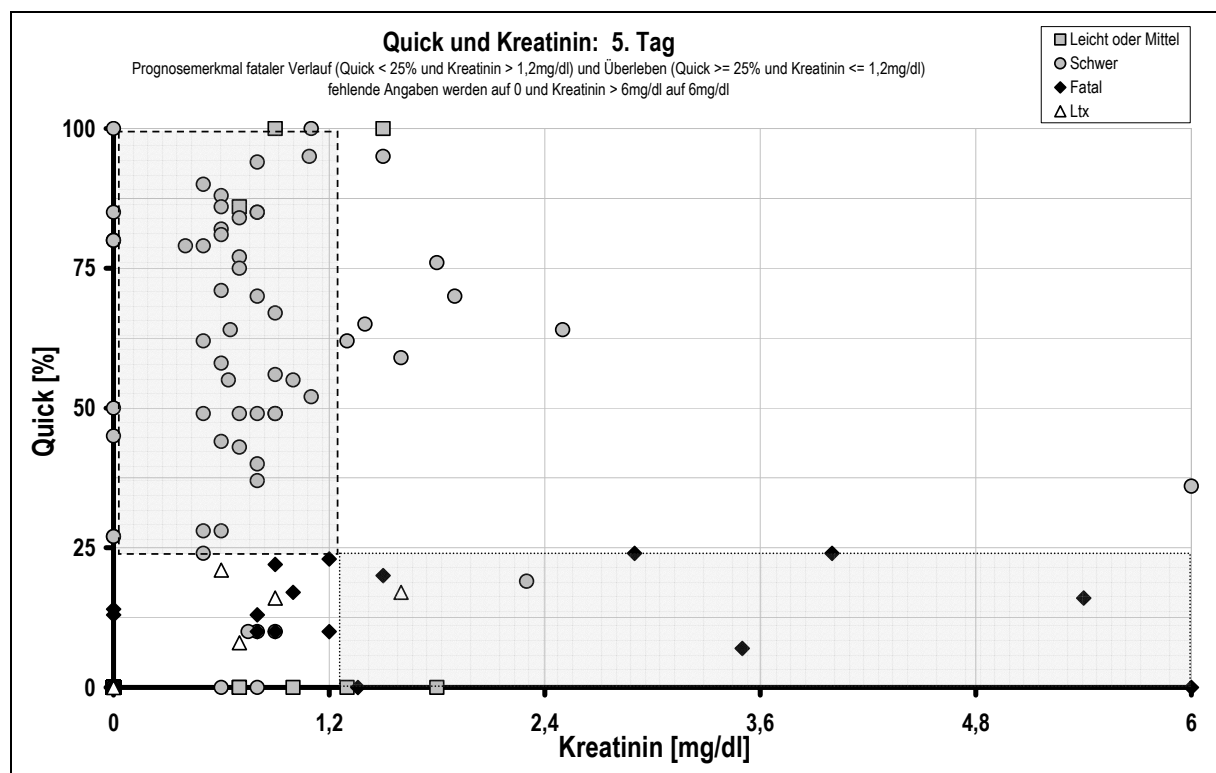
Sensitivität: 64 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Überleben		Zeilensumme
		Quick >= 25 % und Kreatinin <= 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 2, Seite 73)	
Fallausgang	Überleben	44	25	69
	Versterben	0	15	15
Spaltensumme		44	40	84

Tab. 30 Quick und Kreatinin 4. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Überleben

Von 23 Verstorbenen liegen für 8 und von 176 Überlebenden liegen für 107 keine Werte am 4. Tag vor. 9 von 15 Patienten mit fatalem Verlauf werden richtig positiv erkannt. 1 Patienten mit einem schweren Verlauf wird mit einem Kreatinin $> 1,2$ mg/dl und einem Quick < 25 % falsch als fataler Verlauf entschieden (siehe Abb. 27, Seite 62). Einer der 5 Transplantierten zeigt an diesem Tag ein positives Merkmal für Versterben.

Über das Prognosemerkmal für Überleben werden 44 von 69 Patienten richtig positiv mit einer Spezifität von 100 % erkannt.

3.4.5 5. Tag nach Giftaufnahme



Sensitivität: 42 % Spezifität: 98 %		Prognosemerkmal für Versterben		Zeilensumme
		Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 1, Seite 73)	
Fallausgang	Versterben	5	7	12
	Überleben	1	51	52
Spaltensumme		6	58	64

*Tab. 31 Quick und Kreatinin 5. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Versterben*

Sensitivität: 73 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Überleben		Zeilensumme
		Quick \geq 25 % und Kreatinin \leq 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 2, Seite 73)	
Fallausgang	Überleben	38	14	52
	Versterben	0	12	12
Spaltensumme		38	26	64

*Tab. 32 Quick und Kreatinin 5. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Überleben*

Von 23 Verstorbenen liegen für 11 und von 176 Überlebenden liegen für 124 keine Werte am 5. Tag vor. Bei 5 Patienten mit fatalem Verlauf wird das Merkmal für Versterben positiv. 1 Patient mit einem schweren Verlauf wird über ein Kreatinin von 2 mg/dl und einen Quick von 20 % fälschlicherweise ebenfalls als positiv entschieden (siehe Abb. 27, Seite 62). Einer der 5 Transplantierten - derselbe Patient, der bereits am 4. Tag ein positives Merkmal für Versterben aufwies - zeigte auch am 5. Tag ein positives Merkmal für Versterben.

Das Prognosemerkmal für Überleben wird bei 38 von 52 Patienten richtig positiv mit einer Spezifität von 100 %.

3.4.6 6. Tag nach Giftaufnahme

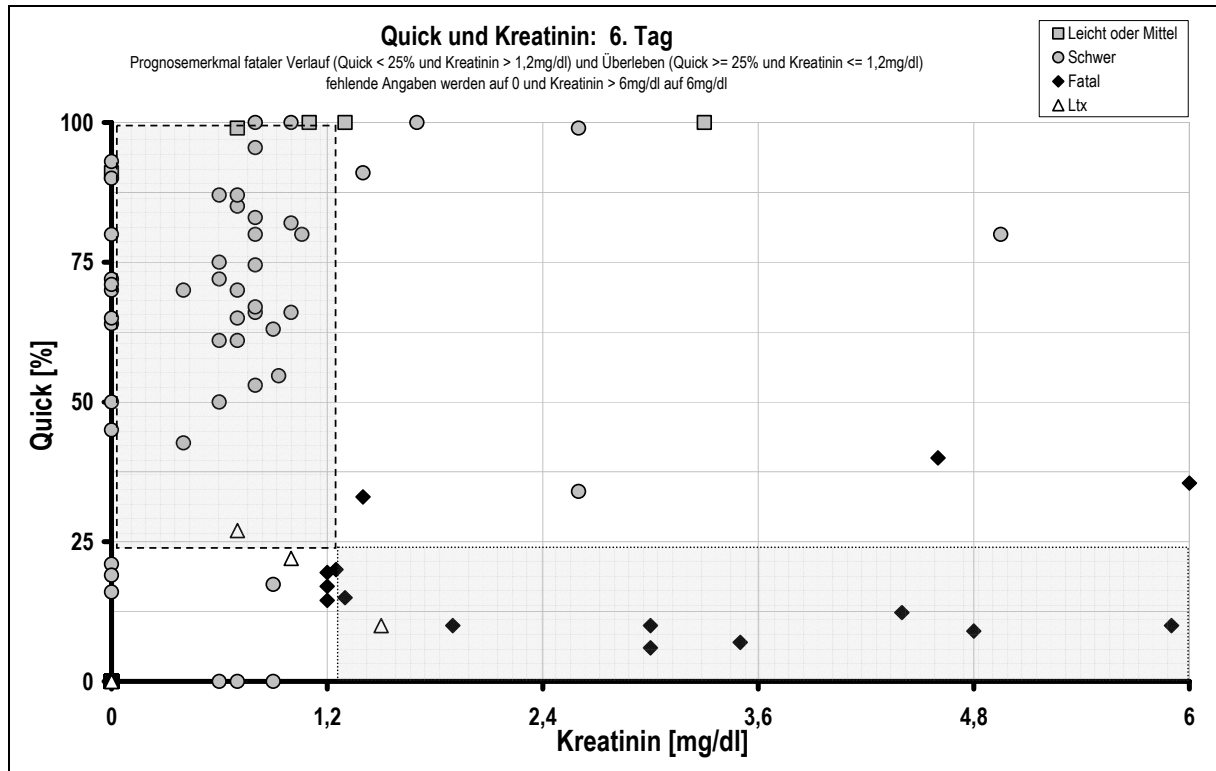


Abb. 38 Quick und Kreatinin 6. Tag nach Giftaufnahme

Sensitivität: 60 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Versterben		Zeilensumme
		Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 1, Seite 73)	
Fallausgang	Versterben	9	6	15
	Überleben	0	36	36
Spaltensumme		9	42	51

Tab. 33 Quick und Kreatinin 6. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Versterben

Sensitivität: 78 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Überleben		Zeilensumme
		Quick >= 25 % und Kreatinin <= 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 2, Seite 73)	
Fallausgang	Überleben	28	8	36
	Versterben	0	15	15
Spaltensumme		28	23	51

Tab. 34 Quick und Kreatinin 6. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Überleben

Von 23 Verstorbenen liegen für 8 und von 176 Überlebenden liegen für 140 keine Werte am 6. Tag vor. Bei 9 von 15 Patienten mit fatalem Verlauf wird das Merkmal

für Versterben richtig positiv und bei keinem der 36 Überlebenden wird ein falsch positives Vorkommen beobachtet. Einer der 5 Transplantierten - derselbe Patient, der bereits am 4. und 5. Tag ein positives Merkmal für Versterben aufwies - zeigte auch am 6. Tag ein positives Merkmal für Versterben.

Das Prognosemerkmal für Überleben wird bei 28 von 36 Patienten richtig positiv mit einer Spezifität von 100 %.

3.4.7 7. Tag nach Giftaufnahme

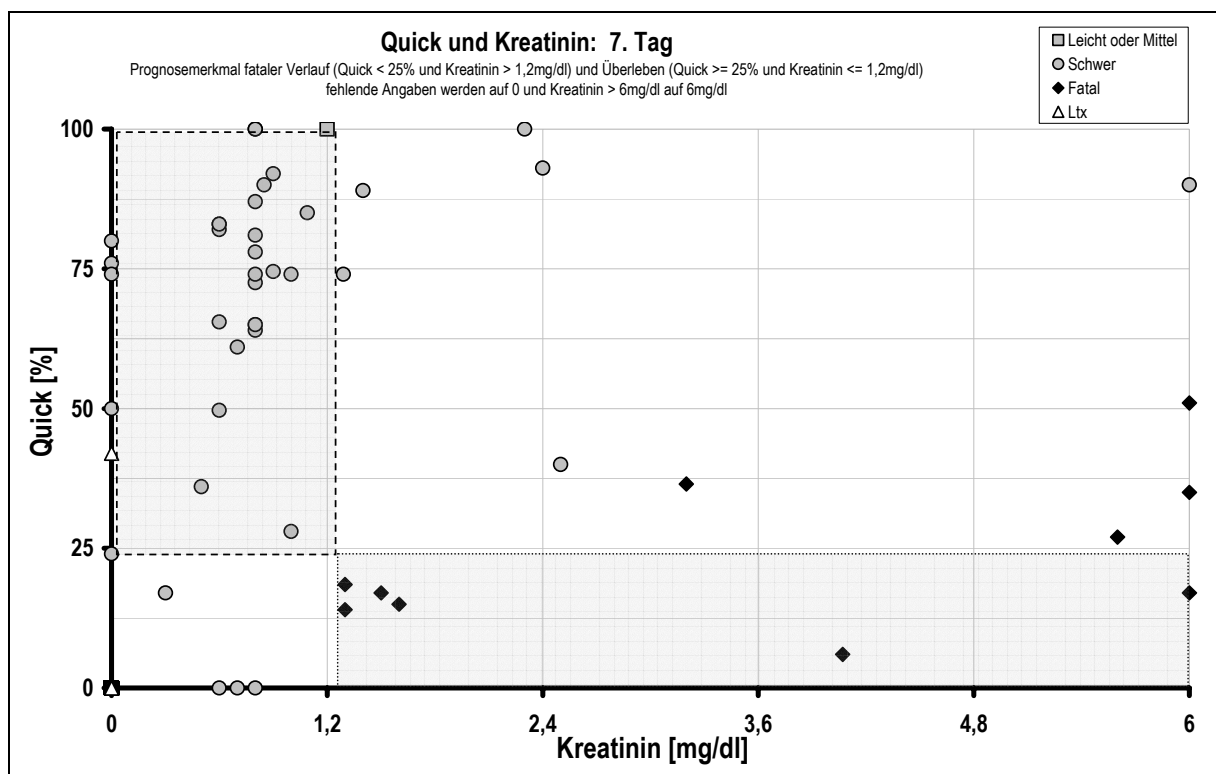


Abb. 39 Quick und Kreatinin 7. Tag nach Giftaufnahme

Sensitivität: 60 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Versterben		Zeilensumme
		Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 1, Seite 73)	
Fallausgang	Versterben	6	4	10
	Überleben	0	32	32
Spaltensumme		6	36	42

Tab. 35 Quick und Kreatinin 7. Tag nach Giftaufnahme:
Prognosemerkmal für Versterben

Sensitivität: 78 % Spezifität: 100 %		Prognosemerkmal für Überleben		Zeilensumme
		Quick \geq 25 % und Kreatinin \leq 1,2 mg/dl	Sonstige Kombinationen (siehe Fußnote 2, Seite 73)	
Fallausgang	Überleben	25	7	32
	Versterben	0	10	10
Spaltensumme		25	17	42

*Tab. 36 Quick und Kreatinin 7. Tag nach Giffaufnahme:
Prognosemerkmal für Überleben*

Von 23 Verstorbenen liegen für 13 und von 176 Überlebenden liegen für 144 keine Werte am 7. Tag vor. Bei 6 von 10 Patienten mit fatalem Verlauf und bei keinem der 36 Überlebenden kommt am 7. Tag nach Giffaufnahme das Merkmal für Versterben vor. Das Prognosemerkmal für Überleben wird bei 25 von 32 Patienten richtig positiv mit einer Spezifität von 100 %.

3.4.8 Bewertung des Prognosemerkmals für Versterben im zeitlichen Verlauf

Bereits im Zeitintervall 24 - 48 Stunden (2. Tag) nach Giffaufnahme wird das Prognosemerkmal für fatalen Verlauf bei 5 Verstorbenen positiv, wobei kein Überlebender falsch entschieden wird.

Dieser Befund würde eine Verschiebung des Beginns der Entscheidungen vom 3. Tag auf den 2. Tag ermöglichen, ohne eine Veränderung der Gesamtsensitivität von 100 % und Gesamtspezifität von 98 %.

Da bei 4 Patienten die Zeitspanne vom Auftreten des Prognosemerkmals bis zum Versterben kleiner 24 Stunden beträgt, könnte durch einen Entscheidungsbeginn für Lebertransplantation bereits am 2. Tag der Zeitraum für den Bezug eines optimal geeigneten Spenderorgans über Eurotransplant möglicherweise verlängert werden. Doch nur bei einem dieser 4 Patienten (J.P2.) würde sich das Zeitintervall vor dem Versterben von 13 Stunden auf 20 Stunden verlängern. Bei den drei anderen Patienten verändert sich das Zeitintervall vor dem Versterben nicht.

3.4.9 Bewertung des Prognosemerkmals für Überleben im zeitlichen Verlauf

Im Unterschied zum Prognosemerkmal für Versterben beträgt die Spezifität des Prognosemerkmals für Überleben am 2. Tag 70 %, d.h. 30 % (n = 4) der fatalen Verläufe werden falsch erkannt. Dieser Befund bestätigt den 3. Tag als optimalen Zeitpunkt des Gültigkeitsbeginns bei dem Prognosemerkmal für Überleben, mit einer Sensitivität von 84 % und einer Spezifität von 100 %.

3.5 Kasuistiken

3.5.1 W.K. (Überlebender mit falsch positivem Prognosemerkmal für Versterben am 5. Tag)

Datum	Quick	GPT	Bilirubin	Kreatinin	Merkmal	Merkmalwert	Tag nach Mahlzeit
[TT.MM.JJJJ hh:mm]	[%]	[U/l]	[mg/dl]	[mg/dl]			[24 Stunden]
09.09.1985 12:15					Name	W.K.	
11.10.1985 08:00					Nr	49	
09.09.1985 23:00					Mahlzeit		
10.09.1985 15:00					Entlassung		32
10.09.1985 16:00		53	0,20		Sympt-erst	Erbrechen, Durchfall	1
11.09.1985 07:00	55	111	1,40		Aufnahme	KH Schärding	2
11.09.1985 15:00	45	230	1,70		Therapie	PPSB	2
12.09.1985 07:00	22	500	3,60	1,10	Therapie	Penicillin, Silibinin, PPSB	3
12.09.1985 15:00	17	420	4,80	1,10			3
12.09.1985 16:30		1240			Symptom	Präkoma, Anurie intermittierend	4
13.09.1985 07:00	15	4400	4,60				4
13.09.1985 15:00	19	6710	3,90	1,60			4
13.09.1985 18:00		7320			Symptom	Koma, Blutungen	5
14.09.1985 07:00	29	5880	6,20	2,30			5
14.09.1985 15:00	34	5080	7,00	2,60	Symptom	Koma, Blutungen	6
15.09.1985 07:00	48	3520	8,70	1,60			6
15.09.1985 15:00	40	3520	10,90	2,50	Symptom	Präkoma, Blutungen	7
16.09.1985 07:00	65	2000	11,40	2,50			7
16.09.1985 15:00	65	2120	12,50	2,20	Symptom	Blutungen	8
17.09.1985 07:00	70	1410	14,10	2,80			8
17.09.1985 15:00	65	1240	14,00	2,50	Symptom	Besserung	9
18.09.1985 07:00	70	1040	18,00	2,30			9
18.09.1985 15:00	75	970	17,50	2,10			10
19.09.1985 07:00	80	680	16,80	2,20			10
19.09.1985 15:00	95	850	17,50	2,10			11
20.09.1985 07:00	100	470	14,00	2,10			11
					Alter	53	
					Geschlecht	W	
					Pilzanamnese	Menge: 8-9 Knollenblätterpilze: botanisch identifiziert.	
					Sonstiges	Identische Mahlzeit wie W.J. (Verstorben).	

3.5.2 H.R1. (Überlebender mit richtig negativem Prognosemerkmal für Versterben)

Datum	Quick	GPT	Bilirubin	Kreatinin	Merkmal	Merkmalwert	Tag nach Mahlzeit
[TT.MM.JJJJ hh:mm]	[%]	[U/l]	[mg/dl]	[mg/dl]			[24 Stunden]
18.08.2002 18:00					Name	H.R1.	
19.08.2002 01:30					Renner	02/1034	
19.08.2002 22:00	82	225	1,60	1,80	Mahlzeit		
20.08.2002 08:00	50	1629		1,90	Sympt-erst	Durchfall; Erbrechen	1
20.08.2002 11:38	50	2382	2,70	1,90	Aufnahme	KH Schondorf	2
20.08.2002 15:10					Verlegung	Toxikologie MRI	2
20.08.2002 16:15	34	3795	3,00	2,20	Substitution	nein	2
21.08.2002 02:00	27				Substitution	nein	3
21.08.2002 05:00	25	4227	4,10	3,10	Substitution	nein	3
21.08.2002 12:30	28	3982	5,00	3,30			3
21.08.2002 18:00	34	3917	5,10	3,40			3
22.08.2002 05:00	40	3337	5,30	3,20			4
22.08.2002 08:15	45		5,80	3,30			4
					Alter	72	
					Geschlecht	M	
					Pilzanamnese	Menge: 3 Pilze	

3.6 Entscheidungsverfahren für Lebertransplantation

Die Ergebnisse der Bestimmung und Bewertung eines Prognosemerkmals für fatalen Verlauf (siehe Kapitel 3.2, Seite 27) und für Überleben (siehe Kapitel 3.3, Seite 65) unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse ihrer zeitlichen Gültigkeit (siehe Kapitel 3.4, Seite 72) werden im aktuellen Kapitel in einem Entscheidungsverfahren zusammengefaßt und in dem Gesamtkollektiv geprüft.

Für die Entwicklung des Entscheidungsverfahrens für Lebertransplantation wurden folgende Optimierungskriterien in der angegebenen Priorität eingesetzt:

1. Kriterium: Alle fatalen Verläufe vor dem Tod erkennen.

Priorität: +++

Optimierungsmethode: falsch negative Unterscheidungen des Prognosemerkmals für fatalen Verlauf (β -Fehler, Versterben ohne ein Merkmalsvorkommen) minimieren.

2. Kriterium: Keinen Überlebenden als fatalen Verlauf entscheiden.

Priorität: ++

Optimierungsmethode: falsch positive Unterscheidungen des Prognosemerkmals für fatalen Verlauf (α -Fehler, Überleben mit Merkmalsvorkommen) minimieren.

3. Kriterium: Keinen fatalen Verlauf als Überlebenden entscheiden.

Priorität: +

Optimierungsmethode: falsch positive Unterscheidungen des Prognosemerkmals für Überleben (α -Fehler, Versterben mit Merkmalsvorkommen) minimieren.

Das Optimierungskriterium mit der höchsten Priorität (alle fatalen Verläufe vor dem Tod erkennen) wird erfüllt, ab einem Quickgrenzwert von kleiner 21 % kombiniert mit einem Kreatiningrenzwert von größer 1,2 mg/dl. Bei diesem Merkmal werden 2 % der Überlebenden ($n = 2$) fälschlicherweise als fataler Verlauf entschieden.

Das Optimierungskriterium mit der zweithöchsten Priorität (Keinen Überlebenden als fatalen Verlauf entscheiden) wird damit nicht erfüllt. Bei einer Erhöhung des Quickgrenzwertes auf kleiner 26 % wird ein dritter Überlebender als fataler Verlauf entschieden, d.h. zwischen Quick 21 % und 25 % ist die Fehlerrate konstant bei 2 %.

Das Optimierungskriterium mit der niedrigsten Priorität (Keinen fatalen Verlauf als Überlebenden entscheiden) wird ab einem Quickgrenzwert von größer gleich 25 % kombiniert mit einem Kreatininingrenzwert von kleiner gleich 1,2 mg/dl erfüllt.

Ein Quick in Höhe von 25 % kombiniert mit einem Kreatinin in Höhe von 1,2 mg/dl kann damit für beide Prognosemerkmale des Entscheidungsverfahrens als Grenzwert eingesetzt werden.

In Abb. 40 wird das Entscheidungsverfahren für Lebertransplantation für diese beiden Grenzwerte graphisch dargestellt.

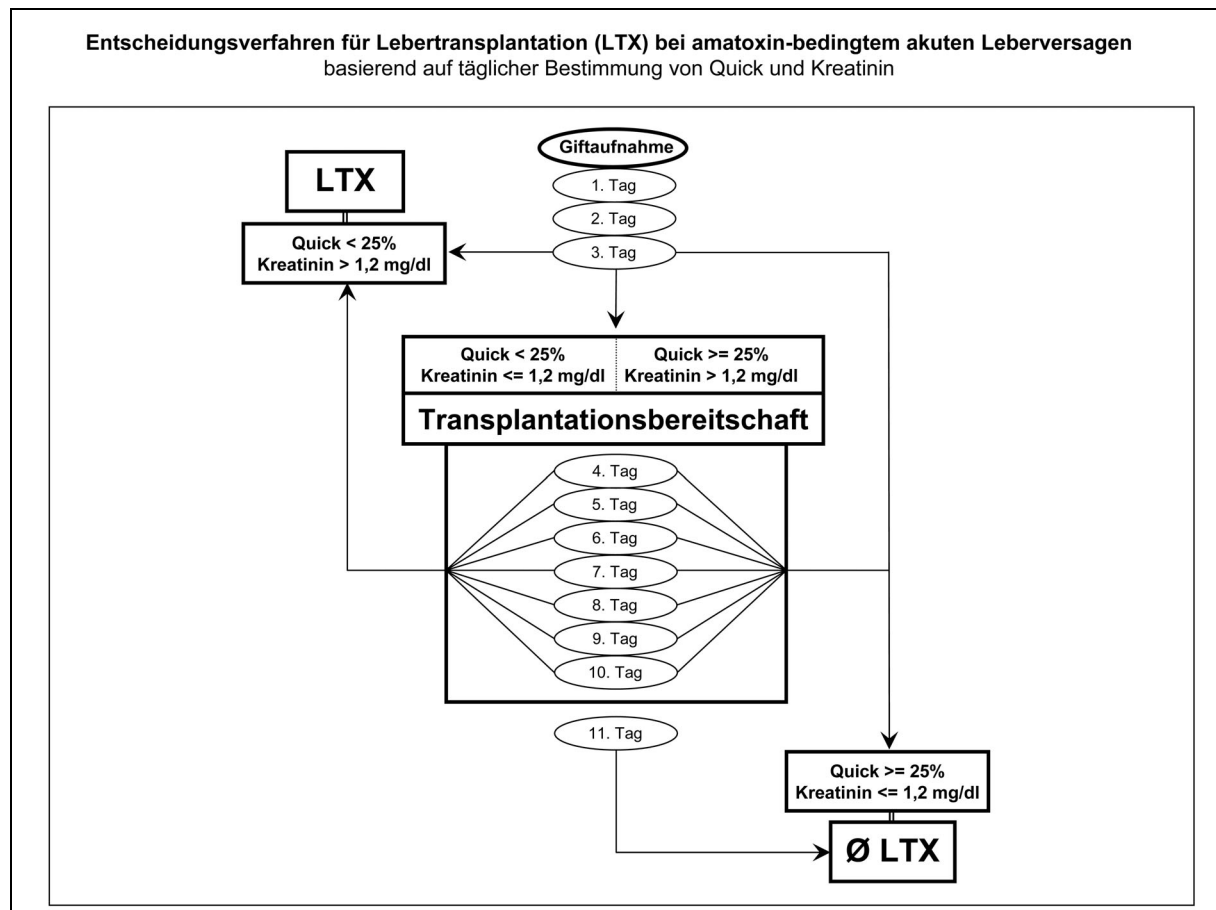


Abb. 40 Entscheidungsverfahren für Lebertransplantation

Unter der Voraussetzung einer anamnestisch und klinisch gesicherten Diagnose ist eine Lebertransplantation bei der Amatoxinvergiftung indiziert, wenn ab dem 3. Tag nach Giftaufnahme der Quick auf Werte kleiner 25 % fällt und das Kreatinin gleichzeitig auf Werte größer 1,2 mg/dl ansteigt. Die Notwendigkeit einer Lebertransplanta-

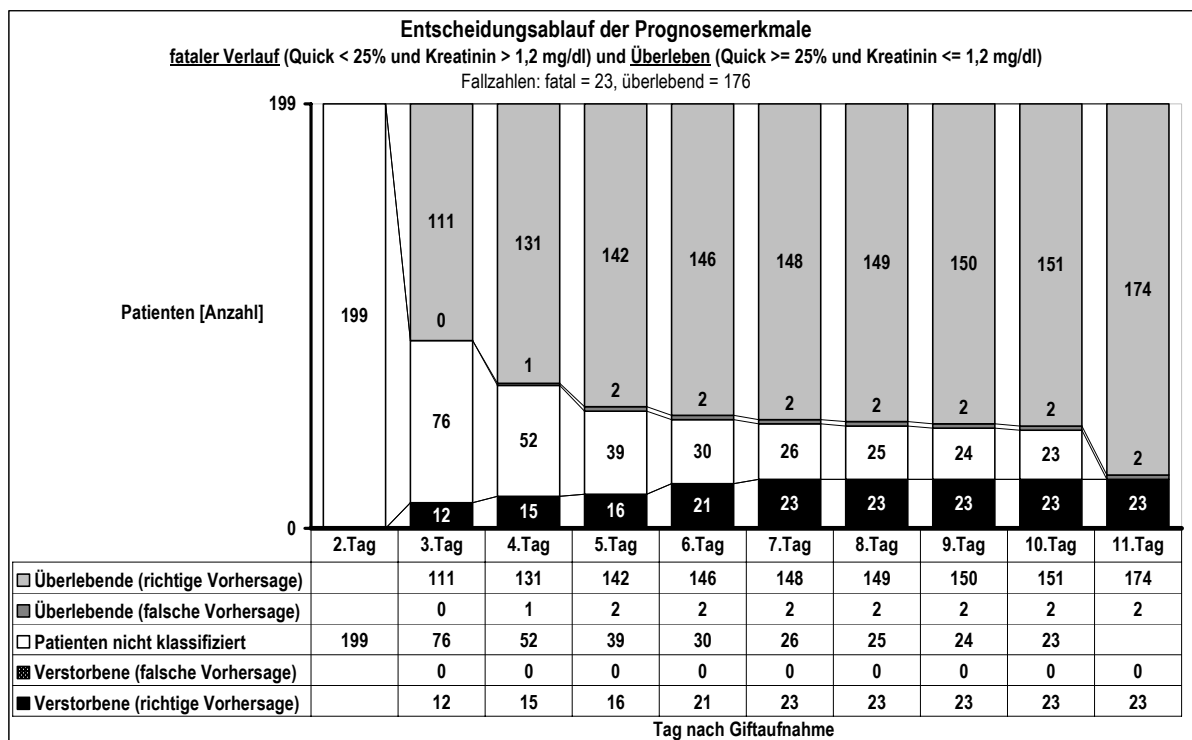
tion kann ausgeschlossen werden, wenn ab dem 3. Tag nach Giftaufnahme der Quick größer gleich 25 % und gleichzeitig das Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl beträgt. Alle anderen Konstellationen erfordern eine kontinuierliche (tägliche) Bestimmung des Quick und des Kreatinin bis eine Entscheidung für oder gegen Lebertransplantation möglich ist. Wenn bis zum 11. Tag keine Entscheidung getroffen werden konnte, ist ein fataler Verlauf auch ohne Auftreten der festgelegten Bedingung auszuschließen.

Das Indikationskriterium für Lebertransplantation hat eine Sensitivität von 100 % (23 von 23 fatalen Verläufen), eine Spezifität von 98 % (2 von 105 schweren Verläufen), einen positiven Vorhersagewert von 92 % (2 von 25 Merkmalsträgern überleben), einen negativen Vorhersagewert von 100 % (kein fataler Verlauf bei 103 Verläufen ohne Merkmal) und eine Vorhersagegenauigkeit von 98 % (126 richtige Entscheidungen bei 128 Verläufen). Die Überlebensrate des Transplantationskriteriums beträgt 8 %.

Das Kriterium für den Ausschluß einer Lebertransplantation hat eine Sensitivität von 84 % (bei 17 von 105 Überlebenden mit einem schweren Verlauf ist das Merkmal nicht aufgetreten), eine Spezifität von 100 % (bei keinem der 23 Patienten mit einem fatalen Verlauf ist das Merkmal aufgetreten), einen positiven Vorhersagewert von 100 % (keiner der 88 Patienten, bei denen das Merkmal aufgetreten ist zeigte einen fatalen Verlauf), einen negativen Vorhersagewert von 58 % (17 der 40 Patienten, bei denen das Merkmal nicht aufgetreten ist, überlebten) und eine Vorhersagegenauigkeit von 87 % (111 richtige Entscheidungen bei 128 Verläufen). Die Sterberate beträgt 0 %.

Anwendung des Entscheidungsverfahrens auf das Gesamtkollektiv:

Eine Anwendung des Entscheidungsverfahrens auf das Gesamtkollektiv aller 23 fatalen Verläufe und aller 176 Überlebenden (leichter Verlauf n = 56, mittelschwerer Verlauf n = 15, schwerer Verlauf n = 105) ist in Abb. 41 in Form eines Entscheidungsablaufdiagrammes dargestellt.



*Abb. 41 Entscheidungsablauf der Prognosemerkmale
fataler Verlauf und Überleben*

Um die Darstellung des Entscheidungsablaufes in Fallzahlen pro Tag besser im Überblick bewerten zu können, sind in Tab. 37 die jeweiligen Fallzahlen pro Tag als Prozentanteile wiedergegeben.

	Überlebende				Patienten nicht klassifiziert		Verstorbene			
	richtige Vorhersage		falsche Vorhersage				falsche Vorhersage		richtige Vorhersage	
	n	% Überlebende	n	% Überlebende	n	% von allen	n	% Verstorbene	n	% Verstorbene
2.Tag					199	100%				
3.Tag	111	63%	0	0%	76	38%	0	0%	12	52%
4.Tag	131	74%	1	1%	52	26%	0	0%	15	65%
5.Tag	142	81%	2	1%	39	20%	0	0%	16	70%
6.Tag	146	83%	2	1%	30	15%	0	0%	21	91%
7.Tag	148	84%	2	1%	26	13%	0	0%	23	100%
8.Tag	149	85%	2	1%	25	13%	0	0%	23	100%
9.Tag	150	85%	2	1%	24	12%	0	0%	23	100%
10.Tag	151	86%	2	1%	23	12%	0	0%	23	100%
11.Tag	174	99%	2	1%	0	0%	0	0%	23	100%

*Tab. 37 Anteile pro Tag der nicht klassifizierten und der klassifizierten
Patienten pro Fallausgang (Verstorben oder Überlebend) und
Vorhersage (richtig oder falsch)*

Die Anwendung des Entscheidungsverfahrens auf das Gesamtkollektiv ermöglicht am 3. Tag (49 - 72 Stunden) nach Giftaufnahme bei 62 % der Patienten eine Entscheidung. Bei 63 % der Überlebenden tritt das Prognosemerkmal für Überleben auf und ermöglicht eine Entscheidung gegen eine Lebertransplantation. Die 52 % der fatalen Verläufe mit einem positiven Prognosemerkmal für Versterben begründen eine sofortige Entscheidung für eine Lebertransplantation mit Bezug eines Spenderorgans. Bei 38 % der Patienten tritt keines der beiden Prognosemerkmal auf, bedingt entweder durch eine Kreatininerhöhung über 1,2 mg/dl oder einen Quickabfall unter 25 %. Die Beobachtung des weiteren Verlaufes in Transplantationsbereitschaft ist erforderlich, um im Falle einer Verschlechterung mit Auftreten eines positiven Prognosemerkmals für fatalen Verlauf sofort eine Transplantation einleiten zu können.

Bei allen fatalen Verläufen, bei denen am 3. Tag keine Entscheidung möglich war, (n = 11) zeigt sich bis zum 7. Tag ein positives Merkmal für Versterben. Der Aufenthalt in einer Transplantationsbereitschaft sichert dabei eine sofortige Einleitung und Durchführung einer Lebertransplantation ohne Zeitverzögerung.

Bei allen Überlebenden ohne Entscheidung am 3. Tag (n = 65) zeigen bis zum 7. Tag 39 Patienten ein positives Merkmal. 37 davon werden über das Prognosemerkmal für Überleben richtig erkannt und aus der Transplantationsbereitschaft entlassen. Bei 2 Patienten tritt fälschlicherweise ein positives Merkmal für Versterben auf und es erfolgt fälschlicherweise eine sofortige Transplantation.

Von den Überlebenden ohne Entscheidung ab dem 8. Tag (n = 26) zeigen 3 bis zum 10. Tag ein positives Merkmal für Überleben und werden aus der Transplantationsbereitschaft entlassen. Alle Überlebende ohne Entscheidung bis zum 11. Tag (n = 23) werden am 11. Tag, auch bei negativem Prognosemerkmal für Überleben, als Überlebende bewertet und aus der Transplantationsbereitschaft entlassen. Diese Entscheidung ist dadurch begründet, daß bei Anwendung des Entscheidungsverfahrens alle fatalen Verläufe bereits bis zum 7. Tag richtig entschieden werden konnten und daß es sich bei den Überlebenden ohne Entscheidung bis zum 11. Tag um solche Patienten handelt, die bei bereits wieder normalisiertem Quick-Wert eine weiter anhaltende Kreatininerhöhung hatten und daher von einer Lebertransplantation ausgeschlossen werden können.

4 Diskussion

Seit ihrer Erstbeschreibung im Jahr 1985 [99, Seite 69] ist die Lebertransplantation in der Therapie der Amatoxinvergiftung zunehmend etabliert. Das Problem der Anwendung dieser Therapieoption stellt sich wie folgt: Wird eine Amatoxinvergiftung überlebt, erholt sich die Leber meist vollständig und der Patient hat in der Regel keine Einschränkung seiner Lebensqualität. Bei Patienten mit fatalem Ausgang ist der Krankheitsverlauf fulminant und erfordert eine rasche Entscheidung zur Transplantation innerhalb von Tagen. Die Zeitspanne zwischen der Entscheidung zur Transplantation und dem Eintreffen eines geeigneten Spenderorgans verkürzt die Entscheidungsphase zusätzlich. Neben dem Risiko der chirurgischen Operation selbst, können Komplikationen nach der Transplantation auftreten und die lebenslang notwendige Immunsuppression schränkt die Lebensqualität der Patienten ein.

Die Entwicklung von Kriterien für die Indikation einer Lebertransplantation erfordert daher ein Prognosemerkmal für fatalen Ausgang, das folgende Anforderungen optimal umsetzt:

1. hohe Spezifität, um möglichst keinen Überlebenden zu transplantieren [6, Seite 192; 83, Seite 172]
2. hohe Sensitivität, um möglichst alle fatalen Verläufe zu erkennen [6, Seite 192; 98, Seite 661; 83, Seite 172]
3. rechtzeitiges Vorkommen des Prognosemerkmals, um ausreichend Zeit für die Transplantation zur Verfügung zu haben, einschließlich der Wartezeit bis zum Eintreffen eines geeigneten Spenderorgans.

4.1 Indikationsstellung der Lebertransplantation über Laborparameter

Auf der Suche nach einem geeigneten Kriterium zur Durchführung einer Lebertransplantation wurden die Laborparameter GPT, Bilirubin, Kreatinin und Quick auf die Qualität ihrer Prognose eines fatalen Verlaufes untersucht.

4.1.1 Transaminasen als Prognosemerkmal für fatalen Verlauf

Die Transaminasen eignen sich nicht für die Prognose eines fatalen Verlaufes. Bei einem Grenzwert des GPT von größer 4500 U/l beträgt die Spezifität zwar 93 %,

doch die Sensitivität von 17 % und die Überlebensrate von 64 % zeigen eine schlechte Trennung. Auch bei einer Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes verbessert sich die Unterscheidungsrate des GPT nur sehr gering. Am Tag mit der höchsten Differenz der Mittelwerte, am 4. Tag nach Giftaufnahme, zeigen beide Fallausgänge bei einer Differenz der Mittelwerte von 723 U/l mit einer Streuung von jeweils ca. 1400 U/l nur eine sehr geringe Trennung.

In einer 1982 durchgeführten Untersuchung von 205 Knollenblätterpilzvergiftungen mit 46 fatalen Verläufen von Floersheim et al. war das Maximum des GPT in 182 Verläufen bekannt [35, Seite 1167]. Eine Bewertung des GPT-Maximum hinsichtlich der Prognose eines fatalen Verlaufes ergab eine Letalität von 28 %, bei einem GPT-Maximum von 1096 - 2980 IE/l, eine Letalität von 55 %, bei einem GPT-Maximum von 2980 - 8103 IE/l und eine Letalität von 50 %, bei einem GPT-Maximum von 8103 - 10000 IE/l. Diese geringe Unterscheidungsmöglichkeit des GPT bezüglich eines fatalen Ausganges wird von vorliegender Studie bestätigt.

4.1.2 Bilirubin als Prognosemerkmal für fatalen Verlauf

Das Bilirubin kann nur sehr eingeschränkt für die Prognose eines fatalen Verlaufes eingesetzt werden. Bei einem Grenzwert von größer 19 mg/dl beträgt die Spezifität zwar 100 % und die Überlebensrate 0 %, doch die Sensitivität von 38 % zeigt eine sehr geringe Empfindlichkeit. Auch die zeitliche Ebene der Unterscheidung schränkt das Bilirubin für einen praktischen Einsatz stark ein. Bei einem Grenzwert von 19 mg/dl beginnt die Unterscheidung erst am 6. Tag nach Giftaufnahme. 7 von 23 Patienten versterben jedoch bereits vor dem 6. Tag.

In einer 1982 durchgeführten Untersuchung von 205 Knollenblätterpilzvergiftungen mit 46 fatalen Verläufen von Floersheim et al. war das Bilirubin-Maximum in 139 Verläufen bekannt [35, Seite 1167]. Eine Bewertung des Bilirubinmaximums hinsichtlich der Prognose eines fatalen Verlaufes wurde nicht durchgeführt.

Klein et al. berichten 1989 über 2 Knollenblätterpilzvergiftungen und schlagen unter anderem als Kriterium einer Indikation zur Lebertransplantation einen Bilirubinwert von größer 25 mg/dl vor [48, Seite 192].

Pinson et al. berichten 1990 über 5 Knollenblätterpilzvergiftungen und schlagen unter anderem vor, daß eine Lebertransplantation erfolgen sollte ohne eine ausgeprägte Gelbsucht abzuwarten [76, Seite 498]. Eine quantitative Angabe über das Ausmaß der Gelbsucht wird nicht gegeben.

Galler et al. berichten 1992 über 1 Knollenblätterpilzvergiftung und schlagen unter anderem als Kriterium für eine Lebertransplantation eine Bilirubinerhöhung über 25 mg/dl vor [39, Seite 232]. In der Begründung wird auch auf [48] verwiesen.

Scheurlen et al. berichten 1994 über 4 Knollenblätterpilzvergiftungen und schlagen unter anderem vor, daß eine Lebertransplantation erfolgen sollte bevor eine deutliche Erhöhung des Bilirubins eingetreten ist [88, Seite 403]. Eine quantitative Angabe über das Ausmaß der Bilirubinerhöhung wird nicht gegeben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie (Spezifität von 100 % ab einem Bilirubin von 19 mg/dl oder größer) bestätigen die Vorschläge, das Bilirubin als Kriterium für eine Lebertransplantation einzusetzen.

Im Vergleich mit dem Prognosemerkmal "Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl" zeigt das Prognosemerkmal "Bilirubin < 19 mg/dl" jedoch eine um 62 % niedrigere Sensitivität (38 %) wie auch einen um 3 Tage späteren Beginn der Unterscheidungsmöglichkeit im Krankheitsverlauf (ab dem 6. Tag).

4.1.3 Kreatinin als Prognosemerkmal für fatalen Verlauf

Das Kreatinin zeigt als Prognosemerkmal für einen fatalen Verlauf eine relativ gute Unterscheidung.

Bei einem Grenzwert von größer 1,2 mg/dl werden alle 23 fatalen Verläufe richtig erkannt (Sensitivität 100 %) mit einer Spezifität von 77 % (23 von 102 Überlebende mit einem schweren Verlauf) und einer Überlebensrate von 50 %. Die zeitliche Ebene der Unterscheidung beginnt bereits am 3. Tag und bleibt über den gesamten Krankheitsverlauf bestehen.

Ein großer Anteil des enteral resorbierten Amatoxins wird über die Niere ausgeschieden. Costantino et al. [25] hatten gezeigt, daß in der Niere das Amatoxin glomerulär filtriert und nicht tubulär rückresorbiert wird. Faulstich und Fauser berichten 1980 [32, Seite 119] bei experimentell durchgeführten Amatoxinvergiftungen bei

Hunden, daß bei zwei der Tod durch Nierenversagen verursacht war. Die Transaminasen und die Gerinnung hatten sich dabei wieder weitgehend normalisiert. Die Nieren der verstorbenen Hunde zeigten Nekrosen im Bereich der proximalen Tubuli. Faulstich und Fauser berichten, daß ein Kreatininanstieg bei allen Fällen auf einen tödlichen Verlauf hinwies und kommen zu dem Schluß, daß dem Kreatinin eine prognostische Bedeutung zukommt.

Czygan berichtet, daß in 75 % der Sektionen bei Amatoxinvergiftungen eine toxische Tubulopathie gefunden wurde, die auf ein Nierenversagen hinweist [32, Seite 121].

Rumack berichtet 1980 [85, Seite 125], daß in der späten Phase der Amatoxinvergiftung ein Nierenversagen auftreten kann, wobei dieses selten ohne massive Leberbeteiligung auftritt.

Pinson et al. berichten 1990 [76, Seite 498] von einer Amatoxinvergiftung, in deren Verlauf es ab dem 4. Tag zu einem Kreatininanstieg kam mit einem Maximum am 13. Tag von 4,4 mg/dl. Das Nierenversagen bildete sich zurück und der Patient überlebte.

In einer 1982 durchgeführten Untersuchung von 205 Knollenblätterpilzvergiftungen mit 46 fatalen Verläufen von Floersheim et al. war das Kreatinin-Maximum des Gesamtverlaufes bei 77 Patienten bekannt [35, Seite 1170]. Eine Bewertung des Kreatinin-Maximums hinsichtlich der Prognose eines fatalen Verlaufes ergab die in Tab. 38 dargestellte Verteilung.

Grenzwertbereich [mg/dl]	gesamt [n]	fatal [n]	überlebend [n]	Letalität [%]
0 - 1	21	8	13	38
1 - 2	30	3	27	10
2 - 3	12	5	7	42
3 - 4	4	4	0	100
4 - 5	1	1	0	100
5 - 6	2	1	1	50
6 - 7	2	0	2	0
7 - 8	3	3	0	100
8 - 9	0	0	0	
9 - 10	2	1	1	50
Summe	77	26	51	
Fehlende Werte	128	20	108	

Tab. 38 Häufigkeiten und Letalität von Kreatinin-Maximum des Gesamtverlaufs in Kreatininbereichen [35, Seite 1170, Abb. 5.]

In der Studie von Floersheim et al. findet sich in 8 von 26 Verstorbenen, ein Kreatinin-Maximum im Gesamtverlauf von kleiner gleich 1,0 mg/dl. In vorliegender Studie zeigen dagegen alle 23 Verstorbenen ein Kreatinin-Maximum im Gesamtverlauf von größer 1,2 mg/dl. Der Anteil der Überlebenden mit einem Kreatininanstieg über 2,0 mg/dl beträgt bei Floersheim et al. 11 von 51, in vorliegender Studie 11 von 102. Der geringere Anteil an Kreatininerhöhungen in vorliegender Studie, könnte dadurch bedingt sein, daß das Kreatinin-Maximum erst ab dem 3. Tag berücksichtigt wurde, um die dehydratationsbedingten Kreatininerhöhungen im Rahmen der gastrointestinalen Phase auszuschließen. Eine mögliche Ursache der geringen Unterscheidung des Kreatinin in der Studie von Floersheim et al. könnte über den hohen Anteil an fehlenden Werten bedingt sein: bei 20 von 46 Verstorbenen und bei 108 von 159 Überlebenden war kein Kreatinin-Maximum im Gesamtverlauf bekannt (in vorliegender Studie hatten 0 von 23 Verstorbenen und 2 von 105 Überlebenden keinen Kreatininwert). Floersheim et al. bewerten ihre Befunde dahingehend, daß nephrotoxischen Effekten der Pilztoxine keine prognostische Bedeutung zuzukommen scheint [35, Seite 1170]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen dagegen auf eine relativ gute Unterscheidungsmöglichkeit der fatalen Verläufe hin.

Der Laborparameter Kreatinin wird von den lebertoxischen Wirkungen des Amatoxins unmittelbar nicht verändert. Auch die intensivmedizinischen Maßnahmen, die

im Rahmen der Vergiftung notwendig sind, verändern den Kreatininspiegel in der Regel nicht.

Die Anwendung des Kreatinin als Prognosemerkmal bei der Amatoxinvergiftung setzt jedoch voraus, daß eine dehydratationsbedingte Kreatininerhöhung wie auch eine vorbestehende Kreatininerhöhung sicher ausgeschlossen werden kann:

- Eine Kreatininerhöhung bei normaler Nierenfunktion findet sich bei allen Patienten, die über eine erhöhte Muskelmasse verfügen und damit einen erhöhten Kreatininabbau aufweisen.
- Kreatininerhöhungen im Rahmen einer vorbestehenden Nierenerkrankung.

4.1.4 Quick als Prognosemerkmal für fatalen Verlauf

Der Quick vermag am Besten von allen vier untersuchten Laborparametern einen fatalen Verlauf vorauszusagen. Bei einem Grenzwert von kleiner 21 % werden alle fatalen Verläufe richtig erkannt (Sensitivität 100 %) mit einer Spezifität von 86 % (15 von 104 Überlebenden mit einem schweren Verlauf) und einer Überlebensrate von 39 %. Die zeitliche Ebene der Unterscheidung beginnt am 2. Tag und bleibt über den gesamten Krankheitsverlauf bestehen.

In einer 1982 durchgeführten Untersuchung von 205 Knollenblätterpilzvergiftungen mit 46 fatalen Verläufen von Floersheim et al. war das Quick-Minimum des Gesamtverlaufes bei 165 Patienten bekannt [35, Seite 1169]. Eine Bewertung des Quick-Minimum hinsichtlich der Prognose eines fatalen Verlaufes ergab die in Tab. 39 dargestellte Verteilung.

Grenzwertbereich [%]	gesamt [n]	fatal [n]	überlebend [n]	Letalität [%]
0 - 10	44	37	7	84
10 - 20	23	4	19	17
20 - 30	15	2	13	13
30 - 40	19	1	18	5
40 - 50	13	0	13	0
50 - 60	10	0	10	0
60 - 70	12	0	12	0
70 - 80	15	0	15	0
80 - 90	12	0	12	0
90 - 100	2	0	2	0
Summe	165	44	121	
Fehlende Werte	40	2	38	

Tab. 39 Häufigkeiten und Letalität von Quick-Minimum des Gesamtverlauf in Quickbereichen [35, Seite 1169, Abb. 2.]

Eine Beschreibung der Ergebnisse des Quick von Floersheim et al. [35, Seite 1169, Abb. 2.] über die Maßzahlen Sensitivität und Spezifität ergibt:

Grenzwert [%]	Sensitivität		Spezifität	
	Floersheim et al.	vorliegende Studie	Floersheim et al.	vorliegende Studie
< 10	84	22	94	98
< 20	93	96	79	88
< 30	98	100	68	73

Diese Unterscheidungskennwerte bei Floersheim et al. sind bis auf eine um 62 % höhere Sensitivität für den Grenzwert "Quick kleiner 10 %" in etwa übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Die Prognose eines fatalen Verlaufes über das Ausmaß der Gerinnungsstörung erfordert eine Berücksichtigung der - therapeutisch notwendigen - Substitution mit Gerinnungsfaktoren zur Verhinderung von Blutungen, um die Rate an falsch negativen Unterscheidungen zu minimieren. Die Auswirkungen dieser möglichen Quelle von Fehlentscheidungen werden durch den Einsatz von zwei Parametern (Quick und Kreatinin), die jeweils unterschiedliche Organsysteme erfassen (Leber und Niere) und damit weitgehend unabhängig voneinander sind, aufgefangen. Alle 23 fatalen Verläufe wurden trotz Substitution über den Prognoseparameter für fatalen Verlauf "Quick kleiner 25 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl" richtig erkannt, da durch die Substitution der Quick nicht kontinuierlich über 25 % angehoben wurde.

Die Auswirkungen einer Substitution mit Gerinnungsfaktoren auf die Rate der falsch positiven Entscheidungen bei der Prognose des Überlebens werden ebenfalls über den Einsatz von zwei Parametern aufgefangen. Keiner der 23 Verstorbenen zeigte ab dem 3. Tag einen Anstieg des Quick auf 25 % oder darüber und gleichzeitig ein Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl.

4.1.4.1 Vergleich von ROC-Kurven des maximalen Absinkens der Gerinnung

Jaeger et al. stellen 1993 in einem Kollektiv von 53 Patienten mit einer Knollenblät-terpilzvergiftung das jeweils maximale Absinken der Gerinnung im gesamten Krank-heitsverlauf dar [46, Seite 67]. 8 der 53 Patienten zeigten einen fatalen Ausgang, 45 überlebten die Vergiftung.

Eine Auswertung dieser Patienten hinsichtlich ihrer Unterscheidungskennwerte für einen fatalen Verlauf über den Gerinnungsparameter 'Prothrombin-level' ist in Tab. 40 dargestellt.

Fallzahlen: fataler Verlauf: Gesamt n = 8, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 8; nichtfataler Verlauf (Schweregrad 'schwer'): Gesamt n = 45, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 53, keine Angabe n = 0, Berechnung n = 53.
 Abkürzungen: 'a' = n für fatal und kleiner Grenzwert; 'b' = n für fatal und größer gleich Grenzwert; 'c' = n für schwer und kleiner Grenzwert; 'd' = n für schwer und größer gleich Grenzwert; 'a+c' = n für Gesamtkollektiv kleiner Grenzwert; 'b+d' = n für Gesamtkollektiv größer gleich Grenzwert; 'PPV' = positiver prädiktiver Wert; 'NPV' = negativer prädiktiver Wert; 'AC' = accuracy; 'alpha+beta' = Summe von alpha-Fehler (1-Spezifität); 'ÜberfRate' = Überlebensrate

Grenzwert [%]	a	b	c	d	a+c	b+d	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AC	1-Spez	alpha+beta	ÜberfRate
10	3	5	2	35	5	40	0,38	0,95	0,60	0,88	0,84	0,05	0,68	0,40
11	5	3	3	34	8	37	0,63	0,92	0,63	0,92	0,87	0,08	0,46	0,38
13	7	1	4	33	11	34	0,88	0,89	0,64	0,97	0,89	0,11	0,23	0,36
15	7	1	5	32	12	33	0,88	0,86	0,58	0,97	0,87	0,14	0,26	0,42
16	7	1	7	30	14	31	0,88	0,81	0,50	0,97	0,82	0,19	0,31	0,50
18	8	0	7	30	15	30	1,00	0,81	0,53	1,00	0,84	0,19	0,19	0,47
19	8	0	8	29	16	29	1,00	0,78	0,50	1,00	0,82	0,22	0,22	0,50
24	8	0	9	28	17	28	1,00	0,76	0,47	1,00	0,80	0,24	0,24	0,53
25	8	0	10	27	18	27	1,00	0,73	0,44	1,00	0,78	0,27	0,27	0,56
31	8	0	14	23	22	23	1,00	0,62	0,36	1,00	0,69	0,38	0,38	0,64
36	8	0	15	22	23	22	1,00	0,59	0,35	1,00	0,67	0,41	0,41	0,65
37	8	0	17	20	25	20	1,00	0,54	0,32	1,00	0,62	0,46	0,46	0,68
41	8	0	18	19	26	19	1,00	0,51	0,31	1,00	0,60	0,49	0,49	0,69

Tab. 40 Unterscheidungskennwerte des fatalen Fallausgangs von Prothrombin level bei Grenzwerten von 10 - 41 % nach [46, Seite 67]

Die Darstellung der Unterscheidungskennwerte für die Gerinnung, bestimmt über den pathologischsten Wert im Gesamtverlauf, erfolgt in Abb. 42 in einem ROC-Diagramm.

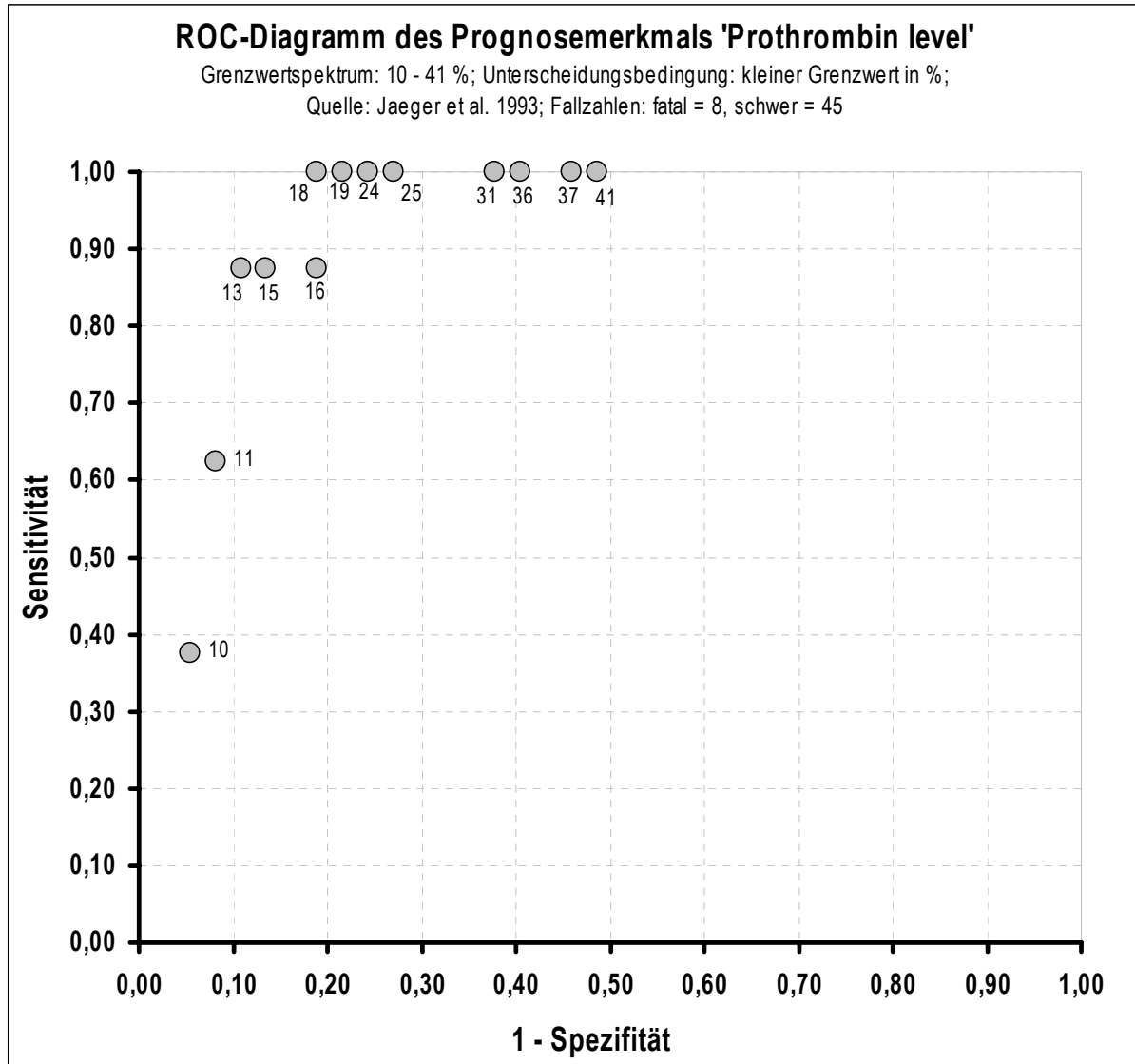


Abb. 42 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Prothrombin-level für fatalen Verlauf nach [46, Seite 67]

Ein Vergleich der ROC-Kurve des Gerinnungsparameters zwischen dem Patientenkollektiv von Jaeger et al. [46, Seite 67] und der vorliegenden Untersuchung (siehe Abb. 18, Seite 46) zeigt bezüglich der Sensitivität eine weitgehende Übereinstimmung: Eine Sensitivität von 100 % wird im Kollektiv von Jaeger et al. [46, Seite 67] ab einem Grenzwert von 18 % erreicht, im vorliegenden Kollektiv ab einem Grenzwert von 21 %. Bei einer Verminderung des Grenzwertes auf 11 % fällt die Sensitivi-

tät im Kollektiv von Jaeger et al. [46, Seite 67] auf 63 % im vorliegenden Kollektiv auf 61 %.

Die Spezifitätswerte im Kollektiv von Jaeger et al. [46, Seite 67] sind gegenüber dem vorliegenden Kollektiv um jeweils ca. 5 - 10 % geringer, d.h. die Fehlerrate bei den Überlebenden ist etwas höher. Bei einem Grenzwert von 18 % beträgt die Spezifität nach Jaeger et al. [46, Seite 67] 81 % in vorliegender Untersuchung 88 % und bei einem Grenzwert von 25 % vermindert sich die Spezifität nach Jaeger et al. [46, Seite 67] auf 73 % in vorliegender Untersuchung auf 83 %.

Da Jaeger et al. [46, Seite 67] keine Angabe über den pathologischsten Kreatininwert ab dem 3. Tag nach Giffaufnahme machen, kann die in vorliegender Untersuchung beobachtete Verminderung der Fehlentscheidungsrate des Gerinnungsparameters durch eine Kombination mit dem Kreatinin nicht überprüft werden. 15 von 104 Patienten mit einem schweren Verlauf zeigen in vorliegender Untersuchung einen Abfall des Quick unter 21 %. Berücksichtigt man bei der Prognose eines fatalen Verlaufes einen Kreatininanstieg auf Werte über 1,2 mg/dl werden 13 dieser 15 Überlebenden richtig erkannt.

4.2 Nicht untersuchte Prognoseparameter für akutes Leberversagen

Da die vorliegende Studie die Krankheitsverläufe retrospektiv auswertet, sind für diejenigen Prognoseparameter, die nicht in der Routine untersucht werden, keine Werte vorhanden.

Der Parameter der **hepatischen Enzephalopathie** wird von O'Grady et al. [63, Seite 442] und Bernuau et al. [11, Seite 49A] für die Prognose eines fatalen Verlaufes des akuten Leberversagens ausgewertet und für die Indikationsstellung einer Lebertransplantation bei Acetaminophenvergiftung vorgeschlagen. Die vorliegende Studie berücksichtigt diesen Parameter nicht, da bedingt durch die retrospektive Auswertung der Grad der Enzephalopathie nach Conn [24] in nur wenigen Verläufen bestimmt und dokumentiert war. Floersheim et al. berichten 1982 über 205 Knollenblätterpilzvergiftungen mit 46 fatalen Verläufen. Bei 52 Patienten wurde die Diagnose Koma gestellt; 11 davon überlebten [35, Seite 1168].

Der Parameter des **pH** wird von O'Grady et al. [63, Seite 442] für die Prognose eines fatalen Verlaufes des akuten Leberversagens ausgewertet und für die Indikationsstellung einer Lebertransplantation bei Acetaminophenvergiftung vorgeschlagen. Die vorliegende Studie berücksichtigt diesen Parameter nicht, da bedingt durch die retrospektive Auswertung in nur wenigen Verläufen der pH-Wert dokumentiert war. In der Literatur findet sich keine Bewertung des pH für die Prognose eines fatalen Verlaufes bei Amatoxinvergiftung.

Der Parameter des **Gerinnungsfaktor V und VIII** wird von Pereira et al. [73, Seite 99] für die Prognose eines fatalen Verlaufes des akuten Leberversagens ausgewertet und für die Indikationsstellung einer Lebertransplantation bei Acetaminophenvergiftung vorgeschlagen. Die vorliegende Studie berücksichtigt diese Parameter nicht, da bedingt durch die retrospektive Auswertung in nur wenigen Verläufen der Gerinnungsfaktor V und VIII dokumentiert war. In der Literatur findet sich keine Bewertung des Gerinnungsfaktor V und VIII für die Prognose eines fatalen Verlaufes bei Amatoxinvergiftung.

Der Parameter "**Fortgesetzte Erhöhung der Prothrombin time am 4. Tag**" wird von Harrison et al. [42] für die Prognose eines fatalen Verlaufes des akuten Leberversagens ausgewertet und für die Indikationsstellung einer Lebertransplantation bei Acetaminophenvergiftung vorgeschlagen. Die vorliegende Studie berücksichtigt diesen Parameter nicht, da das optimale Prognosemerkmal "Quick kleiner 25 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl" mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 98 % die fatalen Verläufe erkennt. In der Literatur findet sich keine Bewertung dieses Parameters für die Prognose eines fatalen Verlaufes bei Amatoxinvergiftung.

Der Parameter **Alter** des Patienten wird von O'Grady et al. [63, Seite 443] und Bernuau et al. [11, Seite 49A] für die Prognose eines fatalen Verlaufes des akuten Leberversagens ausgewertet und für die Indikationsstellung einer Lebertransplantation bei der Ätiologiegruppe "Non-Acetaminophen" (O'Grady et al. [63, Seite 444]) und virale Hepatits (Bernuau et al. [11, Seite 49A]) vorgeschlagen. Die vorliegende Studie berücksichtigt diese Parameter nicht, da das Alter des Patienten eine nur sehr geringe Trennung der fatalen Verläufe aufweist. Floersheim et al. berichten 1982 über 205 Knollenblätterpilzvergiftungen mit 46 fatalen Verläufen. Die Letalität bei Pa-

tienten jünger als 10 Jahre betrug 51,3 % (20 von 39) im Vergleich zu einer Letalität von 16,5 % bei Patienten älter als 10 Jahre (26 von 158) [35, Seite 1168].

Der Parameter **Lebervolumen** (computertomographische Bestimmung) wird von Thiel [93, Seite 2] für die Indikationsstellung einer Lebertransplantation vorgeschlagen. Danach sollte bei einem Lebervolumen von kleiner 700 cc eine Transplantation erfolgen, bei einem Lebervolumen von 700 - 900 cc ist eine Transplantation höchstwahrscheinlich notwendig und bei einem Lebervolumen größer 900 cc kann der weitere Verlauf abgewartet werden, mit Wiederholung der Lebervolumenbestimmung. Als weiterer Prognoseparameter wird von Thiel [93, Seite 2] eine **Leberbiopsie** vorgeschlagen. Bei einer Nekroserate von 50 % oder mehr sollte eine Transplantation erfolgen andernfalls kann der weitere Verlauf abgewartet werden. Die vorliegende Studie berücksichtigt diese Parameter nicht, da bei keinem Patienten dieser Parameter bestimmt wurde. In der Literatur findet sich keine Bewertung dieses Parameters für die Prognose eines fatalen Verlaufes bei Amatoxinvergiftung. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß beim Vorliegen einer Gerinnungsstörung die Leberbiopsie mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden ist und damit durch eine Leberbiopsie der Verlauf einer Amatoxinvergiftung eventuell sogar negativ beeinflusst werden kann.

4.3 Überprüfung des Entscheidungsmodells für Lebertransplantation bei der Amatoxinvergiftung mit Kasuistiken, die in der Literatur veröffentlicht sind

Das Entscheidungsmodell für Lebertransplantation (Prognosemerkmal für fatalen Verlauf: Quick kleiner 25 % und gleichzeitig Kreatinin größer 1,2 mg/dl ab dem 3. Tag nach Giftaufnahme; Prognosemerkmal für nicht-fatalen Verlauf: Quick größer gleich 25 % und gleichzeitig Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl ab dem 3. Tag nach Giftaufnahme) wird in vorliegendem Kapitel auf veröffentlichte Kasuistiken von fatalen und nicht-fatalen, schweren Verläufen, gemäß Poison Severity Score [74] (d.h. ALT-Maximum > 850 U/L oder Quick-Minimum < 70 %) angewendet und diskutiert. Außerdem werden auch Verläufe überprüft in denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Aus der Literaturquelle wurde 1. die Identifikationsnummer des Patienten in der Veröffentlichung, 2. der Fallausgang, 3. der jeweils pathologisch

Extremwert der Laborparameter ALT, Kreatinin und Quick bzw. Prothrombinzeit, sowie 4. der Zeitpunkt der Bestimmung dieser Laborparameter extrahiert. Es wurden 13 Veröffentlichungen aus dem Zeitraum 1982 - 1998 ausgewertet.

4.3.1 Diskussion von Kasuistiken mit fatalem Verlauf

Nr	Quelle	ID in Quelle	ALT [U/l] Maximum	Kreatinin [mg/dl] Maximum	Quick [%] Minimum
1	1982, Olson [66, Seite 284]	1	7272	1,5 am 4.Tag	13 am 4.Tag
2	1982, Olson [66, Seite 284]	2	2475	1,8 am 4.Tag	37 am 4.Tag
3	1982, Olson [66, Seite 284]	3	3220	5,8 am 5.Tag	22 am 5.Tag
4	1994, Schaible [87, Seite 11]	6	4000	keine Angabe	9

Tab. 41 Laborparameter von in der Literatur veröffentlichten fatalen Verläufen

Olsen et al. [66, Seite 284] beschreiben 1982 3 Patienten mit einem fatalen Verlauf. Bei zwei Patienten (ID: 1 und 3) wird das Prognosemerkmal für fatalen Verlauf am 4. bzw. 5. Tag positiv. Beim dritten Patienten (ID: 2) ermöglicht die berichtete Labor-konstellation des vierten Tages keine Entscheidung. Eine genauere Kenntnis des weiteren zeitlichen Verlaufes wäre notwendig, um eine mögliche falsch negative Entscheidung über das Prognosemerkmal für fatalen Verlauf zu bestätigen oder auszuschließen.

Der von Schaible et al. 1994 [87, Seite 11] berichtete fatale Verlauf (ID: 6) kann auf Grund fehlender Angaben des Laborparameters Kreatinin über das Entscheidungsmodell nicht bewertet.

4.3.2 Diskussion von Kasuistiken mit einem schweren, nichtfatalen Verlauf

Nr	Quelle	ID in Quelle	AST [U/l] Maximum	ALT [U/l] Maximum	Kreatinin [mg/dl] Maximum	Prothrombinzeit [sek] Minimum	Quick [%] Minimum
1	1982, Olson [66, Seite 284]	4		5100	0,5 am 5.Tag		35 am 3.Tag
2	1982, Olson [66, Seite 284]	6		913	1,0 am 3.Tag		85 am 2.Tag
3	1982, Olson [66, Seite 284]	9		2360	1,0 am 3.Tag		78 am 3.Tag
4	1982, Olson [66, Seite 284]	10		5870	0,7 am 4.Tag		49 am 3.Tag
5	1982, Homann [45, Seite 50]			4670	1,7 am 3.Tag 8,6 am 40.Tag		7 am 3.Tag
6	1988, Lopez [55, Seite 769]			5720	keine Angabe	164 am 5.Tag	
7	1990, Piering [75, Seite 571]	1		4000	keine Angabe	100 am 3.Tag	
8	1990, Piering [75, Seite 572]	2		70	keine Angabe	74 am 2.Tag	
9	1990, Pinson [76, Seite 496]		2000		1,0 am 7.Tag 4,4 am 12.Tag	20 am 3.Tag 10 am 7.Tag	
10	1994, Scheurle [88, Seite 400]	L.F.		8000	keine Angabe		22 am 3.Tag
11	1994, Scheurle [88, Seite 400]	T.F.		2200	keine Angabe		20 am 3.Tag
12	1994, Schaible [87, Seite 11]	5		4000	keine Angabe		31 Tag unbekannt
13	1998, Paar [68, Seite 550]	1	9636		1,5 Tag unbekannt		21 Tag unbekannt

Tab. 42 Laborparameter von in der Literatur veröffentlichten schweren Verläufen

Die 4 Fälle von Olsen et al. 1982 [66, Seite 284] (ID: 4, 6, 9 und 10) würden zutreffend über das Prognosemerkmal für Überleben als Überlebende vorhergesagt werden.

Der Verlauf des von Homann et al. 1982 [45, Seite 50] berichteten Falles würde fälschlicherweise am dritten Tag über einen Kreatininwert von 1,7 mg/dl und einen Quickwert von 7 % als fataler Verlauf prognostiziert werden. 2 der 105 Überlebenden mit einem schweren Verlauf in vorliegender Untersuchung werden ebenfalls fälschlicherweise als fataler Verlauf erkannt.

Der Patient von Pinson et al. 1990 [76, Seite 496] zeigt eine Kreatininerhöhung erst nach dem 7. Tag, wobei die Prothrombinzeit sich bereits wieder im Normbereich befindet. Da nach dem Entscheidungsmodell alle Patienten, die bis zum 10. Tag keines

der beiden Prognosemerkmale erfüllen, als Überlebende entschieden werden, würde dieser Patient richtig als Überlebender erkannt werden.

Für die restlichen 7 Patienten mit einem schweren Verlauf wurde kein Kreatininwert berichtet (Lopez et al. 1988 [55], Piering et al. 1990 [75], Scheuerlen 1994 [88] und Schaible 1994 [87]) oder eine zeitliche Zuordnung des Kreatininwertes fehlt (Paar 1998 [68]). Eine Aussage über eine möglicherweise falsche Prognose als fataler Verlauf kann aufgrund fehlender Angaben nicht erfolgen.

4.3.3 Diskussion von Kasuistiken in denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde

Nr	Quelle	ID in Quelle	AST [U/l] Maximum	ALT [U/l] Maximum	Kreatinin [mg/dl] Maximum	Prothrombinzeit [sek] Minimum	Quick [%] Minimum	Tag der LTX
1	1985, Woodle [99, Seite 69]			9844	> 1,2 am 4.Tag	34 am 3.Tag		5. Tag
2	1989, Klein [48, Seite 189]	1		2600	keine Angabe	50 am 2.Tag		5. Tag
3	1989, Klein [48, Seite 189]	2		5600	3,2 am 4.Tag	30 am 4.Tag		8. Tag
4	1990, Pinson [76, Seite 495]		6000		< 1,2 bis 6,5.Tag	65 am 3.Tag		5. - 7. Tag
5	1990, Pinson [76, Seite 495]		2200		< 1,2 bis 6,5.Tag	58 am 3.Tag		
6	1990, Pinson [76, Seite 495]		3000		< 1,2 bis 6,5.Tag	100 am 4.Tag		
7	1990, Pinson [76, Seite 495]		5000		< 1,2 bis 6,5.Tag	100 am 4.Tag		
8	1992, Galler [39, Seite 229]	w		6215	keine Angabe	> 100 am 3.Tag		keine Angabe
9	1994, Bektas [5, Seite 35]			4500	Oligo/Anurie		< 15	keine Angabe
10	1994, Bektas [5, Seite 35]			4500	Oligo/Anurie		< 15	keine Angabe
11	1994, Zachoval [100, Seite 385]			2940	<= 1,2 am 4.Tag		9 am 4.T	4. Tag
12	1994, Schaible [87, Seite 11]	7		4000	keine Angabe		9	keine Angabe
13	1998, Paar [68, Seite 550]	2	3000		1,8 Tag unbekannt		8	keine Angabe
14	1998, Paar [68, Seite 550]	10	900		5 Tag unbekannt		4	keine Angabe

Tab. 43 Laborparameter von in der Literatur veröffentlichten Verläufen von Amatoxinvergiftung, bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde

Die beiden Patienten mit einer Lebertransplantation über die Bektas et al. [5] berichten, zeigen sowohl eine massive Gerinnungsstörung wie auch eine Nierenbeteili-

gung. Das Prognosemerkmal für fatalen Ausgang der vorliegenden Untersuchung würde bei beiden Patienten positiv werden.

Die vier Patienten über die Pinson et al. [76] berichten, sowie der Patient von Zachoval et al. [100] zeigen zum Zeitpunkt der Lebertransplantation ein Kreatinin im Normbereich, d.h. keine Einschränkung der Nierenfunktion. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie könnte mit einer Entscheidung für eine Lebertransplantation noch abgewartet werden, da alle fatalen Verläufe in der Studie eine Erhöhung des Kreatininwertes über 1,2 mg/dl aufwiesen.

Die Beschreibung der übrigen 7 Patienten (Woodle et al. [99], Klein et al. [48], Galler et al. [39], Schaible et al. [87] und Paar et al. [68]) in den Veröffentlichungen können auf Grund von fehlenden Angaben nicht überprüft werden.

4.4 Entscheidungsverfahren für Lebertransplantation bei akutem Leberversagen

Das fulminante Leberversagen ist definiert als ein Syndrom mit Gelbsucht und Enzephalopathie. Tritt die Enzephalopathie < 14 Tage nach Beginn der Gelbsucht auf wird das Leberversagen fulminant bezeichnet. Ein subfulminantes Leberversagen liegt vor, wenn die Enzephalopathie zwischen 14 Tagen und 3 Monaten nach Beginn der Gelbsucht auftritt [10, Seite 97; 8, Seite 252].

Ein akutes Leberversagen kann im Verlauf einer Vielzahl an Ätiologien auftreten [67, Seite 949; 82, Seite 294; 81, Seite 468; 90, Seite 33; 58, Seite 1081; 40, Seite 192; 54, Seite 1865; 29, Seite 1584; 64, Seite 818; 13, Seite 338; 12, Seite 674; 16, Seite 138; 72, Seite 485; 96, Seite A1345; 22, Seite 90]. Veröffentlichungen, die die Voraussage des Ausgangs des akuten Leberversagens untersuchen und ein Entscheidungsverfahren für Lebertransplantation aus den gefundenen Prognoseparametern ableiten, liegen für folgende Ätiologien vor:

- toxische Ursachen: Acetaminophen, Halothan
- virale Ursachen: Hepatitis A, Hepatitis B [9, Seite 649], Hepatitis non-A non-B, Epstein-Barr
- andere Ursachen: idiosynkratische Reaktion auf Medikamente, Morbus Wilson

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Entscheidungsverfahren verglichen, die am King's College Hospital, London 1989 von O'Grady et al. [63] entwickelt wurden.

4.4.1 Vergleich der Kriterien des King's College Hospital, London

[63, Seite 444], mit den Kriterien des Amatoxin in vorliegender Studie

Um die Prognosekriterien für Amatoxinvergiftung zu bewerten ist ein Vergleich mit bereits etablierten Kriterien für eine Lebertransplantation notwendig. Das auf statischen und dynamischen Variablen aufbauende Prognoseschema des King's College Hospital, London, wurde in mehreren Studien validiert [2, Seite 302; 92, Seite 166; 7, Seite 1054; 1, Seite 63; 61, Seite 812; 70, Seite 125; 38, Seite 574; 65, Seite 221] und wird heute als das Standardregime für die Vorhersage eines fatalen Verlaufes eines akuten Leberversagens eingesetzt [6, Seite 193; 53, Seite 953; 31, Seite 667; 89, Seite 1064; 58, Seite 1084; 20, Seite 168;

84, Seite 87; 17, Seite 278; 71, Seite 3313; 94, Seite 2; 3, Seite 353; 51, Seite 880; 56, Seite 1908; 54, Seite 1870].

Die Prognosemerkmale des King's College Hospital, London, wurden retrospektiv in zwei Patientenkollektiven der Jahre 1973 - 1987 ermittelt. In diesen Patientenkollektiven waren folgende Ätiologien vertreten: Acetaminophen, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis non-A non-B, Verdacht auf virale Hepatitis mit unvollständiger Serologie, Epstein-Barr Hepatitis, Halothan Hepatitis und idiosynkratische Medikamentenreaktion. Ein amatoxinbedingtes akutes Leberversagen war in dem Patientenkollektiv nicht vertreten.

Aufgrund einer höheren Inzidenz an Nierenversagen und metabolischer Azidose bei Acetaminophen [63, Seite 440; 62, Seite 1190] wurde diese Ätiologie eigenständig untersucht und in einem eigenständigen Entscheidungsweig des Entscheidungsverfahrens aufgenommen. Alle anderen Ätiologien eines akuten Leberversagens wurden in einem anderen Entscheidungsweig zusammengefaßt ("Non-Acetaminophen patients").

Als Voraussetzung einer Aufnahme eines Prognoseparameters in das Entscheidungsverfahren wurde festgelegt, daß dieser mit einer "Überlebensrate von kleiner 20 %" [63, Seite 442] in dem untersuchten Patientenkollektiv verbunden ist.

Ziel der Untersuchung war es den Grad der Enzephalopathie möglichst nicht als Parameter zu berücksichtigen, da die Prognose eines Enzephalopathiegrad IV durch das mögliche Auftreten eines Hirnödems immer schlecht ist.

Der Vergleich soll zur Beantwortung folgender Fragen beitragen:

1. Welcher der beiden Entscheidungsweige ist für die Prognose des Amatoxin besser geeignet?
2. Gibt es charakteristische Merkmale des amatoxinbedingten akuten Leberversagens, die eine bessere Prognose des fatalen Verlaufes ermöglichen und damit ein eigenständiges Entscheidungsverfahren begründen?

4.4.1.1 Prognoseparameter der Ätiologiegruppe "Non-Acetaminophen"

Das Referenzkollektiv des King's College Hospital in dem die Prognoseparameter entwickelt wurden, umfaßte 54 Patienten, mit 44 fatalen Verläufen. 12 transplantierte Patienten wurden in die Gruppe der fatalen Verläufe aufgenommen. Das Kollektiv des Amatoxin umfaßte 128 Patienten, mit 23 fatalen Verläufen.

Für die Ätiologiegruppe "Non-Acetaminophen" des akuten Leberversagens werden 2 Kriterien eingesetzt. Das erste Kriterium ist über eine Prothrombinzeit größer als 100 Sekunden definiert. Das zweite Kriterium wird positiv, wenn das erste Kriterium nicht erfüllt ist und mindestens drei der folgenden fünf Parameter positiv sind:

1. Alter kleiner 10 Jahre oder größer 40 Jahre
2. Ungünstige Ätiologie: non-A, non-B Hepatitis, Halothan Hepatitis oder Idiosynkratische Medikamentenreaktion
3. Dauer der Gelbsucht vor Beginn einer Enzephalopathie mehr als sieben Tage
4. Prothrombinzeit größer als 50 Sekunden
5. Serum Bilirubin größer als 300 $\mu\text{mol/L}$ (17,5 mg/dl).

Der Grad der Enzephalopathie findet bei der Ätiologiegruppe "Non-Acetaminophen" als Prognoseparameter keine Berücksichtigung.

In Tab. 44 werden alle 6 Einzelparameter und der Kombinationsparameter mit ihren jeweiligen Unterscheidungskennwerten zusammengefaßt. Die mit "n" bezeichnete Spalte wurde aus der Veröffentlichung übernommen und stellt jeweils die Anzahl an Patienten des Referenzkollektivs dar bei denen der Parameter positiv geworden ist, d.h. es werden sowohl die Verstorbenen wie auch die Nichtverstorbenen zusammengefaßt. Die Spalte mit der Bezeichnung "NPV" stellt den negativen prädiktiven Wert dar, der nicht in der Veröffentlichung angegeben ist und aus den angegebenen Fallzahlen ermittelt wurde. Das einem Parameter in der Spalte "Symbol" zugeordnete Symbol verweist zusammen mit der Parameterbezeichnung auf die Darstellung in Abb. 43.

Nr	Symbol	Parameter	n	fatal	SENS	SPEZ	PPV	NPV	AC
1	◇	Alter < 10 Jahre oder > 40Jahre	23	22	0,50	0,90	0,96	0,29	0,57
2	*	Ungünstige Ätiologie (non-A non-B Hepatitis, Halothan Hepatitis, idiosynkratische Medikamentenreaktion)	39	35	0,80	0,60	0,90	0,40	0,76
3	+	Gelbsucht vor Beginn der Enzephalopathie > 7 Tage	37	36	0,82	0,90	0,97	0,53	0,83
4	○	Prothrombinzeit > 50 s	34	33	0,75	0,90	0,97	0,45	0,78
5	□	Bilirubin > 300 µmol/l (> 17,5 mg/dl)	40	37	0,84	0,70	0,93	0,50	0,81
6	◇	3 der Parameter 1 - 5 positiv (Patienten mit Prothrombinzeit < 100 s)	28	27	0,93	0,90	0,96	0,82	0,92
7	○	Prothrombinzeit >100 s	15	15	0,34	1	1	0,26	0,46

Tab. 44 Bewertung der Prognoseparameter für das akute Leberversagen der Ätiologiegruppe "Non-Acetaminophen" des King's College Hospital, London [63, Seite 443]

In Tab. 45 sind diejenigen Prognoseparameter des akuten Leberversagens bei Amatoxinvergiftung zusammenfassend dargestellt, die für den Vergleich verwendet werden. Die Darstellungsvariante der Fallzahlen über die Gesamtanzahl an Patienten des Referenzkollektivs bei denen der Parameter positiv geworden ist wurde zur besseren Vergleichbarkeit aus der Veröffentlichung [63, Seite 443] übernommen. Das einem Parameter in der Spalte "Symbol" zugeordnete Symbol verweist zusammen mit der Parameterbezeichnung auf die Darstellung in Abb. 43.

Nr	Symbol	Parameter	n	fatal	SENS	SPEZ	PPV	NPV	AC
1	◆	Alter<10 oder >40Jahre	81	14	0,61	0,36	0,17	0,80	0,40
2	●	Quick < 11 %	19	14	0,61	0,95	0,74	0,92	0,89
3	●	Quick < 15 %	25	19	0,83	0,94	0,76	0,96	0,92
4	●	Quick < 21 %	38	23	1	0,86	0,61	1	0,88
5	■	Bilirubin > 300 µmol/l (> 17,5 mg/dl)	9	7	0,44	0,97	0,78	0,88	0,87
6	▲	Kreatinin > 1,2 mg/dl	46	23	1,00	0,77	0,50	1,00	0,82
7	▲	Kreatinin > 3,4 mg/dl	23	8	0,65	0,92	0,65	0,92	0,87
8	◆	Quick < 25% und Kreatinin > 1,2 mg/dl	25	23	1	0,98	0,92	1	0,98

Tab. 45 Bewertung der Prognoseparameter für das akute Leberversagen bei Amatoxinvergiftung

Der Vergleich der Prognoseparameter der Ätiologiegruppe "Non-Acetaminophen" mit dem Prognoseparameter für fatalen Verlauf des Amatoxin erfolgt über ein Sensitivi-

tät-Spezifitäts-Diagramm in Abb. 43. In diesem Diagramm sind alle Einzel- und Kombinationsparameter der beiden zu vergleichenden Prognoseschemata über ihre jeweilige Rate an richtig-positiven Unterscheidungen (Sensitivität) und falsch-positiven Unterscheidungen (1-Spezifität) eingetragen. Ein Prognoseparameter ist in dieser Darstellung um so besser, je näher er sich in der linken oberen Ecke befindet.

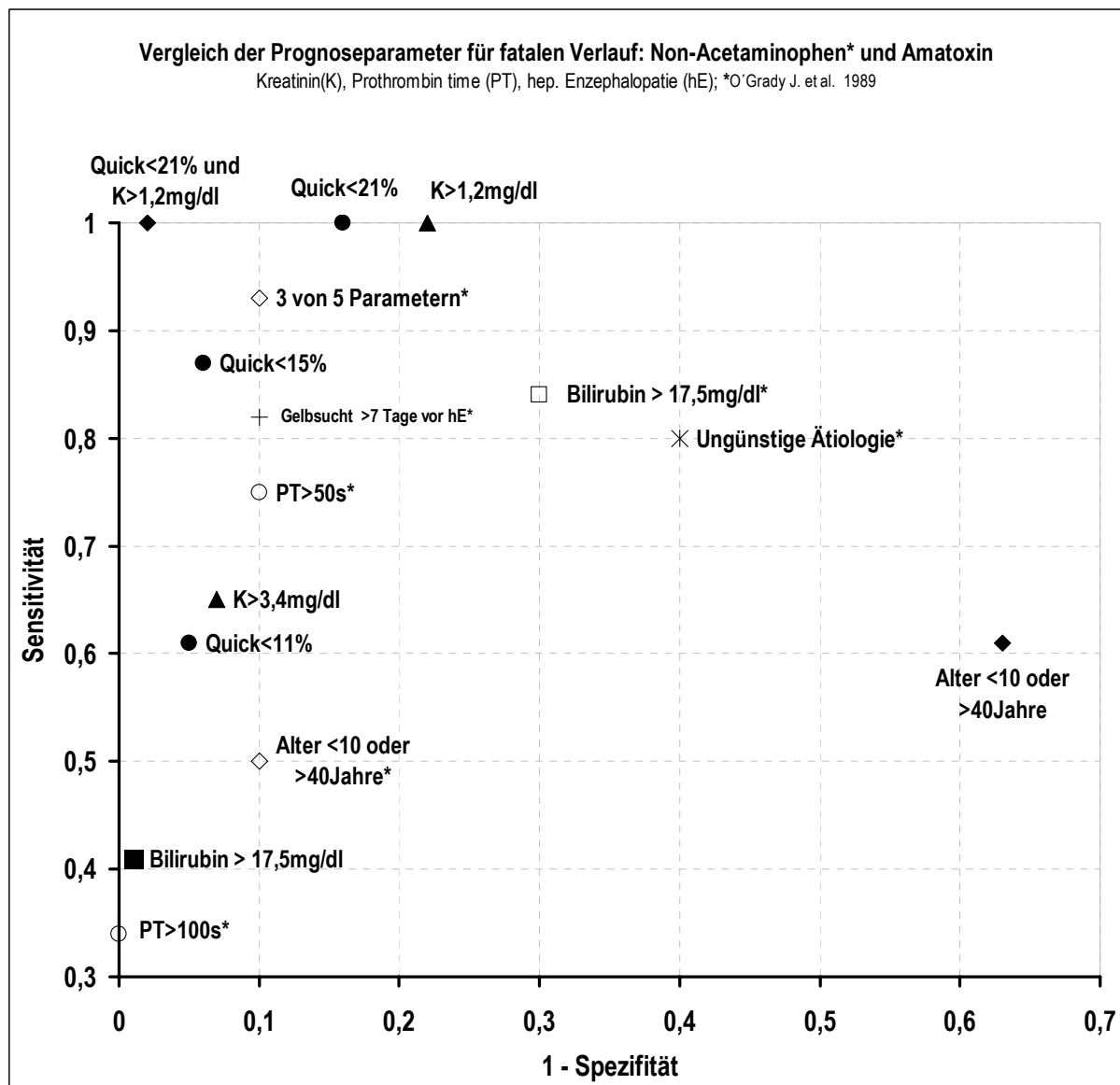


Abb. 43 Vergleich der Prognoseparameter für non-acetaminophen-bedingten akuten Leberversagen mit amatoxin-bedingten akuten Leberversagen

Die Anwendbarkeit der King's College Kriterien für das akute Leberversagen der Ätiologiegruppe "Non-Acetaminophen" auf das akute Leberversagen bei einer Amatoxinvergiftung ist eingeschränkt. Da die Ätiologie der Amatoxinvergiftung in dem Ätiologie-Parameter nicht vorkommt, wird dieser immer negativ und damit werden

jeweils nur vier Parameter tatsächlich verwendet. Der Parameter "Alter kleiner 10 Jahre oder größer 40 Jahre" ist bei der Amatoxinvergiftung nicht für eine Vorhersage geeignet, da seine Spezifität nur 36 % beträgt. Der Parameter "Dauer der Gelbsucht vor Beginn einer Enzephalopathie mehr als sieben Tage" hat bei der Amatoxinvergiftung eine sehr niedrige Sensitivität, da 83 % der Patienten mit einem fatalen Verlauf bis zum neunten Tag nach Giftaufnahme versterben. Die verbleibenden zwei Parameter Prothrombinzeit und Serumbilirubin sind nicht die optimalen Parameter, da das Serumkreatinin eine bessere Erkennungsrate aufweist als das Serumbilirubin und die Kombination der Prothrombinzeit mit dem Serumkreatinin eine bessere Unterscheidung ermöglicht als die alleinige Nutzung der Prothrombinzeit.

4.4.1.2 Prognoseparameter der Ätiologie "Acetaminophen"

Das Referenzkollektiv des King's College Hospital in dem die Prognoseparameter entwickelt wurden, umfaßte 121 Patienten, mit 43 fatalen Verläufen. In der Gruppe der fatalen Verläufe befindet sich kein Patient, bei dem eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Das Referenzkollektiv der Prognoseparameter des Amatoxin umfaßt insgesamt 128 Patienten, mit 23 fatalen Verläufen.

Für die Ätiologie Acetaminophen des akuten Leberversagens werden 2 Kriterien eingesetzt. Das erste Kriterium ist über einen pH-Wert $< 7,30$ (unabhängig vom Grad der Enzephalopathie) definiert. Das zweite Kriterium wird positiv, wenn das erste Kriterium nicht erfüllt ist und folgende drei Parameter gleichzeitig positiv sind:

1. Prothrombinzeit größer als 100 Sekunden
2. Serum Kreatinin größer $300 \mu\text{mol/L}$ (3,4 mg/dl)
3. Grad der Enzephalopathie größer oder gleich III

In Tab. 46 werden alle 4 Einzelparameter und der Kombinationsparameter mit ihren jeweiligen Unterscheidungskennwerten zusammengefaßt. Die mit "n" bezeichnete Spalte wurde aus der Veröffentlichung übernommen und stellt jeweils die Anzahl an Patienten des Referenzkollektivs dar bei denen der Parameter positiv geworden ist, d.h. es werden sowohl die Verstorbenen wie auch die Nichtverstorbenen zusammengefaßt. Die Spalte mit der Bezeichnung "NPV" stellt den negativen prädiktiven Wert dar, der nicht in der Veröffentlichung angegeben ist und aus den angegebenen

Fallzahlen ermittelt wurde. Das einem Parameter in der Spalte "Symbol" zugeordnete Symbol verweist zusammen mit der Parameterbezeichnung auf die Darstellung in Abb. 44.

Nr	Symbol	Parameter	n	fatal	SENS	SPEZ	PPV	NPV	AC
1	*	pH < 7,30	22	21	0,49	0,99	0,95	0,78	0,81
2	○	Prothrombinzeit >100 s	60	34	0,79	0,67	0,57*	0,85	0,71
3	Δ	Kreatinin > 300 μmol/l (3,4 mg/dl)	54	30	0,70	0,69	0,56	0,81	0,69
4	○	pH >= 7,30 und Prothrombinzeit > 100s	39	17	0,77	0,71	0,44	0,92	0,73
5	Δ	pH >= 7,30 und Kreatinin > 300μmol/L (> 3,4 mg/dl)	49	17	0,77	0,58	0,35	0,90	0,63
6	◇	pH >= 7,30 und Prothrombinzeit > 100s und Kreatinin > 300μmol/L (> 3,4 mg/dl)	22	12	0,55	0,87	0,55	0,87	0,80
7	□	pH >= 7,30 und Prothrombinzeit > 100s und Kreatinin > 300μmol/L (> 3,4 mg/dl) und Enzephalopathiegrad III-IV	15	10	0,45	0,94	0,67	0,86	0,83

Tab. 46 Bewertung der Prognoseparameter für das akute Lebersversagen der Ätiologie "Acetaminophen" des King's College Hospital, London [63, Seite 442]

In Tab. 47 sind diejenigen Prognoseparameter des akuten Lebersversagens bei Amatoxinvergiftung zusammenfassend dargestellt, die für den Vergleich verwendet werden. Die Darstellungsvariante der Fallzahlen über die Gesamtanzahl an Patienten des Referenzkollektivs bei denen der Parameter positiv geworden ist wurde zur besseren Vergleichbarkeit aus der Veröffentlichung [63, Seite 442] übernommen. Das einem Parameter in der Spalte "Symbol" zugeordnete Symbol verweist zusammen mit der Parameterbezeichnung auf die Darstellung in Abb. 44.

Nr	Symbol	Parameter	n	fatal	SENS	SPEZ	PPV	NPV	AC
1	●	Quick < 11 %	19	14	0,61	0,95	0,74	0,92	0,89
2	●	Quick < 15 %	25	19	0,83	0,94	0,76	0,96	0,92
3	●	Quick < 21 %	38	23	1	0,86	0,61	1	0,88
4	▲	Kreatinin > 1,2 mg/dl	46	23	1,00	0,77	0,50	1,00	0,82
5	▲	Kreatinin > 3,4 mg/dl	23	8	0,65	0,92	0,65	0,92	0,87
6	◆	Quick < 25% und Kreatinin > 1,2 mg/dl	25	23	1	0,98	0,92	1	0,98

Tab. 47 Bewertung der Prognoseparameter für das akute Lebersversagen bei Amatoxinvergiftung

Der Vergleich der Prognoseparameter der Ätiologie Acetaminophen mit dem Prognoseparameter für fatalen Verlauf des Amatoxin erfolgt über ein Sensitivität-Spezi-

fitäts-Diagramm in Abb. 44. In diesem Diagramm sind alle Einzel- und Kombinationsparameter der beiden zu vergleichenden Prognoseschemata über ihre jeweilige Rate an richtig-positiven Unterscheidungen (Sensitivität) und falsch-positiven Unterscheidungen (1-Spezifität) eingetragen. Ein Prognoseparameter ist in dieser Darstellung um so besser, je näher er sich in der linken oberen Ecke befindet.

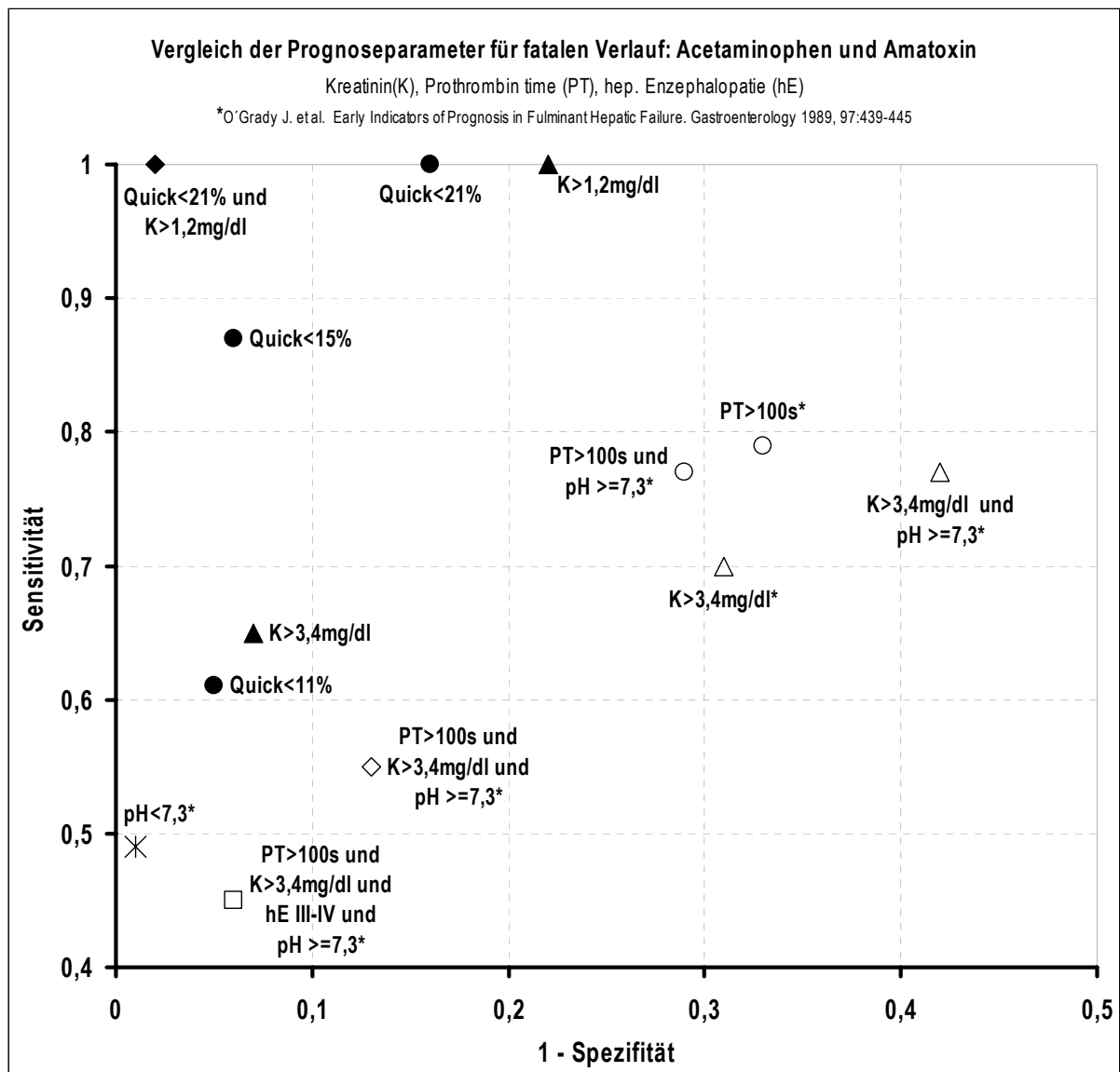


Abb. 44 Vergleich der Prognoseparameter für akutes Leberversagen bei Acetaminophenvergiftung mit den Prognoseparametern für akutes Leberversagen bei Amatoxinvergiftung

Die Anwendbarkeit der King's College Kriterien für Vergiftungen mit Acetaminophen auf Vergiftungen mit Amatoxin kann über die vorliegende Studie nicht vollständig bewertet werden, da die Anzahl an fehlenden Angaben bezüglich pH-Wert und Grad der Enzephalopathie sehr hoch ist.

Jedoch zeigt eine vergleichende Bewertung der beiden Parameter Kreatinin und Prothrombinzeit zwischen Acetaminophen und Amatoxin eine deutlich geringere Trennung beim Acetaminophen. Bezogen auf das veröffentlichte Sensitivität-Spezifitäts-Paar für Acetaminophen (Kreatinin > 300 µmol/L: Sensitivität 70%, Spezifität 69%; Prothrombinzeit > 100 s: Sensitivität 79%, Spezifität 67%) und den Receiver-operating-characteristic Kurven in Amatoxin, ist die Spezifität bei der Acetaminophenvergiftung bei identischem Sensitivitätswert um mindestens 20 % niedriger und ebenso ist die Sensitivität bei der Acetaminophenvergiftung bei identischem Spezifitätswert ebenso um mindestens 20 % erniedrigt. Diese bessere Trennung der beiden Einzelparameter beim Amatoxin wird durch ihre Kombination ein weiteres Mal verbessert. In Abb. 44 zeigt die Kombination von Quick kleiner 21 % mit Kreatinin größer 1,2 mg/dl beim Amatoxin eine Spezifität, die so hoch ist wie die des pH in Acetaminophen. Der Sensitivitätswert dieser Kombination ist dabei jedoch doppelt so hoch wie die des pH in Acetaminophen.

4.4.1.3 Sonstige Eigenschaften

Prognosemerkmale in einem Entscheidungsverfahren für Lebertransplantation bei einem akuten Leberversagen müssen neben einer möglichst hohen Trennung der fatalen von den nicht-fatalen Verläufen auch einer zeitlichen Bedingung genügen, da der Bezug eines geeigneten Spenderorgans zwischen 24 und 48 Stunden beträgt. Eine Untersuchung des Zeitintervalls zwischen dem Auftreten des Prognosemerkmals (Entscheidung zur Lebertransplantation) und dem Todeszeitpunkt wurde vom King's College Hospital nicht durchgeführt. In vorliegender Untersuchung beträgt dieses Zeitintervall im Mittel 76 Stunden mit einer STD von 57 Stunden, einem Minimum von 3 Stunden und einem Maximum von 230 Stunden. Bei 20 von 23 fatalen Verläufen (87 %) trat der Tod nach mehr als 24 Stunden ein.

Eine weitere Eigenschaft eines Entscheidungsverfahrens kann die Berücksichtigung der Prognose des Ausschlusses eines fatalen Verlaufes sein. Da beim amatoxinbedingten akuten Leberversagen für die Prognose des fatalen Verlaufes ein Zeitintervall von 5 Tagen notwendig ist (3. Tag bis inklusive 7. Tag nach Giftaufnahme) kann über den Einsatz eines Prognosemerkmals für das Überleben die Gefahr eines fatalen Verlaufes und damit eine mögliche Transplantation frühzeitig ausgeschlossen werden. Wenn im Verlauf der Amatoxinvergiftung der Quick größer gleich 25% und

das Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl am 3. Tag oder später beträgt, wurde kein fataler Verlauf beobachtet (n=83, überlebt=83, fatal=0, Spezifität 100%, PPV 100%).

4.5 Diskussion von Fehlerquellen der vorliegenden Studie

4.5.1 Fehlende Parameterwerte zur Beschreibung des Zeitverlaufes

Die zeitliche Auswertung eines Parameters oder einer Parameterkombination bezieht sich auf das zeitlich erste Vorkommen einer jeweilig positiven Grenzwertbedingung im Verlauf einer Vergiftung. Ein fehlender Parameterwert an einem Tag schließt das Vorkommen einer positiven Grenzwertbedingung aus. Alle dargestellten Entscheidungsabläufe (Abb. 9, Abb. 12, Abb. 13, Abb. 16, Abb. 17, Abb. 20, Abb. 21, Abb. 27, Abb. 28, Abb. 29, Abb. 32 und Abb. 41) zeigen damit einen systematischen Fehler gegenüber dem tatsächlichen Entscheidungsablauf, insofern das Vorkommen eines positiven Merkmals, bei fehlenden Angaben an einem Tag, zeitlich zu spät festgestellt wird.

4.5.2 Normierung des zeitlichen Verlaufs auf 24-Stunden-Intervalle

Die durch die Normierung auf 24-Stundenintervalle bedingte Abweichung vom tatsächlichen Verlauf, hat durch die Wahl des jeweils pathologischen Extremwertes (Minimum: Quick; Maximum: Bilirubin, GPT und Kreatinin; bei mehreren Kreatininwerten in einem 24-Stundenintervall, wurde derjenige Wert ausgewählt, der beim jeweils niedrigsten Quick vorkam) als Repräsentant des zeitlichen Verlaufs folgende Auswirkungen auf die festgestellten Unterscheidungswerte: Im Vergleich mit einer kontinuierlichen Kenntnis des Verlaufs (bsp.: 12- oder 6-Stundenintervall) wird ein positives Vorkommen systematisch zu früh festgestellt. Bei allen Ergebnissen, die sich auf die Zeit beziehen, wurde deshalb eine Überprüfung der 24-Stundenintervall-Werte über die tatsächlichen Stundenwerte durchgeführt (bsp.: Zeitintervall zwischen dem Auftreten eines positiven Prognosemerkmals für fatalen Verlauf und Zeitpunkt des Versterbens).

4.5.3 Vergleichbarkeit von Meßmethoden des exogenen Gerinnungssystems

Das Auftreten einer Gerinnungsstörung ist für das akute Leberversagen charakteristisch, da unter anderem die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, IX und X in der Leber vermindert ist. Eine Quantifizierung der Gerinnungsstörung beim akuten Leberversagen erfolgt über Messungen des exogenen Systems der Gerinnung. Bei dieser Messung wird das Patientenplasma mit einer optimalen Menge an Thromboplastin und Calcium inkubiert und die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels gemessen [26, Seite 2]. Diese Zeit wird Gerinnungszeit oder Prothrombinzeit genannt und in der Maßeinheit Sekunde angegeben.

In den USA und anderen Ländern ist die Prothrombinzeit als Ergebnisdarstellung gebräuchlich. Um meßtechnisch bedingte Unterschiede auszugleichen wird meist die Gerinnungszeit eines Normalplasmas mitangegeben. Da jedoch die Abhängigkeit des Meßergebnisses von der Empfindlichkeit des Thromboplastins unberücksichtigt bleibt, ist die Vergleichbarkeit der Meßergebnisse eingeschränkt [43, Seite 239].

In Deutschland und verschiedenen europäischen Ländern wird das Meßergebnis häufig in einem Prozentsystem ("Thromboplastinzeit nach Quick") [80, Seite 504] angegeben. Dabei wird die Gerinnungszeit in Sekunden an einer Bezugskurve abgelesen, die man durch Verdünnung von Normalplasma und Bestimmung der Gerinnungszeiten der einzelnen Verdünnungen erhält. Da jedoch auch hier die Abhängigkeit des Meßergebnisses von der Empfindlichkeit des Thromboplastins unberücksichtigt bleibt, ist die Vergleichbarkeit der Meßergebnisse eingeschränkt. Beispielsweise können beim Messen der gleichen Plasmaprobe mit verschiedenen Reagenzien Prozentwerte zwischen 5 % und 25 % erhalten werden [49, Seite 1270].

Um die Problematik der fehlenden Vergleichbarkeit der Gerinnungsmessungen zu lösen wurde von der WHO 1983 das INR-System (Internationale Normalisierte Ratio) als Standard entwickelt. In die Berechnung einer INR geht die Gerinnungszeit der Probe, die Gerinnungszeit eines Normalplasmas und der Internationale Sensitivitäts-Index (ISI) ein [43, Seite 239; 44, Seite 13S; 78, Seite 235]. Der ISI-Wert korrigiert dabei die unterschiedliche Empfindlichkeit des eingesetzten Thromboplastins [28, Seite 696] wie auch die Empfindlichkeit des eingesetzten Gerätes.

Eine wechselseitige Umrechnung von Meßergebnissen ist an Voraussetzungen gebunden, die in Tab. 48 zusammengefaßt sind.

Umrechnung	Voraussetzungen einer Umrechnung			
	Bezugskurve des eingesetzten Thromboplastins für Normalplasma	Prothrombinzeit der Probe	Prothrombinzeit für Normalplasma	ISI-Wert des eingesetzten Thromboplastins
Quick nach Prothrombinzeit	+			
Prothrombinzeit nach Quick	+			
Quick nach INR		+	+	+
INR nach Quick	+	+		
Prothrombinzeit nach INR			+	+
INR nach Prothrombinzeit			+	+

Tab. 48 Voraussetzungen einer Umrechnung von Gerinnungsmeßergebnissen

Die Untersuchung eines Prognosemerkmals für einen fatalen Verlauf über das Ausmaß einer Gerinnungsstörung sollte auf der Basis der INR erfolgen, um meßmethodische Fehler bei der Bewertung von Grenzwerten auszuschließen. Da die Auswertung der vorliegenden Studie retrospektiv erfolgte, stand bei einem Großteil der Patienten die INR jedoch nicht zur Verfügung. Eine Umrechnung von einem Quick in eine INR ist an Voraussetzungen gebunden, die in der Regel in den Patientenakten nicht dokumentiert sind oder nachträglich nicht mehr rekonstruiert werden können (siehe Tab. 48).

Die fehlende Berücksichtigung der Empfindlichkeit der eingesetzten Thromboplastine bei der Verwendung des Quick in vorliegender Studie ist mit einem Fehler verbunden, dessen Höhe retrospektiv nicht näher bestimmt werden kann.

5 Zusammenfassung

Vergiftungen mit amatoxinhaltigen Pilzen stellen die häufigste Ursache von Pilzvergiftungen mit einem fatalen Verlauf dar. Seit der ersten Lebertransplantation bei Amatoxinvergiftung 1985 hat sich diese Therapieoption zu einem etablierten Verfahren entwickelt.

Die Frage der Indikation einer Lebertransplantation bei der Amatoxinvergiftung stellt sich auf dem Hintergrund folgender Problematik: Wird die Vergiftung überlebt, erholt sich die Leber vollständig und der Patient hat in der Regel keine Einschränkung seiner Lebensqualität. Bei Patienten mit fatalem Ausgang dagegen ist der Krankheitsverlauf fulminant und erfordert eine rasche Entscheidung zur Transplantation. Die Zeitspanne zwischen der Entscheidung zur Lebertransplantation und dem Eintreffen eines geeigneten Spenderorgans verkürzt die Entscheidungsphase zusätzlich um ca. 24 Stunden. Neben dem Risiko der chirurgischen Operation können Komplikationen nach der Transplantation auftreten und die lebenslang notwendige Immunsuppression schränkt die Lebensqualität der Patienten ein.

Die Indikation einer Lebertransplantation erfordert daher Prognosemerkmale, die hinsichtlich dreier Anforderungen optimiert sind:

1. hohe Spezifität, um keinen Überlebenden zu transplantieren,
2. hohe Sensitivität, um alle fatalen Verläufe zu erkennen, und
3. frühzeitiges Auftreten des Prognosemerkmals im Krankheitsverlauf, um ausreichend Zeit für den Bezug eines geeigneten Spenderorgans und die Durchführung der Transplantation zu haben.

Das Prognosemerkmal für fatalen Ausgang wurde retrospektiv über einen Vergleich von 23 fatalen Verläufen gegenüber 105 Überlebenden mit einem schweren Verlauf entwickelt.

Die Prüfung der prognostischen Eigenschaft von GPT, Bilirubin, Kreatinin und Quick als Einzelparameter wurde über den höchsten bzw. niedrigsten Extremwert zwischen dem 3. und 10. Tag nach Giftaufnahme durchgeführt.

Die GPT eignet sich nicht zur Vorhersage eines fatalen Ausganges, da ihre Spezifität zu gering ist. Das Bilirubin zeigt bei einem Grenzwert von 19 mg/dl zwar eine Spezi-

fität von 100 %, doch die Sensitivität beträgt dabei nur 34 %. Auch der späte Unterscheidungsbeginn des Bilirubins erst ab dem 7. Tag nach Giftaufnahme schränkt seinen Einsatz deutlich ein, da 13 der 23 fatalen Verläufe bereits vor dem 7. Tag versterben. Das Kreatinin zeigt bei einem Grenzwert von 1,2 mg/dl eine Spezifität von 77 % (23 von 105) mit einer Sensitivität von 100 %. Der Quick zeigt bei einem Grenzwert von 21 % eine Spezifität von 86 % (15 von 105) mit einer Sensitivität von 100 %. Die Unterscheidung des Quick und des Kreatinin beginnen ab dem 3. Tag nach Giftaufnahme.

Die Prognose eines fatalen Ausganges über eine Kombination der Einzelparameter wurde über das erste gleichzeitige Vorkommen des Merkmals im Zeitintervall 3. - 10. Tag nach Giftaufnahme ausgewertet.

Die Kombination des Quick mit dem Kreatinin führt zu einer Verbesserung der Spezifität bei unverändert hoher Sensitivität. Für die Grenzwertkombination "Quick < 25 % und Kreatinin > 1,2 mg/dl" zeigte sich eine Spezifität von 98 % (2 von 105) bei einer Sensitivität von 100 %. Am 3. Tag wurde dieses Prognosemerkmal bei 52 % der Verstorbenen positiv, bei 48 % zwischen dem 4. bis 7. Tag. Das Zeitintervall zwischen dem Auftreten dieses Prognosemerkmals und dem Versterben betrug im Mittel 76 Stunden. 3 von 23 Patienten verstarben in weniger als 24 Stunden nach dem Auftreten des Prognosemerkmals.

Um den Verlauf der Vergiftung bei fehlendem Prognosemerkmal für fatalen Ausgang besser zu bewerten, wurde ein zweites Prognosemerkmal entwickelt, das den Ausschluß eines fatalen Verlaufes ermöglichen soll. Über die Einzelparameterkombination "Quick \geq 25 % und Kreatinin \leq 1,2 mg/dl" kann mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 84 % ab dem 3. Tag nach Giftaufnahme, das Risiko eines fatalen Ausganges ausgeschlossen werden. Am 3. Tag nach Giftaufnahme tritt dieses Prognosemerkmal bei 53 % der Überlebenden mit einem schweren Verlauf auf, bei weiteren 31 % zwischen dem 4. und 10. Tag. Bei 16 % der Überlebenden mit einem schweren Verlauf ist das Prognosemerkmal für Überleben auch am 11. Tag nach Giftaufnahme noch nicht positiv, da bei normalem Quick das Kreatinin noch über 1,2 mg/dl liegt.

Eine Zusammenfassung der beiden Prognosemerkmale für fatalen Verlauf und für Überleben unter Berücksichtigung der Zeit nach Giftaufnahme erfolgt in Form eines Entscheidungsverfahrens für Lebertransplantation. Unter der Voraussetzung einer anamnestisch und klinisch gesicherten Amatoxinvergiftung wird in diesem Entscheidungsverfahren die Prognose über eine tägliche Bestimmung des Quick und des Kreatinin vom 3. bis 10. Tag nach Giftaufnahme gestellt. Ist der Quick kleiner als 25 % und gleichzeitig das Kreatinin größer als 1,2 mg/dl sollte unverzüglich eine Transplantation durchgeführt werden. Ist der Quick größer gleich 25 % und gleichzeitig das Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl kann die Notwendigkeit einer Transplantation ausgeschlossen werden. Bei einer Verminderung des Quicks unter 25 % und einem Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl wie auch bei einem Quick größer gleich 25 % und einem Kreatinin größer 1,2 mg/dl wird keine Entscheidung für oder gegen eine Transplantation getroffen und der weitere Vergiftungsverlauf abgewartet. Patienten, die sich in letzter Kategorie befinden, sollten in ein Zentrum verlegt werden, in dem eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann. Bei denjenigen Patienten, bei denen bis zum 11. Tag keines der beiden Prognosemerkmale aufgetreten ist, kann ein fataler Verlauf auch ohne positives Prognosemerkmal für Überleben ausgeschlossen werden.

Eine Überprüfung des Entscheidungsverfahrens im Gesamtkollektiv von 23 Verstorbenen und 176 Überlebenden führt zu keiner Veränderung der Spezifität und der Sensitivität des Prognosemerkmals für fatalen Verlauf. Auch das Prognosemerkmal für Überleben verändert sich in seiner Spezifität nicht. Die Sensitivität zeigt eine geringe relative Erhöhung bei unverändert 23 Überlebenden ohne positives Merkmal. Am 3. Tag war bei 38 % der Patienten (79 von 199) keine Entscheidung für oder gegen eine Transplantation möglich. Ihr Anteil verringert sich bei Anwendung des Entscheidungsverfahrens täglich und beträgt am Ende des 10. Tag 12 % (23 von 199).

O'Grady et al. [63, Seite 444] entwickelten 1989 in einer retrospektiven Studie Kriterien für eine Lebertransplantation bei akutem Leberversagen. Diese Kriterien definieren zum einen für die Ätiologie des Acetaminophen und zum anderen für alle anderen Ätiologien je ein Hauptkriterium und ein Alternativkriterium.

Ein Vergleich der prognostischen Eigenschaften der zugrunde liegenden Einzelparameter zwischen Amatoxin und Acetaminophen ergibt für das Amatoxin eine

wesentlich höhere Trennung sowohl beim Gerinnungsparameter wie auch beim Kreatininparameter. Bereits als Einzelparameter unterscheiden beide einen fatalen Ausgang besser als das gesamte Alternativkriterium des Acetaminophen, das folgende 4 Einzelparameter berücksichtigt: Prothrombin time größer 100 s und Kreatinin größer 3,4 mg/dl und hepatische Enzephalopathie Grad III - IV und pH größer gleich 7,3. Diese relativ gute Trennung bereits als Einzelparameter verbessert sich in der Kombination deutlich, sodaß die Prognose eines fatalen Ausganges beim Amatoxin über ein einziges Kriterium gestellt werden kann. Beim Acetaminophen dagegen zeigt das Hauptkriterium - pH < 7,3 - eine Sensitivität von lediglich 49 % und erfordert die Definition eines Alternativkriteriums um die Erkennungsrate zu verbessern.

Ein Vergleich der Prognosemerkmale des Amatoxins mit dem Kriterienzweig für die Ätiologien der Non-Acetaminophen-Gruppe ergibt, daß 2 der 5 Einzelparameter bei der Amatoxinvergiftung nicht anwendbar sind - "ungünstige Ätiologie" und "Dauer der Gelbsucht vor Beginn einer Enzephalopathie mehr als sieben Tage" - und der Einzelparameter "Alter kleiner 10 Jahre oder größer 40 Jahre" eine Spezifität von lediglich 36 % aufweist. Die verbleibenden zwei Einzelparameter - Gerinnung und Bilirubin - sind bei der Amatoxinvergiftung nicht die optimalen Parameter. Das Kreatinin weist eine bessere Erkennungsrate auf als das Bilirubin und die Kombination des Gerinnungsparameters mit dem Kreatininparameter ermöglicht eine bessere Unterscheidung als die alleinige Nutzung des Gerinnungsparameters.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, daß die Ätiologie eines akuten Leberversagens bei der Bestimmung von optimalen prognostischen Kriterien für einen fatalen Verlauf eine wesentliche Einflußgröße darstellt.

6 Literaturverzeichnis

1. Anand AC, Nightingale P und Neuberger JM.
Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria.
J Hepatol. 1997, 26:62-68.
2. Bailey B, Amre DK und Gaudreault P.
Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation.
Crit Care Med. 2003, 31(1):299-305.
3. Beckurts KT, Holscher AH, Heidecke CD, Zilker TR, Natrath W und Siewert JR.
The role of liver transplantation in the treatment of acute liver failure following Amanita phalloides poisoning.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1997, 122:351-355.
4. Beer JH.
Der falsche Pilz.
Schweiz.Med.Wochenschr. 1993, 123(17):892-905.
5. Bektas H, Schlitt HJ, Böker K, Oldhafer KJ, Brunkhorst R, Schäffer M, Manns M und Pichlmayr R.
Entscheidungskriterien zur Lebertransplantation bei Knollenblätterpilzvergiftung.
Transplantationsmedizin 1994, Supplement 1994:35-36.
6. Bernal W und Wendon J.
Liver transplantation in adults with acute liver failure.
J Hepatol. 2004, 40(2):192-197.
7. Bernal W, Wendon J, Rela M, Heaton N und Williams R.
Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure.
Hepatology 1998, 27(4):1050-1055.
8. Bernuau J und Benhamou JP.
Classifying acute liver failure.
Lancet 1993, 342:252-253.
9. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, Degott C, Bezeaud A, Rueff B und Benhamou JP.

- Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B.
Hepatology 1986, 6:648-651.
10. Bernuau J, Rueff B und Benhamou JP.
Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes.
Semin Liver Dis 1986, 6:97-106.
11. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al.
Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study.
Hepatology 1991, 14:49A.
12. Bismuth H, Ericzon BG, Rolles K, Castaing D, Otte JB, Ringe B und Sloof M.
HEPATIC TRANSPLANTATION IN EUROPE : First Report of the European Liver Transplant Registry.
The Lancet 1987, 330:674-676.
13. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, Castaing D, Bernuau J, Rueff B und Benhamou JP.
Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis.
Ann.Intern.Med. 1987, 107:337-341.
14. Bonetti E, Derenzini M und Fiume L.
Lesions in the cells of proximal convoluted tubules in rat kidney induced by amanitin-albumin conjugate.
Virchows Arch.B Cell Pathol. 1974, 16:71-78.
15. Bortz J.
Statistik für Sozialwissenschaftler.
3., neu bearb. Aufl.; Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo; Springer, 1989.
16. Brems JJ, Hiatt JR, Ramming KP, Quinones-Baldrich WJ und Busuttill RW.
Fulminant hepatic failure: the role of liver transplantation as primary therapy.
Am.J Surg. 1987, 154:137-141.
17. Burton JR Jr, Ryan C und Shaw-Stiffel TA.
Liver transplantation in mushroom poisoning.
J Clin.Gastroenterol 2002, 35:276-280.
18. Bushnell DA, Cramer P, and Kornberg RD.
Structural basis of transcription: alpha-amanitin-RNA polymerase II cocystal at 2.8 A resolution.
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 2002, 99(3):1218-1222.

19. Cappell MS und Hassan T.
Gastrointestinal and hepatic effects of Amanita phalloides ingestion.
J Clin.Gastroenterol 1992, 15:225-228.
20. Caraceni P und Van Thiel DH.
Acute liver failure.
Lancet 1995, 345(8943):163-169.
21. Chilton WS.
The chemistry and mode of action of mushroom toxins.
In: Handbook of Mushroom Poisoning, Chapter 9, Seite 165 - 232. Boca Raton,
Ann Arbor, London, Tokyo; CRC Press, 1994.
22. Christensen E, Bremmelgaard A, Bahnsen M, Andreassen PB und Tygstrup N.
Prediction of fatality in fulminant hepatic failure.
Scand.J Gastroenterol 1984, 19:90-96.
23. Clarmann von M, Mathes G, Weber T, Erhardt W, Kircher G und Fischer M.
Zur Therapie der Knollenblätterpilz-Vergiftung.
Fortschr.Med. 1979, 1999-2005.
24. Conn HO.
The syndrom of portal-systemic encephalopathy.
In: Conn HO, Lieberthal MM, eds. The Hepatic Coma Syndromes and Lactulose.
Baltimore: The Williams and Wilkins Co., 1979.
25. Costantino D, Falzi G, Langer M, Sauder P und Rivolta E.
Amanita phalloides related nephropathy.
Contr. Nephrol. 1978, 10:84-97.
26. Dade Behring-Marburg GmbH.
Thromborel S, Calciumhaltiges Human-Thromboplastin.
Packungsbeilage. Dade Behring-Marburg GmbH 2000, Juli 2000:1-5.
27. Doepel M, Isoniemi H, Salmela K, Penttila K und Hockerstedt K.
Liver transplantation in a patient with Amanita poisoning.
Transplantation Proceedings 1994, 26:1801-1802.
28. Eckman MH, Levine HJ und Pauker SG.
Effect of laboratory variation in the prothrombin-time ratio on the results of oral
anticoagulant therapy.
N.Engl.J Med. 1993, 329:696-702.

29. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE und Baker AL.
Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure.
Gastroenterology 1989, 96:1583-1588.
30. Enjalbert F, Rapior S, Nougier-Soule J, Guillon S, Amouroux N und Cabot C.
Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis.
Clinical Toxicology 2002, 40:715-757.
31. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C et al.
Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period.
Ann.Surg. 2003, 237(5):666-675.
32. Faulstich H und Fauser U.
The Course of Amanita Intoxication in Beagle Dogs.
In: Faulstich H, Kommerell B und Wieland Th.: Amanita Toxins and Poisoning,
Baden-Baden Köln New York, Verlag Gerhard Witzstrock, 1980.
33. Faulstich H und Zilker T.
Amatoxins.
In: Handbook of Mushroom Poisoning, Chapter 10, Seite 233 - 248. Boca Raton,
Ann Arbor, London, Tokyo; CRC Press, 1994.
34. Fiume L, Marinozzi V und Nardi F.
The effects of amanitin poisoning on mouse kidney.
Br.J Exp.Pathol. 1969, 50:270-276.
35. Floersheim GL, Weber O, Tschumi P und Ulbrich M.
Die klinische Knollenblätterpilzvergiftung (Amanita phalloides): prognostische
Faktoren und therapeutische Massnahmen.
Schweiz. med. Wschr. 1982, 112:1164-1177.
36. Floersheim GL.
Diagnostik der Knollenblätterpilzvergiftung.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1983, 108:866-867.
37. Floersheim GL.
Treatment of human amatoxin mushroom poisoning. Myths and advances in
therapy.
Med.Toxicol 1987, 2:1-9.

38. Frohburg E, Stolzel U, Lenz K, Schafer JH, Tung LC und Riecken EO.
Prognostic indicators in fulminant hepatic failure.
Z Gastroenterol 1992, 30:571-575.
39. Galler GW, Weisenberg E und Brasitus TA.
Mushroom Poisoning: The Role of Orthotopic Liver Transplantation.
J Clin Gastroenterology 1992, 15(3):229-232.
40. Gill RQ und Sterling RK.
Acute Liver Failure.
J Clin.Gastroenterol 2001, 33(3):191-198.
41. Grossman CM und Malbin B.
Mushroom poisoning: a review of the literature and report of two cases caused by a previously undescribed species.
Ann.Intern.Med. 1954, 40:249-259.
42. Harrison PM, O'Grady JG, Keays RT, Alexander GJM und Williams R.
Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure.
BrMedJ 1990, 301:964-966.
43. Heidringer K.
Anwendung der Vitamin-K-Antagonisten.
Pharmazie unserer Zeit 2004, 33 (3):236-243.
44. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J und Deykin D.
Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range.
Chest 2001, 119:8S-21S.
45. Homann J, Heinrich D, Sachse G, Rawer P, Pralle H, Matthes KJ, Schütterle G und Lasch HG.
Verlauf und Therapie einer schweren Knollenblätterpilzvergiftung.
MedWelt 1982, 33(34):1160-1162.
46. Jaeger A, Jehl F, Flesch F, Sauder P und Kopferschmitt J.
Kinetics of Amatoxins in human poisoning: therapeutic implications.
Clinical Toxicology 1993, 31(1):63-80.
47. Karlson-Stiber C und Persson H.
Cytotoxic fungi - an overview.
Toxicon 2003, 42(4):339-349.

48. Klein AS, Hart J, Brems JJ, Goldstein L, Lewin K und Busuttil RW.
Amanita Poisoning: Treatment and the Role of Liver Transplantation.
American J of Medicine 1989, 86:187-193.
49. Kolde HJ.
Die Internationale Normalisierte Ratio (INR).
MTA 1992, 12:1269-1274.
50. Kroncke KD, Fricker G, Meier PJ, Gerok W, Wieland T und Kurz G.
alpha-Amanitin uptake into hepatocytes. Identification of hepatic membrane transport systems used by amatoxins.
J Biol.Chem. 1986, 261:12562-12567.
51. Lake JR und Sussman NL.
Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: when you absolutely, positively have to know the answer.
Hepatology 1995, 21:879-882.
52. Lampe KF und McCann MA.
Differential diagnosis of poisoning by North American mushrooms, with particular emphasis on Amanita phalloides-like intoxication.
Ann.Emerg.Med. 1987, 16:956-962.
53. Lee W und Polson J.
Analyzing Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure at UCLA: A Retrospective Look at 18 years' Experience.
Liver Transplantation 2004, 10(7):953-955.
54. Lee WM.
Acute liver failure.
N.Engl.J Med. 1993, 329:1862-1872.
55. Lopez A, Jerez V, Rebollo J, Lombardo AG und Julia JA.
Fulminant Hepatitis and Liver Transplantation.
Annals of Internal Medicine 1988, 108(5):769.
56. Makin AJ, Wendon J und Williams R.
A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993).
Gastroenterology 1995, 109:1907-1916.
57. Marugg D und Reutter FW.
Die Amanita-phalloides-Intoxikation - Moderne therapeutische Massnahmen und

- klinischer Verlauf.
Schweiz.Rundsch.Med.Prax. 1985, 74:972-982.
58. Mas A und Rodes J.
Fulminant hepatic failure.
Lancet 1997, 349(9058):1081-1085.
59. McClain JL, Hause DW und Clark MA.
Amanita phalloides mushroom poisoning: a cluster of four fatalities.
J Forensic Sci. 1989, 34:83-87.
60. Molling J, Pohle W, Klein H und Welte T.
Stellenwert therapeutischer Massnahmen bei der Vergiftung mit dem Grünen Knollenblätterpilz.
Intensivmedizin 1995, 32:37-42.
61. Mutimer DJ, Ayres RC, Neuberger JM, Davies MH, Holguin J, Buckels JA, Mayer AD, McMaster P, und Elias E.
Serious paracetamol poisoning and the results of liver transplantation.
Gut 1994, 35:809-814.
62. O`Grady JG, Gimson AES, O`Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD und Williams R.
Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure.
Gastroenterology 1988, 94:1186-1192.
63. O`Grady J, Alexander G, Hayllar K und Williams R.
Early Indicators of Prognosis in Fulminant Hepatic Failure.
Gastroenterology 1989, 97:439-445.
64. O`Grady JG, Alexander GJ, Thick M, Potter D, Calne RY und Williams R.
Outcome of orthotopic liver transplantation in the aetiological and clinical variants of acute liver failure.
Q.J Med. 1988, 68:817-824.
65. O`Grady JG, Wendon J, Tan KC, Potter D, Cottam S, Cohen AT, Gimson AE und Williams R.
Liver transplantation after paracetamol overdose.
BMJ 1991, 303:221-223.
66. Olson KR, Pond SM, Seward J, Healy K, Woo OF und Becker CE.
Amanita phalloides-type mushroom poisoning.
West J Med 1982, 137:282-289.

67. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH et al.
Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States.
Ann.Intern.Med. 2002, 137(12):947-954.
68. Paar WD, Müller A, Spengler U, Fischer HP, Hertfelder HJ, Hirner A und Sauerbruch T.
Verlauf des akuten Leberversagens und Indikationsstellung zur Lebertransplantation.
Dtsch. med. Wschr. 1998, 123:549-555.
69. Paaso B und Harrison DC.
A new look at an old problem: mushroom poisoning. Clinical presentations and new therapeutic approaches.
Am.J Med. 1975, 58:505-509.
70. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C und Levy VG.
Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria.
J.Hepatol. 1993, 17:124-127.
71. Pawlowska J, Pawlak J, Kaminski A, Jankowska I, Hevelke P, Teisseyre M, Szymczak M, Kalicinski P und Krawczyk M.
Liver transplantation in three family members after Amanita phalloides mushroom poisoning.
Transplantation Proceedings 2002, 34:3313-3314.
72. Peleman RR, Gavaler JS, Van Thiel DH, Esquivel C, Gordon R, Iwatsuki S und Starzl TE.
Orthotopic liver transplantation for acute and subacute hepatic failure in adults.
Hepatology 1987, 7:484-489.
73. Pereira LMM, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM und Williams R.
Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators.
Gut 1992, 33:98-102.
74. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA und Pronczuk de Garbino J.
Poison Severity Score. Grading of Acute Poisoning.
Clinical Toxicology 1998, 36(3):205-213.

75. Piering WF und Bratanow N.
Role of the clinical Laboratory in Guiding treatment of Amanita virosa mushroom poisoning: report of two cases.
Clinical Chemistry 1990, 36(3):571-574.
76. Pinson CW, Daya MR, Benner KG, Norton RL, Deveney KE, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR, Kurkchubasche AG, Ragsdale JW, Alexander JP und Keefe EB.
Liver Transplantation for Severe Amanita phalloides Mushroom Poisoning.
American J of Surgery 1990, 159:493-499.
77. Piqueras J.
Hepatotoxic mushroom poisoning: diagnosis and management.
Mycopathologia 1989, 105:99-110.
78. Poller L.
Progress in Standardisation in Anticoagulant Control.
Hematology Reviews 1987, 1:225-241.
79. Pond SM, Olson KR, Woo OF, Osterloh JD, Ward RE, Kaufman DA und Moody RR.
Amatoxin poisoning in northern California, 1982-1983.
West J Med. 1986, 145:204-209.
80. Quick AJ, Stanley-Brown M und Bancroft FW.
A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice.
Am.J.Med.Science 1935, 190:501-511.
81. Rahman T und Hodgson H.
Clinical management of acute hepatic failure.
Intensive Care Med. 2001, 27(3):467-476.
82. Rela M und Agarwal A.
Liver transplantation.
J Gastroenterol Hepatol. 2002, 17:S294-S297.
83. Riordan SM und Williams R.
Use and validation of selection criteria for liver transplantation in acute liver failure.
Liver Transpl. 2000, 6(2):170-173.
84. Riordan SM und Williams R.
Cause and prognosis in acute liver failure.
Liver Transpl.Surg. 1999, 5:86-89.

85. Rumack BH.
Amanita Poisoning: An Examination of Clinical Symptoms.
In: Faulstich H, Kommerell B und Wieland Th.: Amanita Toxins and Poisoning,
Baden-Baden Köln New York, Verlag Gerhard Witzstrock, 1980.
86. Sanz P, Reig R, Borrás L, Martínez J, Mané R und Corbella J.
Disseminated intravascular coagulation and mesenteric venous thrombosis in
fatal Amanita poisoning.
Hum Toxicol 1988, 7:199-201.
87. Schaible A, Arnold JC, Theilmann L, Mayer zum Büschenfelde K und Otto G.
Indikation zur Lebertransplantation bei Knollenblätterpilzvergiftung.
Transplantationsmedizin 1994, Supplement 1994:11-12.
88. Scheurlen C, Spannbrücker N, Spengler U, Zchoval R, Schulte-Witte H,
Brensing K und Sauerbruch T.
Amanita phalloides intoxications in a family of russian immigrants.
Z Gastroenterol 1994, 32:399-404.
89. Schiodt FV und Lee WM.
Liver transplantation for acute liver failure--better safe than sorry.
Liver Transpl. 2002, 8(11):1063-1064.
90. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdley KV et al.
Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States.
Liver Transpl.Surg. 1999, 5(1):29-34.
91. Seeger R.
Vergiftungen durch höhere Pilze.
Deutsche Apotheker Zeitung 1995, 37:17-54.
92. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ und Rakela J.
Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of
prognostic criteria.
Liver Transpl. 2000, 6(2):163-169.
93. Thiel van DH.
When should a decision to proceed with transplantation actually be made in case
of fulminant or subfulminant hepatic failure: at admission to hospital or when a
donor organ is made available ?
J of Hepatology 1993, 17:1-2.

94. Van Thiel DH, Brems J, Nadir A, Idilman R, Colantoni A, Holt D und Edelstein S.
Liver transplantation for fulminant hepatic failure.
J.Gastroenterol. 2001, 36:361-4.
95. Vesconi S, Langer M, Iapichino G, Costantino D, Busi C und Fiume L.
Therapy of cytotoxic mushroom intoxication.
Crit Care Med. 1985, 13:402-406.
96. Vickers C, Neuberger J, Buckels JA, McMaster P und Elias E.
Liver Transplantation for fulminant hepatic failure (FHF).
Gut 1987, 28:A1345-A1345.
97. Wieland T und Faulstich H.
Fifty years of amanitin.
Experientia 1991, 47:1186-1193.
98. Williams R.
Changing clinical patterns in acute liver failure.
J Hepatol. 2003, 39(4):660-661.
99. Woodle ES, Moody RR, Cox KL, Cannon RA und Ward RE.
Orthotopic Liver Transplantation in a Patient with Amanita Poisoning.
JAMA 1985, 253:69-70.
100. Zachoval R, Günther C, Scheurlen C, Klüppelberg UG, Zilker T, Pape GR und
die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Lebertransplantation im Klinikum Großhadern.
Ein 27jähriger Patient mit wäßrigen Durchfällen, Übelkeit und Erbrechen 10 h
nach Genuß eines Pilzgerichtes.
Internist 1994, 35:385-391.
101. Zilker T und Clarmann von M.
Knollenblätterpilz-Vergiftung.
Deutsches Aerzteblatt 1988, 85(38):2591-2597.
102. Zilker T.
Vergiftung durch amatoxinhaltige Pilze (Phalloidessyndrom).
Klinikerarzt 1995, 10(24):527-534.
103. Zweig MH und Campbell G.
Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in
clinical medicine.
Clinical Chemistry 1993, 39:561-577.

7 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1 Interaktion von α -Amanitin mit RNS-Polymerase-II. (A) Die chemische Struktur des α -Amanitin. (B) Stereoansicht der α -Amanitin Bindungstasche in der RNS-Polymerase-II. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 February 5; 99 (3): 1218–1222. Copyright © 2002, The National Academy of Sciences. [18, Seite 1221]	7
Abb. 2 Altersverteilung nach dem Fallausgang	17
Abb. 3 Verteilung der Latenzzeit nach dem Fallausgang	19
Abb. 4 Verteilung des Zeitintervalls Giftaufnahme Behandlungsbeginn nach dem Fallausgang.....	21
Abb. 5 Verteilung des Zeitintervalls Erstsymptomatik-Klinikaufnahme nach dem Fallausgang.....	22
Abb. 6 Verteilung des Zeitintervalls Giftaufnahme - Versterben	24
Abb. 7 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals GPT.....	30
Abb. 8 GPT: Mittelwert +/- Standardabweichung pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang	31
Abb. 9 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal GPT größer 1500 U/l.....	32
Abb. 10 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Bilirubin	34
Abb. 11 Bilirubin: Mittelwert +/- Standardabweichung pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang	36
Abb. 12 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Bilirubin größer 19 mg/dl.....	37
Abb. 13 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Bilirubin größer 6 mg/dl.....	38
Abb. 14 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Kreatinin	40
Abb. 15 Kreatinin: Mittelwert +/- Standardabweichung pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang	42
Abb. 16 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Kreatinin größer 1,2 mg/dl.....	43
Abb. 17 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Kreatinin größer 2 mg/dl.....	44
Abb. 18 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Quick.....	46
Abb. 19 Quick: Mittelwert +/- Standardabweichung pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang	48
Abb. 20 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Quick kleiner 21 %	49
Abb. 21 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Quick kleiner 15 %	49
Abb. 22 Vergleich der Prognosemerkmale GPT, Bilirubin, Kreatinin und Quick.....	51
Abb. 23 Quick kombiniert mit GPT	54
Abb. 24 Quick kombiniert mit Bilirubin	55
Abb. 25 Quick kombiniert mit Kreatinin.....	56
Abb. 26 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Quick kombiniert mit Kreatinin....	60
Abb. 27 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Quick kleiner 21 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl.....	62
Abb. 28 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Quick kleiner 16 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl.....	63
Abb. 29 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal Quick kleiner 26 % und Kreatinin größer 1,2 mg/dl.....	64

Abb. 30 Zeitintervall zwischen Prognose und Versterben	65
Abb. 31 ROC-Diagramm: Prognosemerkmal 'Überleben' Quick kombiniert mit Kreatinin.....	69
Abb. 32 Entscheidungsablauf 3. - 10. Tag für Prognosemerkmal 'Überleben' Quick größer gleich 25 % und Kreatinin kleiner gleich 1,2 mg/dl	71
Abb. 33 Quick und Kreatinin 1. Tag nach Giftaufnahme.....	73
Abb. 34 Quick und Kreatinin 2. Tag nach Giftaufnahme.....	74
Abb. 35 Quick und Kreatinin 3. Tag nach Giftaufnahme.....	76
Abb. 36 Quick und Kreatinin 4. Tag nach Giftaufnahme.....	77
Abb. 37 Quick und Kreatinin 5. Tag nach Giftaufnahme.....	78
Abb. 38 Quick und Kreatinin 6. Tag nach Giftaufnahme.....	80
Abb. 39 Quick und Kreatinin 7. Tag nach Giftaufnahme.....	81
Abb. 40 Entscheidungsverfahren für Lebertransplantation	85
Abb. 41 Entscheidungsablauf der Prognosemerkmale fataler Verlauf und Überleben	87
Abb. 42 ROC-Diagramm des Prognosemerkmals Prothrombin-level für fatalen Verlauf nach [46, Seite 67].....	98
Abb. 43 Vergleich der Prognoseparameter für non-acetaminophen-bedingten akuten Leberversagen mit amatoxin-bedingten akuten Leberversagen.....	110
Abb. 44 Vergleich der Prognoseparameter für akutes Leberversagen bei Acetaminophenvergiftung mit den Prognoseparametern für akutes Leberversagen bei Amatoxinvergiftung.....	113

8 Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1 Exemplarische Darstellung des zeitlichen Verlaufes für einen fatalen und nichtfatalen Fallausgang.....	13
Tab. 2 Exemplarische Auswertung des zeitlichen Verlaufes für einen fatalen und nichtfatalen Fallausgang.....	13
Tab. 3 Anzahl Patienten pro Jahr der Vergiftung und Fallausgang	15
Tab. 4 Altersverteilung der Patienten nach Fallausgang	16
Tab. 5 Geschlechtsverteilung der Patienten nach Fallausgang.....	17
Tab. 6 Verteilung der Latenzzeit nach Fallausgang.....	18
Tab. 7 Verteilung des Zeitintervalls zwischen Giftaufnahme und Behandlungsbeginn nach dem Fallausgang	20
Tab. 8 Verteilung des Zeitintervalls zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und Klinikaufnahme nach Fallausgang	21
Tab. 9 Einteilung der Patienten nach Schweregraden.....	23
Tab. 10 Verteilung des Zeitintervalls zwischen Giftaufnahme und Versterben.....	24
Tab. 11 Todesursache der fatalen Verläufe	25
Tab. 12 Unterscheidungskennwerte des Fallausgangs von GPT bei Grenzwerten von 100 - 4500 U/l	29
Tab. 13 GPT pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang	31
Tab. 14 Unterscheidungskennwerte des Fallausgangs von Bilirubin bei Grenzwerten von 1 - 20 mg/dl.....	33
Tab. 15 Bilirubin pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang.....	35
Tab. 16 Unterscheidungskennwerte des Fallausgangs von Kreatinin bei Grenzwerten von 1 - 6,5 mg/dl.....	39
Tab. 17 Kreatinin pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang	41
Tab. 18 Unterscheidungskennwerte des Fallausgangs von Quick bei Grenzwerten von 7 - 55 %	45
Tab. 19 Quick pro Tag nach Giftaufnahme und Fallausgang	47
Tab. 20 Rangordnung von GPT, Bilirubin, Kreatinin und Quick über den Grenzwert mit der geringsten Fehlersumme	52
Tab. 21 Unterscheidungskennwerte des fatalen Fallausgangs von Quick kombiniert mit Kreatinin.....	58
Tab. 22 Unterscheidungskennwerte des nicht-fatalen Fallausgangs von Quick kombiniert mit Kreatinin.....	67
Tab. 23 Quick und Kreatinin 1. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Versterben	73
Tab. 24 Quick und Kreatinin 1. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Überleben	73
Tab. 25 Quick und Kreatinin 2. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Versterben	74
Tab. 26 Quick und Kreatinin 2. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Überleben	75
Tab. 27 Quick und Kreatinin 3. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Versterben	76
Tab. 28 Quick und Kreatinin 3. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Überleben	76
Tab. 29 Quick und Kreatinin 4. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Versterben	77
Tab. 30 Quick und Kreatinin 4. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Überleben	77

Tab. 31 Quick und Kreatinin 5. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Versterben	79
Tab. 32 Quick und Kreatinin 5. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Überleben	79
Tab. 33 Quick und Kreatinin 6. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Versterben	80
Tab. 34 Quick und Kreatinin 6. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Überleben	80
Tab. 35 Quick und Kreatinin 7. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Versterben	81
Tab. 36 Quick und Kreatinin 7. Tag nach Giftaufnahme: Prognosemerkmal für Überleben	82
Tab. 37 Anteile pro Tag der nicht klassifizierten und der klassifizierten Patienten pro Fallausgang (Verstorben oder Überlebend) und Vorhersage (richtig oder falsch)	87
Tab. 38 Häufigkeiten und Letalität von Kreatinin-Maximum des Gesamtverlauf in Kreatininbereichen [35, Seite 1170, Abb. 5.]	93
Tab. 39 Häufigkeiten und Letalität von Quick-Minimum des Gesamtverlauf in Quickbereichen [35, Seite 1169, Abb. 2.]	95
Tab. 40 Unterscheidungskennwerte des fatalen Fallausgangs von Prothrombin level bei Grenzwerten von 10 - 41 % nach [46, Seite 67]	97
Tab. 41 Laborparameter von in der Literatur veröffentlichten fatalen Verläufen	102
Tab. 42 Laborparameter von in der Literatur veröffentlichten schweren Verläufen	103
Tab. 43 Laborparameter von in der Literatur veröffentlichten Verläufen von Amatoxinvergiftung, bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde	104
Tab. 44 Bewertung der Prognoseparameter für das akute Leberversagen der Ätiologiegruppe "Non-Acetaminophen" des King's College Hospital, London [63, Seite 443]	109
Tab. 45 Bewertung der Prognoseparameter für das akute Leberversagen bei Amatoxinvergiftung	109
Tab. 46 Bewertung der Prognoseparameter für das akute Leberversagen der Ätiologie "Acetaminophen" des King's College Hospital, London [63, Seite 442]	112
Tab. 47 Bewertung der Prognoseparameter für das akute Leberversagen bei Amatoxinvergiftung	112
Tab. 48 Voraussetzungen einer Umrechnung von Gerinnungsmeßergebnissen ..	117

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Thomas Zilker für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit an der von ihm geleiteten Toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, sowie Herrn Dr. Norbert Felgenhauer für seine Betreuung und seine freundliche Hilfsbereitschaft bei allen auftretenden Fragen, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.