

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

**Der renale Resistance Index als Prognosefaktor
bei Patienten mit Leberzirrhose**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julia Kathrin Sommer

aus Nürnberg

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Veit Gülberg

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christan Steib

Mitbetreuung durch

die promovierten Mitarbeiter: Dr. Manuela Götzberger
Dr. Hans Christoph Kaiser

Dekan: Prof. Dr. med. dent Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2017

Eidesstattliche Versicherung

Sommer, Julia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Der renale Resistance Index als Prognosefaktor
bei Patienten mit Leberzirrhose“**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ulm, 12.05.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Gewidmet meinen Eltern

1	EINLEITUNG	7
1.1	Leberzirrhose	7
1.1.1	Definition und Pathogenese	7
1.1.2	Diagnostik	7
1.1.3	Komplikationen	8
1.1.4	Prognose	12
1.2	Das hepatorenale Syndrom	13
1.2.1	Definition und Geschichte	13
1.2.2	Epidemiologie	14
1.2.3	Pathogenese	14
1.2.4	Diagnostik	16
1.2.5	Prognose	17
1.3	Renaler Resistance Index als dopplersonographischer Parameter	18
1.3.1	Grundlagen der Dopplersonographie	18
1.3.2	Sonographische Messung des renalen Resistance Index	19
2	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	21
3	PATIENTEN UND METHODEN	22
3.1	Studiendesign	22
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.3	Patientenkollektiv	23
3.3.1	Teil I: Verlauf des renalen RI-Wertes bei Patienten mit Leberzirrhose	25
3.3.2	Teil II: Bedeutung des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor	26
3.4	Erfasste Parameter	27
3.4.1	Klinische Parameter	27
3.4.2	Laborchemische Parameter	27
3.4.3	Sonographische Parameter	28
3.4.2	Korrelation zwischen renalem RI-Wert und Serumkreatinin	29
3.5	Untersuchungsmethode	30
3.5.1	Untersuchungsbedingungen	30
3.5.2	Ablauf der renalen RI-Messung	30
3.6	Statistik	31
4	ERGEBNISSE	32
4.1	Teil I: Verlauf der renalen RI-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose	32
4.1.1	Patientencharakteristika	32
4.1.2	Laborchemische Parameter	34
4.1.3	Sonographische Parameter	38
4.1.4	Renale RI-Messung	39
4.1.5	Korrelation der renalen RI-Werte in der Verlaufsuntersuchung	40
4.2	Teil II: Bedeutung des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor	42
4.2.1	Patientencharakteristika	42
4.2.2	Laborchemische Parameter	45
4.2.3	Renale RI-Messung	46
4.2.4	Zusammenhang zwischen renalem RI-Wert und Verlauf des Serumkreatinins	47

4.2.5	RI-Messung als Prognosefaktor im Vergleich zu Child-Pugh- und MELD Score.....	48
5	DISKUSSION	51
5.1	Methodik.....	51
5.1.1	Patientenkollektiv.....	51
5.1.2	Untersuchungsbedingungen	51
5.2	Verlauf des renalen RI-Wertes bei Patienten mit Leberzirrhose.....	52
5.2.1	Diskussion der klinischen und laborchemischen Parameter	52
5.2.2	Sonographische Parameter	54
5.2.3	Renale RI- Messung	55
5.2.4	Korrelation der renalen RI-Werte in der Verlaufsuntersuchung.....	56
5.3	Bedeutung des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose.....	58
5.3.1	Methodik	58
5.3.2	Beurteilung klinischer Parameter	59
5.3.3	Vergleich von renalem RI-Wert und Serumkreatininwert als Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose	59
5.3.4	Zusammenhang zwischen renalem RI-Wert und Serumkreatinin.....	61
5.3.5	Vergleich des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor mit anderen Leberzirrhose-Scores.....	62
5.4	Schlussfolgerung.....	63
6	ZUSAMMENFASSUNG	64
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	68
8	ANHÄNGE	74
8.1	Abkürzungen	74
8.2	Abbildungsverzeichnis	76
8.3	Tabellenverzeichnis	77
9	DANKSAGUNG.....	78

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

1.1.1 Definition und Pathogenese

Die Leberzirrhose ist eine progredient und meist irreversibel verlaufende Erkrankung, die durch langanhaltende Einwirkung von Noxen oder Entzündungsreaktionen hervorgerufen wird. In der westlichen Welt sind 40-50 % der Zirrhosen alkoholtoxischer Genese und ca. 30-40 % werden durch chronische Virushepatitiden wie Hepatitis B und C hervorgerufen. Weitere Ursachen sind z.B. Autoimmunerkrankungen, angeborene Stoffwechselstörungen, Medikamente wie Methotrexat, Noxen wie Arsen und Aflatoxine und posthepatische Ursachen wie die Rechtsherzinsuffizienz.

Bei der Leberzirrhose kommt es zu einem diffusen Umbau durch Entzündung, Fibrose und ungeordnete Regeneration. Dabei wird die normale Läppchenarchitektur durch Bildung von sogenannten Regeneratknoten zerstört und die Durchblutung und Funktion des Organs stark geschädigt. Die Leber kann je nach Schweregrad der Zirrhose und des damit verbundenen Parenchymuntergangs ihre Syntheseleistung nicht mehr oder nur unzureichend erfüllen [1].

1.1.2 Diagnostik

Klinisch lässt sich eine zu Beginn eher vergrößerte, im Verlauf jedoch oft eine verkleinerte, verhärtete und knotig veränderte Leber tasten. Zusätzlich finden sich in der körperlichen Untersuchung häufig ein Ikterus und die damit verbundenen Kratzspuren, Ödeme, Kachexie, Caput medusae, Spider naevi, Lacklippen bzw. -zunge, Hautatrophie, Palmar- und Plantarerythem, beim Mann Verlust der Sekundärbehaarung, Hodenatrophie und Gynäkomastie und bei der Frau Amenorrhoe.

Laborchemisch lassen sich, sobald die Syntheseleistung der Leber eingeschränkt ist, erniedrigte Konzentrationen der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (messbar am Quickwert/INR), erniedrigte Albuminwerte und eine Verminderung der Cholinesterase nachweisen. Der Bilirubinwert im Serum kann dagegen erhöht sein.

Die Transaminasen (GOT und GPT) sind nur in entzündlichen Phasen deutlich erhöht, sonst häufig auch normal oder nur leicht angestiegen und damit kein geeigneter Parameter für die Diagnosestellung oder zur Verlaufsbeobachtung einer Leberzirrhose.

Im Rahmen von Mangelernährung, Blutungen und der häufig vergrößerten Milz kann es zu Blutbildveränderungen kommen. Auch eine Hyponatriämie als Folge der portalen Hypertension mit Flüssigkeitsretention ist häufig zu finden [2, 3].

Sonographisch zeigen sich ein inhomogenes, vergrößertes Leberparenchym mit Regeneratknoten, eine unregelmäßige Oberfläche, ein vergrößerter Lobus caudatus, ein abgerundeter Leberunterrand, rarefizierte Lebervenen und eine verminderte Komprimierbarkeit der Leber.

Als Zeichen einer bereits bestehenden portalen Hypertension können Aszites, eine Splenomegalie, eine rekanalisierte Umbilikalvene, weitere Kollateralkreisläufe, und ein duplexsonographisch verminderter oder retrograder Blutfluss in Pfortader, V. lienalis oder V. mesenterica superior sowie eine geringere Komprimierbarkeit der V. lienalis oder der V. mesenterica superior beobachtet werden.

Bei unklarer oder nicht sicher aufgrund laborchemischer oder bildgebender Verfahren zu stellender Diagnose ist die Leberbiopsie die Methode der Wahl zur histologischen Sicherung.

1.1.3 Komplikationen

Die Leberzirrhose ist eine Erkrankung, die zu Beginn oft symptomarm verläuft und häufig erst nach Jahren mit Auftreten von Komplikationen diagnostiziert wird. Die Komplikationen sind im Wesentlichen entscheidend sowohl für den weiteren klinischen Verlauf als auch für die Lebenserwartung des einzelnen Patienten.

Eine wichtige Komplikation ist die **portale Hypertension**. Sie ist definiert als eine pathologische Erhöhung des Pfortaderdruckgradienten. Der Pfortaderdruckgradient besteht zwischen Portalvene und Vena cava inferior und zeigt normalerweise Werte zwischen 1-5 mmHg [4]. Bei Werten zwischen 5-9 mmHg spricht man von einem präklinischen portalen Hypertonus. Bei Vorliegen von Komplikationen wie Kollateralkreisläufen und Ösophagusvarizen oder ab einem Druckgradienten von ≥ 10 mmHg wird ein klinisch signifikanter

portaler Hypertonus diagnostiziert [5]. Sonographische Zeichen sind eine reduzierte Flussgeschwindigkeit der Pfortader bis hin zur Flussumkehr, ein Durchmesser der Pfortader > 15 mm, eine vergrößerte Milz sowie der Nachweis von Kollateralkreisläufen und Aszites. Gerade die dopplersonographisch erhobenen Befunde haben eine hohe Spezifität für den Nachweis eines signifikanten portalen Hypertonus und sind nicht invasiv und wiederholbar zu bestimmen [6]. Eine deutlich invasivere Methode stellt die Ermittlung des hepatisch-venösen Druckgradienten (HVVG) durch Einbringung eines Katheters in die Lebervene mit Wedgedruckmessung dar [4, 7].

Die Ursache des portalen Hypertonus ist eine Zunahme des Widerstandes im Pfortadersystem, die bei der Leberzirrhose einerseits durch die Zerstörung der normalen Leberstruktur und andererseits auch durch funktionelle Änderungen der sinusoidalen und extrasinusoidalen kontraktiven Elemente bedingt ist [8, 9]. Durch den erhöhten portalen Druck kommt es zu einer Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und damit zu einer Verminderung des effektiven Blutvolumens, was wiederum eine Aktivierung endogener vasoaktiver Systeme zur Folge hat und den portalen Widerstand weiter erhöht [10].

Durch den erhöhten Druck im Pfortadersystem kommt es zur Entstehung von Kollateralkreisläufen, häufig verbunden mit einer Splenomegalie, Entstehung von Ösophagus- oder Fundusvarizen, Rekanalisierung der Umbilicalvene mit Ausbildung eines Caput medusae, zur Anastomosenbildung zwischen der Vena rectalis superior und den Venae rectalis mediae und inferiores mit Hämorrhoidenbildung und zur Ansammlung von Aszites. Die akute Ösophagusvarizenblutung stellt eine wichtige und lebensbedrohliche Komplikation dar. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Leberzirrhose finden sich bei ca. 60 % der Patienten mit dekompensierter und bei etwa 30 % der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose bereits Ösophagusvarizen [11].

Eine häufig entscheidende Komplikation ist die **Aszitesbildung**. Aszites ist als eine pathologische Ansammlung von freier Flüssigkeit im Abdomen definiert. Prognostisch ist die Aszitesbildung bei Patienten mit Leberzirrhose ein ungünstiges Zeichen. Die 2-Jahres-Überlebensrate wird in der Literatur mit 50 % angegeben [12].

Pathogenetisch geht man bei der Aszitesentstehung inzwischen von der sogenannten „periphreal vasodilation hypothesis and the forward theory of ascites formation“ aus [13]. Diese Hypothese beinhaltet als Ausgangspunkt die

arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, die zwei verschiedene Ereignisse zur Folge hat: Einerseits kommt es zur Änderung der splanchnischen Mikrozirkulation mit folgendem Anstieg von Kapillardruck und -permeabilität sowie zur vermehrten Lymphbildung.

Andererseits verursacht der Abfall des zentralen effektiven Blutvolumens eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und des sympathischen Nervensystems, sowie eine nicht-osmotische ADH-Ausschüttung. Es kommt zu einer erhöhten Wasserretention durch die Nieren. Das gleichzeitige Auftreten beider Phänomene führt zur Aszitesbildung [14].

Bei 8 - 30 % der hospitalisierten Patienten mit Aszites tritt als weitere schwere Komplikation eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) auf. Symptome können erhöhte Temperaturen, Bauschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Ileus sein. Viele Patienten zeigen jedoch keine oder kaum Symptome. Diagnostiziert wird die SBP durch eine Aszitespunktion mit Nachweis einer erhöhten Granulozytenanzahl ($> 250 /\mu\text{l}$). Die häufigsten Keime sind Escherichia coli und andere gramnegative Bakterien aus der Enterobacterfamilie sowie Streptokokken. Meist gelangen die Keime durch lymphogene bzw. hämatogene Streuung in den Aszites [15]. Eine rasche antibiotische Therapie ist entscheidend; wird mit einem Cephalosporin der 3. Generation behandelt, kann eine Heilungsrate von bis zu 80 % erreicht werden [16].

Eine ebenfalls prognostisch ungünstige Komplikation ist das **hepatorenale Syndrom**. Definition, Pathogenese, Epidemiologie, Diagnostik und Prognose sind unter Kapitel 1.21.2 genauer beschrieben.

Die **hepatische Enzephalopathie** (HE) ist eine wichtige neuropsychiatrische Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose, die sich langsam entwickelt. Man geht davon aus, dass die mangelnde Entgiftungsfunktion der Leber und die dadurch entstehende Erhöhung des Ammoniakspiegels dafür verantwortlich sind. Zu Beginn finden sich eine vermehrte Schläfrigkeit und Persönlichkeitsänderungen. Eine verkürzte Konzentrationsspanne sowie Auffälligkeiten in der muskulären Koordination werden z.B. an veränderten Schriftproben und einem flapping tremor sichtbar und können sich bis hin zu Stupor und Koma entwickeln [17] (siehe Tabelle 1).

HE Grad I	Beginnende Somnolenz, Konzentrationsstörungen, Verwirrung, verwaschene Sprache, beginnender flapping Tremor
HE Grad II	Stärkere Somnolenz, Apathie, veränderte Schriftproben, Dysarthrie, beginnende EEG-Veränderungen, flapping-tremor
HE Grad III	Sopor, Verwirrtheit, unzusammenhängende Sprache, erhöhter Muskeltonus bis hin zur Spastik, beginnender Foetus hepaticus
HE Grad IV	Coma hepaticum, erloschene Korneal- und Muskeleigenreflexe, keine Reaktion auf Schmerzreize, Foetor hepaticus

Tabelle 1: Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE) nach den West Haven Kriterien [18]

Zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung eignen sich EEG und verschiedene psychometrische Tests [19]. Zur Therapie und Prophylaxe der HE wird eine Minimierung der Ammoniakkbildung durch eine Reduktion der Eiweißzufuhr angestrebt.

Das **hepatozelluläre Karzinom** (HCC) ist mit einer Häufigkeit von 54-70 % die häufigste Todesursache bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Die Überlebensrate nach 1 Jahr liegt bei 36 %, nach 3 Jahren bei nur noch 17 % [20]. Die Ätiologie der Leberzirrhose spielt bei der Inzidenz eine entscheidende Rolle. Patienten mit einer Leberzirrhose auf Grund einer persistierender Hepatitis-C- und -B- Infektion zeigen für das HCC eine jährliche Inzidenz von 17 % in Europa und den Vereinigten Staaten. Insgesamt entstehen 80 % der HCC weltweit auf dem Boden einer HCV- bzw. HBV-Infektion [21]. Patienten mit Stoffwechselerkrankungen wie Hämochromatose oder Porphyria cutanea tarda haben ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko an einem HCC zu erkranken. Aber auch Alter, männliches Geschlecht und fortgeschrittenes Stadium der Leberzirrhose gelten als Risikofaktoren für das HCC [22]. Meist zeigen die Patienten in der Frühphase der Erkrankung keine spezifischen Symptome. Die Diagnostik erfolgt über bildgebende Verfahren, den Serummarker α -Fetoprotein und in nicht eindeutigen Fällen mittels gezielter Punktion. Als Screeningmethode ist die B-Bild-Sonographie ein geeignetes Mittel [23] und wird sowohl von der Gesellschaft für Gastroenterologie als auch von der

deutschen Krebsgesellschaft als Früherkennungsuntersuchung in der aktuellen Leitlinie empfohlen. Die kontrastverstärkte Sonographie dient zur weiteren Charakterisierung eines Lebertumors, ermöglicht in der Regel jedoch keine bessere Detektionsmöglichkeit aufgrund einer nur in der fröharteriellen Phase auftretenden Hypervaskularisation.

1.1.4 Prognose

Die Prognose ist stark abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Zur Einschätzung wird üblicherweise der Child-Pugh-Score eingesetzt [24–26]. Dieser setzt sich aus dem Grad der hepatischen Enzephalopathie, der Aszitesmenge und den laborchemischen Parametern Albumin i. S., Bilirubin i.S. und Quick i.S. zusammen. (siehe Tabelle 2)

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i. Serum (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Aszites	Fehlend	gering	ausgeprägt
Bilirubin i. Serum (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70	40-70	< 40
Enzephalopathie	Keine	Grad I,II	Grad III,IV

Tabelle 2: Zusammensetzung des Child-Pugh-Score

Ein Patient mit einer Leberzirrhose kann bei der Ermittlung des Schweregrades Punktzahlen zwischen 5-15 Punkten erreichen.

Die Stadieneinteilung geschieht folgendermaßen:

Child A = 5-6 Punkte

Child B = 7-9 Punkte

Child C = 10-15 Punkte

Die 1-Jahres-Überlebensrate wird für Patienten im Child-Stadium A mit 100 %, im Child-Stadium B mit 80 % und im Child-Stadium C mit 45 % angegeben [27]. Neben dem langjährig evaluiertem Child-Pugh-Score wurde 2002 der MELD Score etabliert und seither zur Einschätzung der Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose und geplanter Lebertransplantation eingesetzt [28, 29]. Der MELD Score errechnet sich aus den laborchemischen Parametern Kreatinin i. S., Bilirubin i. S. und INR und ist dem Child-Pugh-Score hinsichtlich

der Vorhersage der zu erwartenden verbleibenden Lebensdauer bei Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium überlegen [30].

1.2 Das hepatorenale Syndrom

1.2.1 Definition und Geschichte

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist ein funktionelles, oligures Nierenversagen mit schlechter Prognose bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und portaler Hypertension. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine Leberzirrhose, aber auch Patienten mit alkoholischer Fettleberhepatitis oder akutem Leberversagen können ein hepatorenales Syndrom entwickeln [31]. Typischerweise kommt es bei Patienten mit Leberzirrhose im Rahmen eines HRS zu einem akuten Anstieg des Serumkreatinins und einer Abnahme der Diurese ohne andere Ursachen für eine Niereninsuffizienz. Prinzipiell ist das Nierenversagen reversibel. Es existieren Berichte von erfolgreichen Transplantationen der Nieren von HRS-Patienten an Patienten mit Nierenversagen anderer Genese [32] und umgekehrt der Normalisierung der Nierenfunktion bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom nach Lebertransplantation [33].

Beobachtungen zu renalen Funktionsstörungen bei Patienten mit Lebererkrankungen und Aszites wurden bereits im 19. Jahrhundert von Frerichs beschrieben. Austin Flint konnte kurz davor im Jahr 1863 durch postmortale Obduktionen zeigen, dass dieses Nierenversagen in den meisten Fällen ohne histologische Veränderungen der Nieren einhergeht [34].

1932 wurde der Begriff „hepatorenales Syndrom“ von Helwig und Schutz gebraucht, allerdings damals als akutes, letal verlaufendes Nierenversagen nach Operationen an den Gallenwegen [35]. Hecker und Sherlock brachten schließlich im Jahr 1956 das HRS in Zusammenhang mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose und konnten bereits wichtige Rückschlüsse auf den Pathomechanismus ziehen [36].

Man unterscheidet zwei Typen des hepatorenalen Syndroms:

Das hepatorenale Syndrom **Typ 1** ist gekennzeichnet durch ein rasch progredientes Nierenversagen innerhalb von zwei Wochen mit Verdopplung des Serum-Kreatinins auf Werte $> 2,5$ mg/dl oder Abnahme der 24h-Kreatininclearance auf < 20 ml/min.

Das hepatorenale Syndrom **Typ 2** ist gekennzeichnet durch eine langsamere und chronische Abnahme der Nierenfunktion über Wochen hinweg. Hier sollte definitionsgemäß das Kreatinin im Serum über 1,5 mg/dl oder die GFR unter 40 ml/min sein, um die Diagnose eines hepatorenalen Syndroms Typ 2 zu stellen [34, 37, 38].

1.2.2 Epidemiologie

Zur Inzidenz des hepatorenalen Syndroms existieren sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur. Gines et al. geben die Wahrscheinlichkeit eines Patienten mit Leberzirrhose und Aszites, ein hepatorenales Syndrom zu entwickeln, bei ungefähr 18 % innerhalb eines Jahres und bei 39 % innerhalb von fünf Jahren an [39]. Nach Arroyo et al. liegt die jährliche Inzidenz bei etwa 8 % [37].

1.2.3 Pathogenese

Pathophysiologisch geht man davon aus, dass es in Folge der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der gesteigerten Sympathikus-Aktivität zu einer Vasokonstriktion in der Nierenrinde kommt, die zum funktionellen Nierenversagen führt. Dies wurde anhand von Untersuchungen wie z.B. renale Arteriographie [40], Xenon-Auswasch-Technik [41] und Duplex-Sonographie bestätigt [42].

Es gibt verschiedene Theorien über die Ursachen der renalen Vasokonstriktion. Am meisten verbreitet und akzeptiert ist die so genannte *Arterial Vasodilation Theory* [43].

Das initiale Ereignis ist - dieser Theorie nach - die portale Hypertension, die über verschiedene Mechanismen zur vermehrten Ausschüttung vasodilatatorischer Mediatoren führt (siehe auch Kapitel 1.1.3). Hier scheint vor allem Stickstoffmonoxid (NO) eine entscheidende Rolle zu spielen, aber auch erhöhte Spiegel von Kohlenmonoxid, Prostaglandinen und vasodilatatorischen Peptiden können nachgewiesen werden. Die Folge ist eine Vasodilatation vor allem im Splanchnikusgebiet und damit eine Abnahme des effektiven Blutvolumens [44]. Zunächst ist der intravasale Volumenmangel noch gering, so dass der Organismus die veränderte Kreislaufsituation durch Zunahme des Plasmavolumens, sowie durch eine erhöhte Herzfrequenz ausgleichen kann

(Stadium der kompensierten Leberzirrhose) [45]. Mit Progression der Leberzirrhose verstärkt sich jedoch auch die Vasodilatation. Infolge dessen nehmen das effektive Blutvolumen und damit auch der arterielle Druck rapide ab. Es kommt zu einer barorezeptor-vermittelten, gesteigerten Aktivität vasokonstriktiver Mechanismen (wie z.B. sympathisches Nervensystem, Renin-Angiotensin-System und antinatriuretischer Faktoren) mit Wasser- und Salzretention. Durch gesteigerte Permeabilität und veränderten Kapillardruck bildet sich Aszites [46]. Im Splanchnikusgebiet bleibt die Vasodilatation bestehen, da die lokalen Vasodilatoren potenter sind als die produzierten Vasokonstriktoren.

Auch in den Nieren herrscht zunächst ein Gleichgewicht zwischen den vasoaktiven Substanzen, sodass die Perfusion erhalten bleibt. Die renale Hypoperfusion bis hin zum hepatorenenalen Syndrom entsteht schließlich durch maximale Aktivität der Vasokonstriktoren und/oder verminderte Produktion vasodilatativer Mediatoren (siehe Abbildung 1).

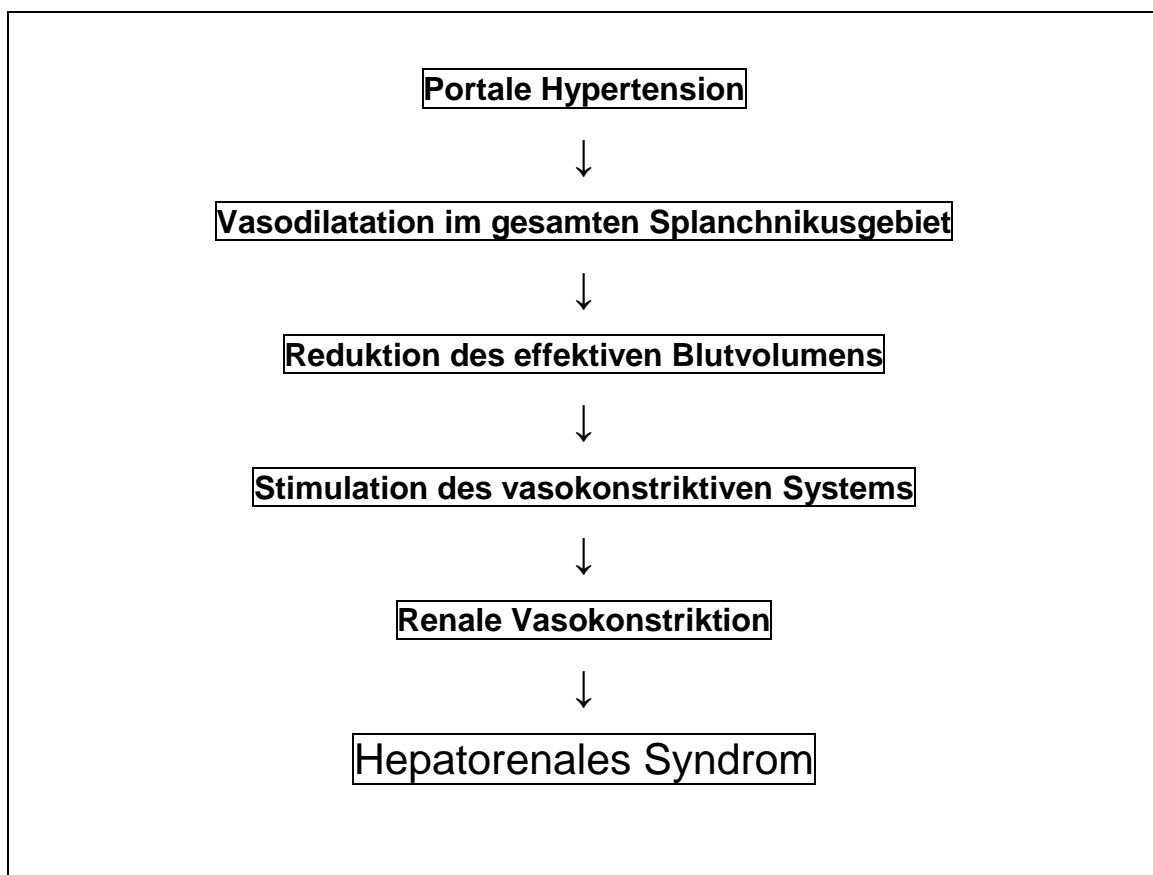


Abbildung 1: Mechanismus des HRS

Desweiteren existieren Studien, die ein niedriges Herzzeitvolumen als Risikofaktor für das hepatorenale Syndrom beschreiben [47, 48]. Als mögliche Ursache wird die sogenannte „zirrhotische Kardiomyopathie“ diskutiert, die zu einer verminderten Reizantwort sowie zu einer veränderten Repolarisation und ventrikulären Hypertrophie führt [49].

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnose eines hepatorenalen Syndroms zu sichern bereitet immer wieder Schwierigkeiten. Dies liegt zum einen daran, dass das HRS funktioneller Genese und dementsprechend eine Ausschlussdiagnose ist und zum anderen an der Komplexität des Geschehens.

Erstmals wurden 1978 Diagnosekriterien in Sassari, Italien, erstellt. Die 1994 aufgrund von neuen Erkenntnissen und Therapieoptionen erfolgten Änderungen [34], wurden nun zuletzt 2007 nochmals durch den „International Ascites Club“ überarbeitet [49]. In diesem Konsensuspapier wurde nicht nur eine neue Definition des HRS erstellt, sondern auch versucht, praktikablere Diagnostik-Richtlinien für den Alltag zu errichten (siehe Abbildung 2). So wurden die Kreatinin-Clearance zu Gunsten des einfacher zu bestimmenden Kreatinins im Serum sowie die Nebenkriterien herausgenommen. Zusätzlich wird nun auch ein Nierenversagen im Rahmen einer bakteriellen Infektion ohne Zeichen eines septischen Schocks als hepatorenales Syndrom definiert.

Sobald alle 6 Kriterien erfüllt sind, wird von einem hepatorenalem Syndrom ausgegangen:

Neue Diagnostikkriterien für das hepatorenale Syndrom bei Patienten mit Leberzirrhose [49]:

1. Leberzirrhose mit Aszites
2. Serum-Kreatinin > 1,33 µmol/l (1,5 mg/dl)
3. Keine Besserung des Serum-Kreatinins (Abnahme des Serum-Kreatinins auf ≤ 1,33 µmol/l) 2 Tage nach Absetzen der diuretischen Therapie und Volumengabe mit Albumin (empfohlene Gabe von Albumin 1 g/kg KG pro Tag bis zu einem Maximum vom 100 g/Tag)
4. Kein Schockgeschehen
5. Keine laufende oder kürzlich stattgefundene Therapie mit nephrotoxischen Substanzen
6. Kein Nachweis einer parenchymatösen Nierenerkrankung, die durch eine Proteinurie von > 500 mg/Tag, eine Mikrohämaturie (> 50 Erythrozyten pro Gesichtsfeld) oder sonographisch auffällige Nieren diagnostiziert wird

Abbildung 2: Diagnosekriterien für das hepatorenale Syndrom

1.2.5 Prognose

Das hepatorenale Syndrom ist die Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites mit der schlechtesten Prognose. Eine spontane Remission findet sich äußerst selten [38]. Bis Mitte 1990 wurde die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit HRS Typ1 in der Literatur mit 1,7 Wochen [39] und Typ 2 mit 6-12 Monaten [50] angegeben. Mit Einführung neuer Therapiemöglichkeiten wie TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) und Vasokonstriktoren haben sich die Überlebenszeiten etwas verlängert. Aktuell besteht die Therapie der ersten Wahl aus der Kombinationsbehandlung mit Albumin und Terlipressin [51]. Die einzige kausale Therapiemöglichkeit ist jedoch die Lebertransplantation. Die 5-Jahres-Überlebenszeit von Patienten mit Leberzirrhose und HRS liegt nach Lebertransplantation mit 60 % etwas niedriger als bei Patienten ohne HRS, bei denen nach 5 Jahren noch 68 % leben [52]. Aufgrund der langen Wartezeiten auf Spenderorgane sterben jedoch viele Patienten trotz Behandlung vor der Transplantation.

Abbildung 3 zeigt die unterschiedliche Prognose für Patienten mit HRS Typ 1 und Typ 2, sowie die signifikant bessere Lebenserwartung für Patienten mit Leberzirrhose und Aszites, aber ohne HRS:

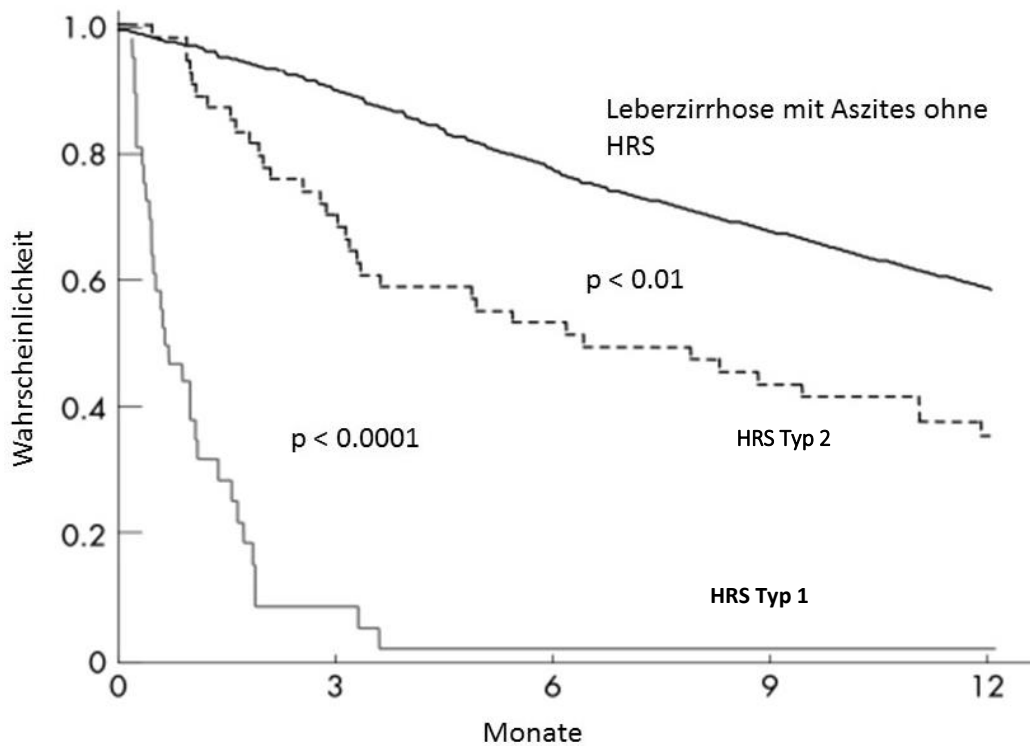


Abbildung 3: Lebenserwartung bei Patienten mit HRS Typ 1 und 2 sowie ohne HRS [49]

1.3 Renaler Resistance Index als dopplersonographischer Parameter

1.3.1 Grundlagen der Dopplersonographie

Die Dopplersonographie ist eine sonographische Methode zur Messung von Flussgeschwindigkeiten in Gefäßen. Dabei werden vom Schallkopf Ultraschallwellen mit bestimmter Frequenz ausgesendet und von Erythrozyten mit veränderter Frequenz reflektiert. Die Frequenzänderung hängt von der jeweiligen Geschwindigkeit der Erythrozyten ab [53]. Mittels Farbkodierung können somit auch im B-Bild nicht sichtbare, kleine Gefäße z.B. in den Nieren oder Lymphknoten dargestellt werden und die Flussrichtung festgestellt werden. Zusätzlich gelingt dadurch auch eine Zuordnung von unklaren Strukturen anhand des Vaskularisationsmusters z.B. Lymphknoten versus andere Raumforderung.

Quantitative Aussagen über die Flussgeschwindigkeiten können durch den zusätzlichen Einsatz der Duplexsonographie getroffen werden. Dabei können das zweidimensionale Schnittbild und das farbkodierte Dopplersignal simultan wiedergegeben werden. Somit ist es während der Untersuchung möglich, sich jederzeit im Gefäßsystem zu orientieren [54].

Die Messung des Resistance-Index (RI) und des Pulsatilitätsindex (PI) stellen die häufigsten in der Dopplersonographie abgeleiteten Indices dar.

PI und RI werden zur indirekten Beurteilung des Gefäßwiderstandes bestimmt und mit folgenden Formeln berechnet:

$$RI = \frac{\text{max. systolische Geschwindigkeit} - \text{min. enddiastolische Geschwindigkeit}}{\text{max. systolische Geschwindigkeit}}$$

$$PI = \frac{\text{max. systolische Geschwindigkeit} - \text{min. enddiastolische Geschwindigkeit}}{\text{über Herzaktion gemittelte Geschwindigkeit}}$$

Anwendung findet vor allem die RI-Messung heutzutage unter anderem in der Gynäkologie zur Überwachung von Risikoschwangerschaften, in der Kinderheilkunde zur Beurteilung der Hirndurchblutung bei Früh- und Reifgeborenen und in der Transplantationsmedizin zur Abschätzung der Organfunktion und Erkennung von Abstoßungsreaktionen.

1.3.2 Sonographische Messung des renalen Resistance Index

Die Messung des renalen RI wird bei der frühzeitigen Erkennung verschiedener Nierenerkrankungen [55, 56] und insbesondere in der Diagnostik von Nierenarterienstenosen und Abstoßung von Nierentransplantaten eingesetzt. Rademacher et al. stellten fest, dass ein renaler RI > 0,8 mindestens drei Monate nach Nierentransplantation mit einer signifikant schlechteren Organfunktion und höherem Organverlust vergesellschaftet war [57].

Der mittlere renale RI-Wert bei gesunden Patienten wurde in verschiedenen Studien ermittelt, um Normwerte zu erstellen.

In einer Arbeit von Platt et al. lag der mittlere RI-Wert von 109 Nieren einer Normalpopulation bei $0,58 \pm 0,05$ [58]. Kim et al. fanden einen mittleren RI-Wert von $0,63 \pm 0,04$ bei 28 Patienten [59], Keogan et al. bei 58 Patienten von $0,60 \pm 0,01$ [60]. Der renale RI-Wert ist jedoch altersabhängig, was die

unterschiedlichen Ergebnisse bei gesunden Probanden erklärt. Gesunde Feten, Säuglinge und Kinder bis 6 Jahre zeigen renale RI-Werte $> 0,7$. Ab einem Alter von 6 Jahren fällt der renale RI wieder auf Werte $< 0,7$ ab, um dann mit zunehmenden Alter wieder anzusteigen. Ursächlich dafür scheint die höhere Plasma-Renin-Aktivität in den noch unreifen Nieren im Kindesalter zu sein. [61–63].

Allgemein akzeptiert ist, dass ein renaler RI-Wert $> 0,7$ bei Erwachsenen als pathologisch angesehen wird [64, 65].

In mehrere Studien wurden bereits erhöhte renale RI-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellt.

Al-Kareemy et al. teilten 43 Patienten mit Leberzirrhose nach Child-Stadium in drei verschiedene Gruppe und führten bei allen Patienten sowohl eine Nierenzintigraphie als auch eine Dopplersonographie mit RI-Messung durch. Sie stellten fest, dass durch die Dopplersonographie Störungen der Nierenperfusion bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert werden können als durch die Nierenzintigraphie [66].

Ob erhöhte renale RI-Werte auch im Langzeitverlauf mit einem erhöhten Risiko für betroffene Patienten einhergehen, eine klinisch relevante Nierenfunktionsstörung oder ein manifestes HRS zu entwickeln, ist noch nicht endgültig geklärt. Auch über die Entwicklung der renalen RI-Werte im weiteren Krankheitsverlauf bei Patienten mit Leberzirrhose und zu deren Korrelation mit eingetretenen Komplikationen existieren bisher kaum Daten.

2 Zielsetzung und Fragestellung

Die vorliegende Studie ist eine prospektive Verlaufsbeobachtung des renalen RI bei Patienten mit Leberzirrhose ohne klinische Kriterien eines HRS zum Ausgangszeitpunkt. In der Ausgangsuntersuchung hatten einige Patienten erhöhte renale RI-Werte bei gleichzeitig normalen Kreatininwerten gezeigt.

Über die Entwicklung der renalen RI-Werte im weiteren Krankheitsverlauf bei Patienten mit Leberzirrhose und deren Korrelation zu eingetretenen Komplikationen existieren bisher kaum Daten.

Hauptziele der Studie

Messung des intrarenalen RI-Wertes bei Patienten mit Leberzirrhose zum Ausgangszeitpunkt und nach einem mindestens 6-monatigen Nachbeobachtungszeitraum.

Vergleich der renalen RI-Werte, sowie Korrelation mit dem klinischen Verlauf.

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

- Wie ist der Verlauf des renalen RI-Wertes bei Patienten mit Leberzirrhose nach einem Beobachtungszeitraum korreliert mit klinischen und laborchemischen Daten?
- Besitzen Patienten mit einem erhöhten renalen RI-Wert bei normalen Retentionsparametern im Verlauf ein erhöhtes Risiko für ein HRS bzw. ist die Letalität dieser Patienten erhöht?
- Wie aussagekräftig ist der renale RI-Wert als Prognosefaktor bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zum Child-Pugh-Score und zum Meld-Score?

Nebenziele:

- Gibt es auch bei Patienten mit Leberzirrhose eine Altersabhängigkeit der renalen RI-Werte?
- In welcher Weise korreliert die Höhe der RI-Werte mit der GFR und mit der Höhe der Na- und Harnstoff-Ausscheidung im Urin?

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine prospektive Verlaufsuntersuchung. Zum Ausgangspunkt wurden zwischen Januar 2003 und März 2005 71 Patienten mit Leberzirrhose während eines ambulanten oder stationären Aufenthaltes in der Medizinischen Klinik – Campus Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München erfasst. Acht Patienten konnten auf Grund von Ausschlusskriterien nicht für die Studie berücksichtigt werden. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten nach vorgegebenem Protokoll eine vollständige Sonographie des Abdomens inklusive renaler RI- Messungen. Darüber hinaus wurden klinische (siehe Kapitel 3.4.1) und laborchemische Parameter (siehe Kapitel 3.4.2) erfasst.

Nach einem zeitlichen Abstand von mindestens 6 Monaten wurde zwischen Januar 2005 und Oktober 2006 eine Verlaufsuntersuchung mit erneuter Erfassung der Parameter durchgeführt.

Dazu wurde zunächst der jeweilige Hausarzt kontaktiert. Mit dessen Einverständnis wurden die Patienten zu einer Verlaufskontrolle der Leberzirrhose im Rahmen der Studie in die Ambulanz der Medizinischen Klinik–Campus Innenstadt einbestellt. Die Verlaufsuntersuchung erfolgte nach dem gleichen Protokoll wie zum Ausgangszeitpunkt.

Einige Patienten wurden auch im Rahmen eines aus anderer Indikation erfolgten ambulanten oder stationären Aufenthaltes in der Medizinischen Klinik erneut erfasst.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zum Ausgangszeitpunkt wurden unter Beachtung der in Abbildung 4 dargestellten Ausschlusskriterien Patienten mit gesicherter Leberzirrhose eingeschlossen, die mindestens 18 Jahre alt waren und deren Nieren sonographisch unauffällig waren.

Ausschlusskriterien:

- insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- maligne Grunderkrankung
- unbehandelte arterielle Hypertonie
- akute Blutung oder Infektion
- dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Nierenarterienstenose und Nephropathien jeglicher Ursache
- starke Schwankungen der dopplersonographischen Flussgeschwindigkeiten durch Arrhythmien

Abbildung 4: Ausschlusskriterien

3.3 Patientenkollektiv

Es handelte sich zum Ausgangszeitpunkt um ein Gesamtkollektiv von 63 Patienten mit gesicherter Leberzirrhose (siehe Abbildung 5).

Im Verlauf konnten 11 Patienten überhaupt nicht kontaktiert werden und mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. Einige Patienten waren nicht erreichbar, inzwischen verzogen oder wegen Pflegebedürftigkeit nicht zu einer Verlaufsuntersuchung zu rekrutieren.

16 Patienten verstarben innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes. Von diesen Patienten wurden Todestag, Todesursache, und der letzte Kreatinin - Wert dokumentiert.

Bei insgesamt 36 Patienten konnte der Verlauf dokumentiert werden.

28 Patienten sind zu einer kompletten Verlaufsuntersuchung (Sonographie und Labor) erschienen.

Von 8 Patienten erhielten wir einen aktuellen Serumkreatinin-Wert über den zuständigen Hausarzt. Somit konnten wir diese Patienten im Hinblick auf die Entwicklung ihrer Nierenfunktion erfassen. Der Tag, an dem die Kreatininbestimmung stattgefunden hatte, wurde hier als Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung dokumentiert. Die Entwicklung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 5 dargestellt.

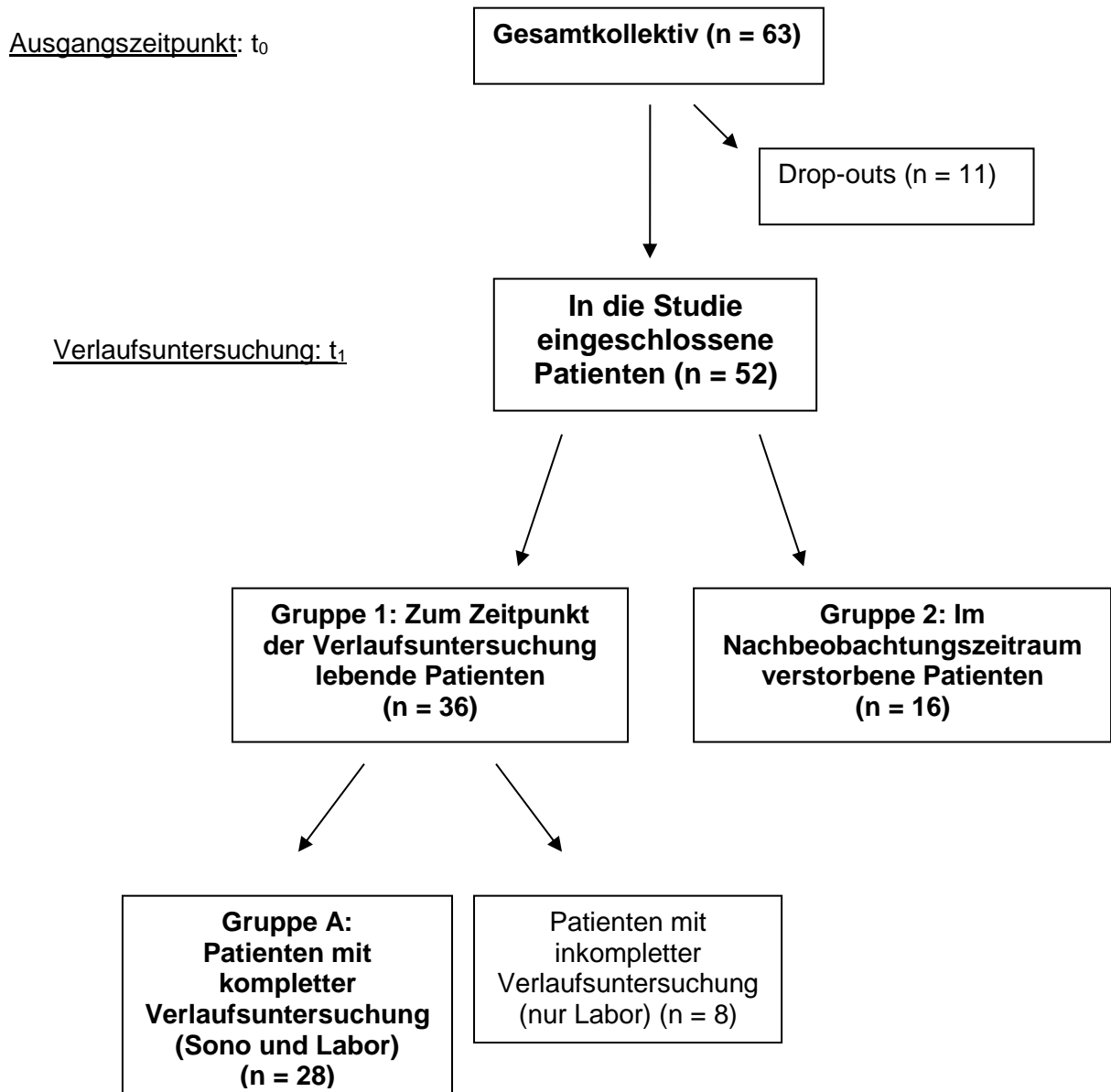


Abbildung 5: Schema zur Entwicklung des Patientenkollektivs

Die Patienten wurden für die Auswertung in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe A (n = 28): Diese Gruppe umfasst 28 Patienten, die zu einer kompletten Verlaufsuntersuchung (Sonographie und Labor) erschienen sind.

Gruppe 1 (n = 36): Diese Gruppe umfasst die Patienten aus Gruppe A und 8 Patienten, von denen nur der Kreatininwert im Verlauf bekannt ist. Insgesamt sind es somit 36 zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung lebende Patienten.

Gruppe 2 (n = 16): In dieser Gruppe befinden sich 16 Patienten, die im Verlauf der Nachbeobachtungszeit verstorben sind.

3.3.1 Teil I: Verlauf des renalen RI-Wertes bei Patienten mit Leberzirrhose

Den Verlauf des renalen RI- Wertes bei Patienten mit Leberzirrhose haben wir an den Patienten aus Gruppe A beobachtet (siehe Abbildung 6).

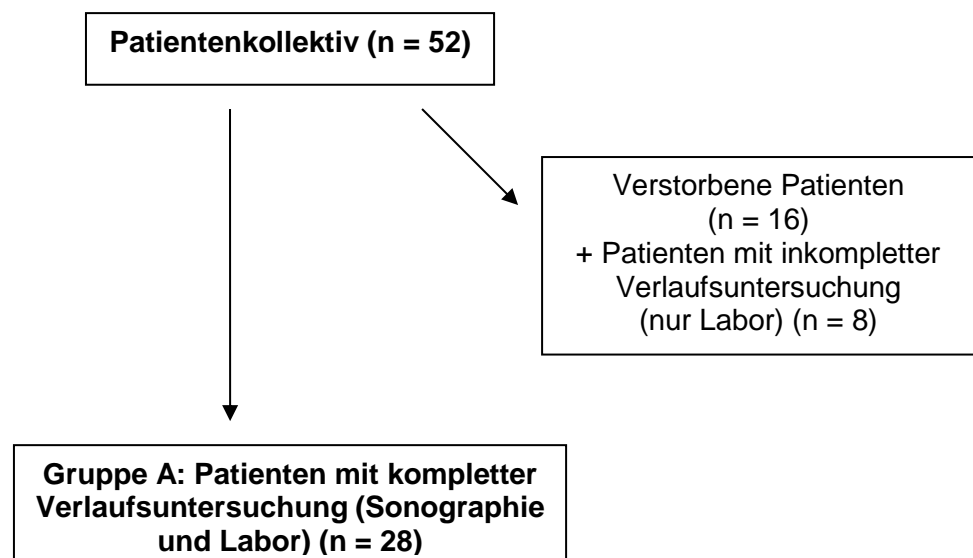


Abbildung 6: Aufteilung des Patientenkollektivs zur Verlaufsbeobachtung des renalen RI

3.3.2 Teil II: Bedeutung des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor

Die Bedeutung des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose untersuchten wir zunächst an allen 52 in die Studie eingeschlossenen Patienten. Dazu wurden die Patienten in die Gruppen 1 und 2 geteilt (siehe Abbildung 7). Bei beiden Gruppen wurden zusätzlich die Beobachtungszeiträume erfasst. Von den verstorbenen Patienten der Gruppe 2 wurde der Zeitraum zwischen Ausgangsuntersuchung und Todestag, sowie die Todesursache dokumentiert.

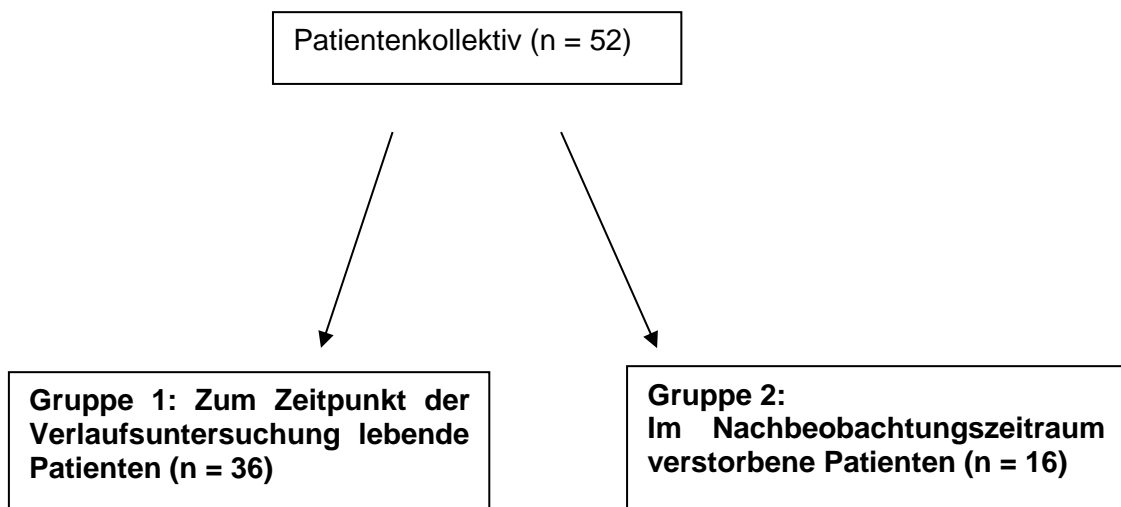


Abbildung 7: Aufteilung des Patientenkollektivs in der Auswertung Teil II

Aussagekraft von MELD-Score, Child-Pugh-Score und intrarenalem RI-Wert im Vergleich

Zusätzlich wurde bei den Patienten der Gruppe A und der Gruppe 2 die prognostische Aussagekraft des MELD-Scores, Child-Pugh-Scores und des intrarenalen RI miteinander verglichen

3.4 Erfasste Parameter

3.4.1 Klinische Parameter

Bei den Patienten wurden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen sowie Alter und Geschlecht erfasst.

Zur Klärung der Ätiologie der Leberzirrhose wurden anamnestische Angaben, sowie Vorbefunde aus der Patientenakte, z. B. Hepatitisserologie, herangezogen.

Über den Child-Pugh-Score [24–26] wurde der Schweregrad der Leberzirrhose bestimmt (siehe Tabelle 2). Hierfür wurden der Grad der hepatischen Enzephalopathie (siehe Tabelle 1), die Aszitesmenge und die laborchemischen Parameter Albumin i. S., Bilirubin i. S. und Quick i. S. bestimmt.

Zusätzlich wurde bei den Patienten der Gruppe A und den Patienten der Gruppe 2 der MELD-Score mit folgender Formel berechnet [67]:

$$\text{MELD Score} = 10 \times (0,957 \times \log(\text{Kreatinin}) + 0,378 \log(\text{Bilirubin}) + 1,12 \log(\text{INR}) + 0,643)$$

3.4.2 Laborchemische Parameter

Aus dem Serum wurden am Tag der RI- Messung folgende Parameter bestimmt: Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, GOT, GPT, Cholinesterase, Bilirubin, Quick und Albumin.

Mit Hilfe der MDRD–Formel, basierend auf den Daten der Modification of Diet in Renal Disease study [68], wurde die Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min pro 1,73 m² aus den Parametern Alter, Geschlecht, Serum-Kreatinin, -Harnstoff und -Albumin berechnet.

War ein in der ausführlichen MDRD-Formel benötigter Parameter eines Patienten unbekannt, wurde die vereinfachte Form der MDRD-Formel verwendet. Die vereinfachte Form ohne Serumharnstoff und Serumalbumin [69] schätzt die Nierenfunktion vergleichbar genau ein.

MDRD-Formel [68]:

$$\text{GFR (ml/min pro 1,73 m}^2\text{)} = 170 \times \text{Krea}_{[\text{mg/dl}]}^{-0,999} \times \text{Alter}_{[\text{Jahre}]}^{-0,176} \times \text{Harnstoff}_{[\text{mg/dl}]}^{-0,170} \\ \times \text{Albumin}_{[\text{g/dl}]}^{+0,318} \times k$$

k = Korrekturfaktor: bei Frauen: $\times [0,762]$

bei Farbigen: $\times [1,180]$

Vereinfachte Version der MDRD-Formel: [69]

$$\text{GFR (ml/min pro 1,73m}^2\text{)} = 186 \times \text{Krea}_{[\text{mg/dl}]}^{-1,154} \times \text{Alter}_{[\text{Jahre}]}^{-0,203} \times k$$

k = Korrekturfaktor: bei Frauen: $\times [0,742]$

bei Farbigen: $\times [1,210]$

Eine GFR < 30 ml/min galt als stark, eine GFR zwischen 30-59 ml/min als mittelgradig und eine GFR zwischen 60 – 89 ml/min als leicht vermindert. Eine GFR > 90 ml/min wurde als normal betrachtet.

In der Verlaufsuntersuchung wurde jeder Patient zusätzlich am Tag der Untersuchung gebeten, Urin abzugeben. Daraus wurden Harnstoff, Natrium, Eiweiß und Osmolarität bestimmt.

Außerdem wurde der Urin jeweils mittels Combur-Test und Sedimentgewinnung untersucht, um Zeichen einer Nierenerkrankung anderer Genese zu erkennen. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob und welche Diuretika der Patient zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung einnahm.

3.4.3 Sonographische Parameter

Leber

Die Größe der Leber wurde im Längsschnitt durch Messung in der mittleren Clavikularlinie (MCL) und der vorderen Axillarlinie (VAL) bestimmt. Eine Leber mit $MCL \leq 12$ cm und $VAL \leq 14$ cm galt als normalgroß. Bei schwierigen Untersuchungsbedingungen wurden zusätzlich im intercostalen Längsschnitt in der mittleren Axillarlinie (MAL) sowohl ein kraniokaudaler, als auch ein sagittaler Messwert gemessen. Aus diesen beiden Werten wurde die Summe gebildet. Ein Ergebnis ≤ 25 cm wurde hier als normal betrachtet [70].

Mit Hilfe des Farbdopplers wurde mit Winkelkorrektur der Pfortaderfluß bestimmt, sowie dessen Flußrichtung bestimmt. Ein Pfortaderfluß ≥ 15 cm/s galt als normal [71].

Die Messung der Flussgeschwindigkeit wurde von interkostal am Hilus der Pfortader kurz vor der Aufspaltung in die Hauptäste durchgeführt, da eine signifikante Untersucherabhängigkeit bei Messungen im rechten Pfortaderast und im extrahepatischen Anteil der Pfortader bekannt ist [72].

Milz

Die Milz wurde von interkostal in der linken mittleren bis hinteren Axillarlinie aufgesucht.

Nach der Dokumentation von Länge, Breite und Dicke, wurde eine Splenomegalie dann festgestellt, wenn die Länge > 11 cm, die Breite > 7 cm und die Dicke > 4 cm gemessen wurde.

Nieren

Die Nieren wurden jeweils im Flankenschnitt beurteilt.

Dabei erfolgte die Messung der Größe in Längsachse, die Messung der Parenchyembreite im Querschnitt. Bei einer Größe > 10 cm wurde eine Niere als normal groß beurteilt.

Der Parenchymsaum galt als verschmälert, wenn der Mittelwert aus dreimalig Messung < 13 mm war.

3.4.2 Korrelation zwischen renalem RI-Wert und Serumkreatinin

Um den Zusammenhang zwischen renalem RI-Wert und Serumkreatinin genauer zu untersuchen, wurde die Subgruppe der Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt ein Serumkreatinin im Normbereich vorwiesen, gesondert betrachtet. Dabei galt ein Kreatininwert nach dem Referenzbereich der Medizinischen Klinik bis $\leq 1,2$ mg/dl bei Männern und $\leq 1,0$ mg/dl bei Frauen als normal. Bei diesen Patienten wurde die Höhe des RI-Wertes zum Ausgangszeitpunkt mit dem Kreatininwert im Verlauf korreliert.

3.5 Untersuchungsmethode

3.5.1 Untersuchungsbedingungen

Die Sonographie des Abdomens erfolgte sowohl zum Ausgangszeitpunkt als auch in der Verlaufsuntersuchung, abwechselnd durch zwei in der Sonographie erfahrene Ärzte. Die Patienten wurden angehalten nüchtern (mind. 4 h) zu erscheinen. Die Untersuchung wurde zunächst in Rückenlage durchgeführt. Erschweren Adipositas oder starke Darmgasüberlagerungen die Bedingungen, wurde die Vermessung der Nieren und der Milz in Seitenlage vorgenommen. Die Organgrößen wurden, wenn möglich, in Inspirationslage bestimmt.

Alle sonographischen Untersuchungen wurden an dem Ultraschallgerät SONOLINE Elegra der Firma Siemens mit einem 3,5 MHz-Konvexschallkopf durchgeführt. Es erfolgte eine digitale Bilddokumentation der renalen RI-Messung sowie der Messung des Pfortaderflusses, der Aszitesmenge und der Organgrößen.

3.5.2 Ablauf der renalen RI-Messung

Der Resistance-Index wurde, wenn möglich, sowohl an der rechten, als auch an der linken Niere, jeweils mindestens dreimal an verschiedenen Organabschnitten gemessen.

Zunächst wurde die Niere dazu in Längsachse eingestellt und die intrarenalen Gefäße mittels Farbdoppler dargestellt. Mit der Farbduplextechnik konnten schließlich die benötigten arteriellen Gefäße unterschieden werden.

In der Ausgangsuntersuchung hatte sich gezeigt, dass sich der renale Resistance- Index zwischen zentralen (Aa. segmentales bzw. Aa. interlobares) und peripheren Arterien (Aa. arcuatae bzw. Aa. interlobulares) nicht signifikant unterscheidet. Somit wurde in der Verlaufsuntersuchung auf eine Unterscheidung zwischen zentralen und peripheren Messungen verzichtet.

Um die RI- Messung an der atemverschieblichen Niere zu erleichtern, wurde die Messung in Atemmittellage durchgeführt.

Der RI wurde erst bestimmt, wenn mindestens drei aufeinanderfolgende Wellensignale mit gleichem Erscheinungsbild dargestellt werden konnten. Der systolische peak (max. systolische Geschwindigkeit) und der Punkt der

minimalsten enddiastolischen Geschwindigkeit wurden mit dem Cursor markiert und daraus der RI-Wert berechnet.

Nach mindestens drei Messungen pro Niere, wurden die jeweiligen Ergebnisse zu einem RI-Wert gemittelt. Entsprechend den Literaturangaben wurde ein renaler RI-Wert $> 0,70$ als erhöht angesehen (siehe Kapitel 1.3.2).

3.6 Statistik

Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden mit Microsoft Excel 2003 berechnet und werden als $m \pm SD$ angegeben.

Die Statistik wurde mit dem Programmpaket BMDP (Biomedical Computer Programs) ausgewertet. Der Herausgeber ist "Department of Biomathematics", School of Medicine an der "University of California", Los Angeles.

BMDP enthält uni- und multivariate statistische Analyseverfahren.

Das Programm P7D berechnet für beliebige Untergruppen von Fällen deskriptive Kennwerte und führt einen einfachen Mittelwertsvergleich zwischen den Gruppen zur Varianzanalyse (ANOVA) durch. Es wurde eine Prüfung der Unterschiede zwischen Gruppenmittelwerten bei ungleichen Varianzen nach Welch sowie Brown & Forsythe durchgeführt und ein robuster Test auf Gleichheit der Varianzen von Levene. Als signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ gewertet.

Im Teil I der Auswertung wurde die Varianzanalyse herangezogen, um die Parameter der Patienten der Gruppe A aus beiden Untersuchungen auf signifikante Unterschiede hin zu prüfen.

Mittels Regressionsanalyse wurde die Abhängigkeit des RI von Alter, GFR, Harnstoff im Urin, Natrium im Urin und Osmolalität im Urin in der Verlaufsuntersuchung getestet.

Im Teil II der Auswertung erfolgte der Vergleich der Gruppen 1 und 2 auf Unterschiede in den Parametern zum Ausgangszeitpunkt mittels Varianzanalyse. Zusätzlich wurden alle Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt einen normalen Kreatininwert aufwiesen, mittels Chi-Quadrat-Test auf den Zusammenhang zwischen RI-Wert zum Ausgangszeitpunkt und Entwicklung des Serumkreatinins im Verlauf untersucht.

Zusätzlich wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) erstellt und der z-Wert bestimmt [73], um den positiven Vorhersagewert für

MELD- Score, renalen RI Wert und Child-Pugh-Score zu vergleichen. Es wurden Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und mit dem log-rank-Test verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Teil I: Verlauf der renalen RI-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose

Der Verlauf der renalen RI- Werte bei Patienten mit Leberzirrhose wurde an 28 Patienten der Gruppe A wie folgt ausgewertet.

4.1.1 Patientencharakteristika

Die Verlaufsuntersuchung wurde im Mittel 22 ± 8 Monate (655 ± 240 d) nach der Untersuchung zum Ausgangszeitpunkt durchgeführt.

Der kleinste Abstand zwischen den Untersuchungen lag bei 6 Monaten (189 d), der größte bei 44 Monaten (1330 d).

Von 28 Patienten der Gruppe A waren 21 Patienten männlich (75 %) und 7 Patienten weiblich (25 %). Der Altersdurchschnitt lag bei 57 ± 11 Jahren zum Ausgangszeitpunkt und bei 59 ± 11 Jahren in der Verlaufsuntersuchung.

Der systolische Blutdruck betrug zum Ausgangszeitpunkt im Mittel 115 ± 18 mmHg, der diastolische Wert 72 ± 13 mmHg. In der Verlaufsuntersuchung zeigten die Patienten mit systolisch 132 ± 32 mmHg und diastolisch 80 ± 14 mmHg deutlich höhere Blutdruckwerte. Die gemittelte Herzfrequenz ergab zum Ausgangszeitpunkt gemittelt 82 ± 8 /min, in der Verlaufsuntersuchung 79 ± 13 /min.

Zum Ausgangszeitpunkt hatten 12 Patienten Aszites (43 %), in der Verlaufsuntersuchung 7 Patienten (25 %). Dies ergab eine signifikante Verbesserung ($p < 0,02$).

Es wiesen jeweils zwei Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine hepatische Enzephalopathie Grad I auf. Der Child-Pugh-Score lag zum Ausgangszeitpunkt im Mittel bei $7,6 \pm 2,5$. In der Verlaufsuntersuchung ergaben

sich mit $6,6 \pm 2,0$ Punkten signifikant niedrigere Child-Pugh-Werte ($p < 0,04$) (siehe Tabelle 3).

Zum Ausgangs Zeitpunkt ergab sich ein gemittelter MELD-Score von 12 ± 4 , in der Verlaufsuntersuchung von 11 ± 4 . Dieser Unterschied war nicht signifikant.

12 Patienten (42 %) befanden sich zum Ausgangszeitpunkt im Stadium Child A, jeweils 8 Patienten (29 %) im Stadium Child B bzw. C. In der Verlaufsuntersuchung ergab sich bei 17 Patienten (60 %) das Stadium Child A, bei 8 Patienten (29 %) das Stadium Child B und bei 3 Patienten (11 %) das Stadium Child C (siehe Abbildung 8).

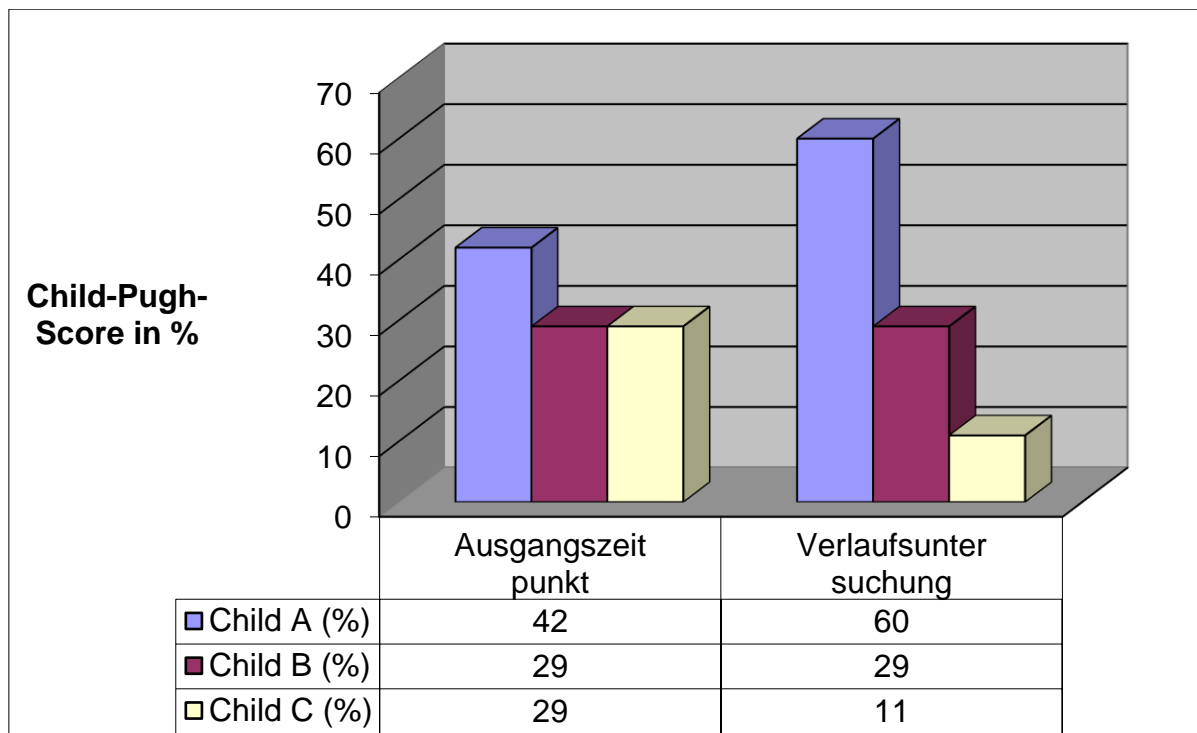


Abbildung 8: Child-Pugh-Score im Verlauf bei den Patienten der Gruppe A

Ätiologie der Leberzirrhose

Mit 61 % (17 Patienten) stellte ein chronischer Aethylabusus die häufigste Ursache für die Leberzirrhose dar. An zweiter Stelle folgte mit 21 % (6 Patienten) eine chronische Hepatitis B- oder Hepatitis C- Infektion. Bei einem Patienten war sowohl ein Alkohol-Abusus, als auch eine chronische Virushepatitis bekannt. 4 Patienten (14 %) wiesen eine Leberzirrhose anderer Ursache auf. Davon war bei einem Patienten ein Morbus Wilson und bei einem anderen Patienten eine Autoimmunhepatitis bekannt.

Zwei Patienten (14 %) litten unter einer Leberzirrhose unbekannter Ursache (siehe Abbildung 9).

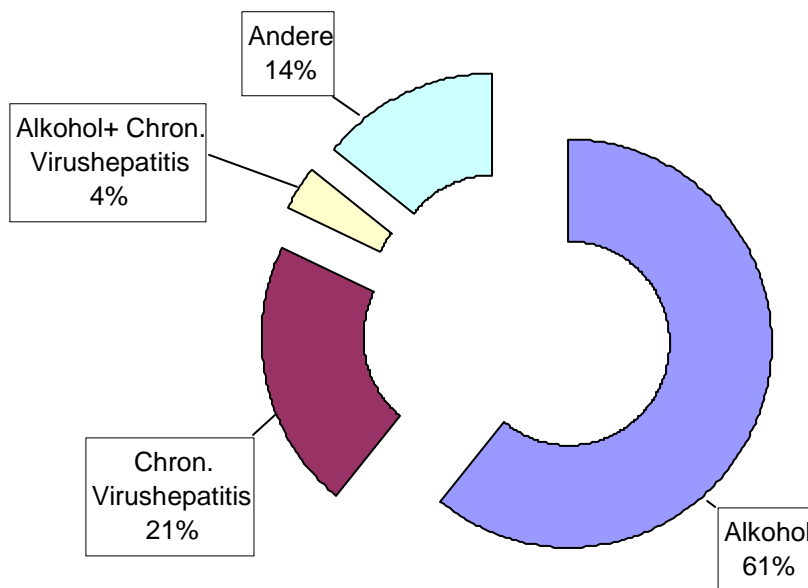


Abbildung 9: Ätiologie der Leberzirrhose bei den Patienten der Gruppe A

4.1.2 Laborchemische Parameter

Serumparameter

Das Kreatinin i. S. lag zu beiden Untersuchungszeitpunkten durchschnittlich im Normbereich. Es betrug zum Ausgangszeitpunkt $0,92 \pm 0,29$ mg/dl, in der Verlaufsuntersuchung $1,03 \pm 0,42$ mg/dl. Die Werte unterschieden sich nicht signifikant (Normwerte: ♂ $\leq 1,2$ mg/dl; ♀ $\leq 1,0$ mg/dl).

4 Patienten (14 %) wiesen mit einem Maximalwert von 1,7 mg/dl zum Ausgangszeitpunkt einen erhöhten Kreatininwert auf. Alle 4 Patienten zeigten auch in der Verlaufsuntersuchung erhöhte Kreatininwerte. Ein Patient verbesserte sich an die obere Normwertgrenze. Insgesamt hatten 9 Patienten (32 %) in der Verlaufsuntersuchung erhöhte Werte mit einem Maximum von 2,4 mg/dl (siehe Abbildung 10).

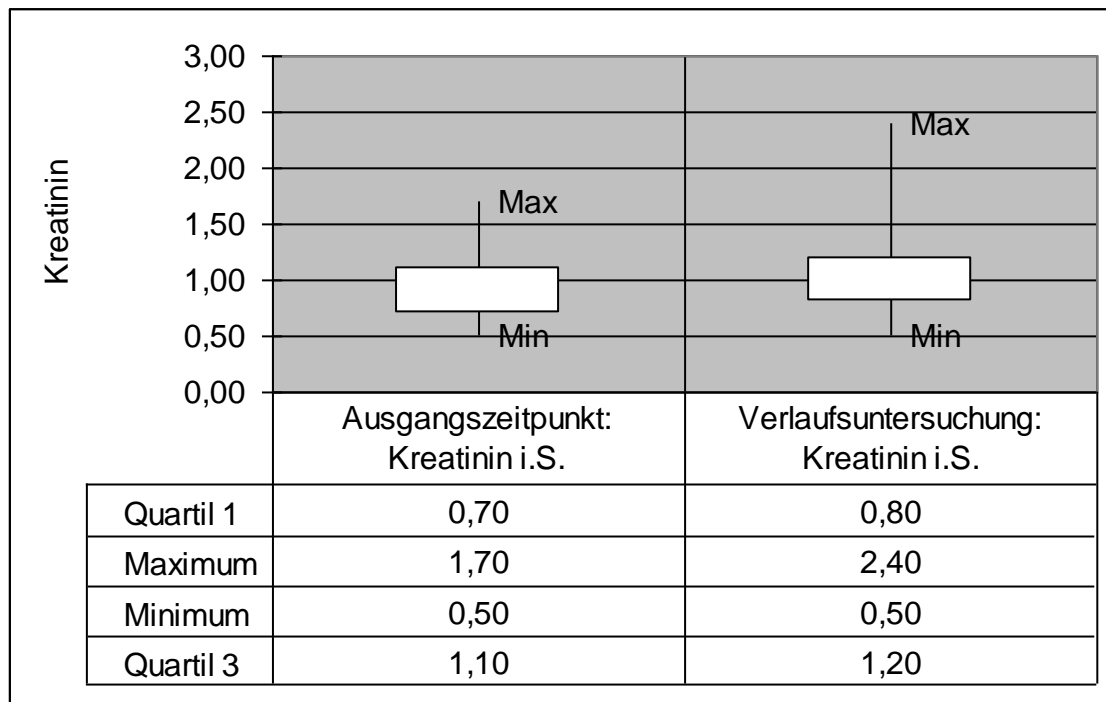


Abbildung 10: Verlauf des Kreatinins i.S. bei den Patienten der Gruppe A

Der Harnstoff i. S. lag im Durchschnitt bei 13 ± 6 mg/dl zum Ausgangszeitpunkt und bei 16 ± 10 mg/dl in der Verlaufsuntersuchung. Bei einer oberen Normwertgrenze von 23 mg/dl lagen die Mittelwerte zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Normbereich (Normbereich: 9 - 23 mg/dl).

Die gemittelte GFR betrug zum Ausgangszeitpunkt 91 ± 25 ml/min, in der Verlaufsuntersuchung 83 ± 24 ml/min. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Bei 2 Patienten (7 %) zeigte sich in der Verlaufsuntersuchung eine stark verminderte GFR < 30 ml/min. Eine mittelgradig verminderte GFR zwischen 30 und 59 ml/min wiesen zum Ausgangszeitpunkt 3 Patienten (11 %), in der Verlaufsuntersuchung 2 Patienten (7 %) auf. Eine gering verminderte GFR zwischen 60 und 89 ml/min wurde bei 11 Patienten (39 %) bzw. 13 Patienten (46 %) festgestellt.

Die durchschnittlichen Werte für Serumnatrium waren in beiden Untersuchungen fast identisch und lagen jeweils im Normbereich. Sie betragen zum Ausgangszeitpunkt 139 ± 4 mmol/l und in der Verlaufsuntersuchung 140 ± 6 mmol/l (Normbereich: 135 – 145 mmol/l).

Jeweils ein Patient zeigte zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine Hyponatriämie.

Auch die Mittelwerte des Serumkaliums lagen zu beiden Untersuchungszeitpunkten mit $3,9 \pm 0,5$ mmol/l und $4,1 \pm 0,5$ mmol/l innerhalb der Normwertgrenzen. In der Verlaufsuntersuchung wies ein Patient mit 2,8 mmol/l eine Hypokaliämie auf (Normbereich: 3,5 – 5,0 mmol/l)

Das Bilirubin i. S. betrug zum Ausgangszeitpunkt $2,7 \pm 3,0$ mg/dl, in der Verlaufsuntersuchung $1,5 \pm 1,0$ mg/dl. Werte $\geq 2,0$ mg/dl waren bei 10 Patienten (35 %) bzw. 8 Patienten (29 %) nachzuweisen. Der maximale Bilirubinwert lag in der Ausgangsuntersuchung bei 10 mg/dl, in der Verlaufsuntersuchung bei 3,7 mg/dl (Normbereich: $< 1,1$ mg/dl).

Der gemittelte Serumalbuminwert lag zum Ausgangszeitpunkt mit $3,5 \pm 0,8$ g/dl und in der Verlaufsuntersuchung mit $3,8 \pm 0,5$ g/dl innerhalb des Normbereichs. Eine Hypalbuminämie ($\leq 3,5$ g/dl) wiesen zum Ausgangszeitpunkt 14 Patienten (50 %), in der Verlaufsuntersuchung nur 7 Patienten (25 %) auf.

Die Cholinesteraseaktivität lag zum Ausgangszeitpunkt im Mittel bei $5,1 \pm 3,0$ kU/l, im Verlauf bei $6,3 \pm 2,8$ kU/l (Normbereich: 5,0 – 13,30 kU/l).

Die Mittelwerte für den Quickwert betrugen 72 ± 17 % zum Ausgangszeitpunkt und 74 ± 17 % in der Verlaufsuntersuchung (Normbereich 70 – 120 %). Werte unterhalb von 70 % zeigten 15 Patienten (54 %) zu t_0 bzw. 11 Patienten (39 %) zu t_1 (siehe Tabelle 3).

Urinparameter

Insgesamt wurden 13 Patienten zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung mit mindestens einem Diuretikum behandelt. 3 Patienten nahmen einen Aldosteronantagonisten und 10 Patienten eine Kombination aus einem Aldosteronantagonisten und einem Schleifendiuretikum ein.

Die Urinparameter wurden nur in der Verlaufsuntersuchung bestimmt. Der gemittelte Natriumwert im Urin betrug 97 ± 60 mmol/l.

Für Harnstoff im Urin ergab sich ein Mittel von 571 ± 293 mg/dl (Normbereich 700,0 – 1213,0 mg/dl). 14 Patienten wiesen erniedrigte Harnstoffwerte im Urin auf. Der Mittelwert der Osmolalität im Urin lag bei 515 ± 229 mosm/kg (Normwerte 50 – 1200 mosm/kg) (siehe Tabelle 3).

Im Urinsediment zeigten insgesamt neun Patienten eine erhöhte Eiweißausscheidung; Zylinderformen als Zeichen einer Glomerulopathie fanden sich jedoch bei keinem Patienten.

	t ₀ Ausgangszeitpunkt	t ₁ Verlaufsuntersuchung	Signifikanz
Alter (Jahre)	57 ± 11	59 ± 11	-
RR systolisch (mmHg ± SD)	115 ± 18	132 ± 23	-
RR diastolisch (mmHg ± SD)	72 ± 13	80 ± 14	-
Herzfrequenz (± SD)	82 ± 8	79 ± 13	-
Child-Pugh-Score (Punkte ± SD)	7,6 ± 2,5	6,6 ± 2,0	p < 0,04
Stadium			
A (n)	12	17	
B (n)	8	8	
C (n)	8	3	
MELD-Score	12 ± 4	11 ± 4	n.s.
Patienten mit Aszites (n)	12	7	p < 0,04
Kreatinin i. S. (mg/dl ± SD)	0,92 ± 0,29	1,03 ± 0,42	n.s.
Kreatinin i.S. ♂ > 1,2mg/d; ♀ > 1,0mg/dl (n)	4	5	
Harnstoff i. S. (mg/dl ± SD)	13 ± 6	16 ± 10	-
Natrium i. S. (mmol/l ± SD)	139 ± 4	140 ± 6	-
Kalium i. S. (mmol/l ± SD)	3,9 ± 0,5	4,1 ± 0,5	-
Bilirubin i. S. (mg/dl ± SD)	2,7 ± 3,0	1,5 ± 1,0	-
Bilirubin i.S. > 2mg/dl (n)	10	8	
Albumin i. S. (g/dl ± SD)	3,5 ± 0,8	3,8 ± 0,5	-
Albumin i.S. ≤ 3,5g/dl	14	7	
Cholinesteraseaktivität i. S. (U/l)	5,1 ± 3,0	6,3 ± 2,8	-
Quick i. S. (% ± SD)	72 ± 17	74 ± 17	-
Quick i.S. ≤ 70 %	15	11	
GFR (ml/min ± SD)	91 ± 25	83 ± 24	n.s.
GFR 60 - 89ml/min	11	13	
GFR 30 - 59ml/min	3	2	
GFR < 30ml/min	0	2	
Natrium i. Urin (mmol/l ± SD)	-	97 ± 60	-
Harnstoff i. Urin (mg/dl ± SD)	-	571 ± 293	-
Osmolalität Urin (mosm/kg ± SD)	-	515 ± 229	-

Tabelle 3: Klinische und laborchemische Parameter der Patienten der Gruppe A

4.1.3 Sonographische Parameter

Leber

Bei 11 Patienten (39 %) wurde zum Ausgangszeitpunkt eine Hepatomegalie diagnostiziert, in der Verlaufsuntersuchung waren es 4 Patienten (14 %). Die Messung des Pfortaderflusses ergab gemittelt $13,8 \pm 2,4$ cm/s bzw. $14,5 \pm 3,5$ cm/s. Dabei zeigten zu beiden Untersuchungszeitpunkten 14 Patienten (50 %) einen erniedrigten Fluss. Eine Flussumkehr konnte zum Ausgangszeitpunkt bei 4, im Verlauf bei 2 Patienten festgestellt werden. Ein Patient konnte wegen eines transjugulären, intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) in Bezug auf den Pfortaderfluss zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht beurteilt werden, bei einem anderen Patienten war der Pfortaderfluss technisch nicht messbar. (siehe Tabelle 4)

Milz

Eine Splenomegalie zeigten 6 Patienten (21 %) zum Ausgangszeitpunkt und 17 Patienten (61 %) im Verlauf. (siehe Tabelle 4)

Nieren

Entsprechend den Einschlußkriterien waren die Nieren bei allen Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten sonographisch unauffällig; das Parenchym zeigte keine Auffälligkeiten und die Parenchymbreite lag im Normbereich.

Die Messung der Nierenlänge ergab zum Ausgangszeitpunkt eine mittlere Länge von $11,2 \pm 0,8$ cm für die linke Niere und $11,0 \pm 0,8$ cm für die rechte Niere.

In der Verlaufsuntersuchung wurden links $11,4 \pm 0,7$ cm und rechts $11,0 \pm 0,7$ cm gemessen (siehe Tabelle 4).

	t ₀ (Ausgangszeitpunkt)	t ₁ (Verlaufsuntersuchung)
Hepatomegalie (%)	39	14
Pfortaderfluß (cm/s)	13,8 ± 2,4	14,5 ± 3,5
Pfortaderfluß < 15cm/s (%)	50 %	50 %
Flußumkehr (n)	4	0
Splenomegalie (%)	21	61
Nierengröße (cm)		
Linke Niere	11,2 ± 0,8	11,0 ± 0,8
Rechte Niere	11,4 ± 0,7	11,0 ± 0,7

Tabelle 4: Sonographische Parameter der Patienten der Gruppe A

4.1.4 Renale RI-Messung

Die RI-Messung ergab zum Ausgangszeitpunkt einen gemittelten Wert von 0,72 ± 0,06. Insgesamt zeigten sich bei 16 Patienten (57 %) erhöhte RI-Werte zum Zeitpunkt t₀.

In der Verlaufsuntersuchung lag der Mittelwert mit 0,69 ± 0,06 signifikant (p < 0,03) niedriger als zum Zeitpunkt t₀. Auch die Zahl der Patienten mit erhöhtem RI halbierte sich im Verlauf auf 8 Patienten (29 %) (siehe Tabelle 5 und Abbildung 11).

Insgesamt wiesen 7 der initial 16 Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten erhöhte RI-Werte (> 0,7) auf. Bei 9 Patienten (32 %) verbesserte sich ein zum Ausgangszeitpunkt erhöhter RI auf normale RI-Werte (≤ 0,7) in der Verlaufsuntersuchung. 11 Patienten (39 %) hatten in beiden Untersuchungen normale RI-Werte. Lediglich der RI-Wert eines Patienten verschlechterte sich von 0,65 zum Ausgangszeitpunkt auf 0,79 in der Verlaufsuntersuchung.

	t ₀	t ₁	Signifikanz
RI-Wert ± SD	0,72 ± 0,06	0,69 ± 0,06	p < 0,03
RI-Wert > 0,70 (n)	16	8	-

Tabelle 5: RI-Werte der Patienten der Gruppe A

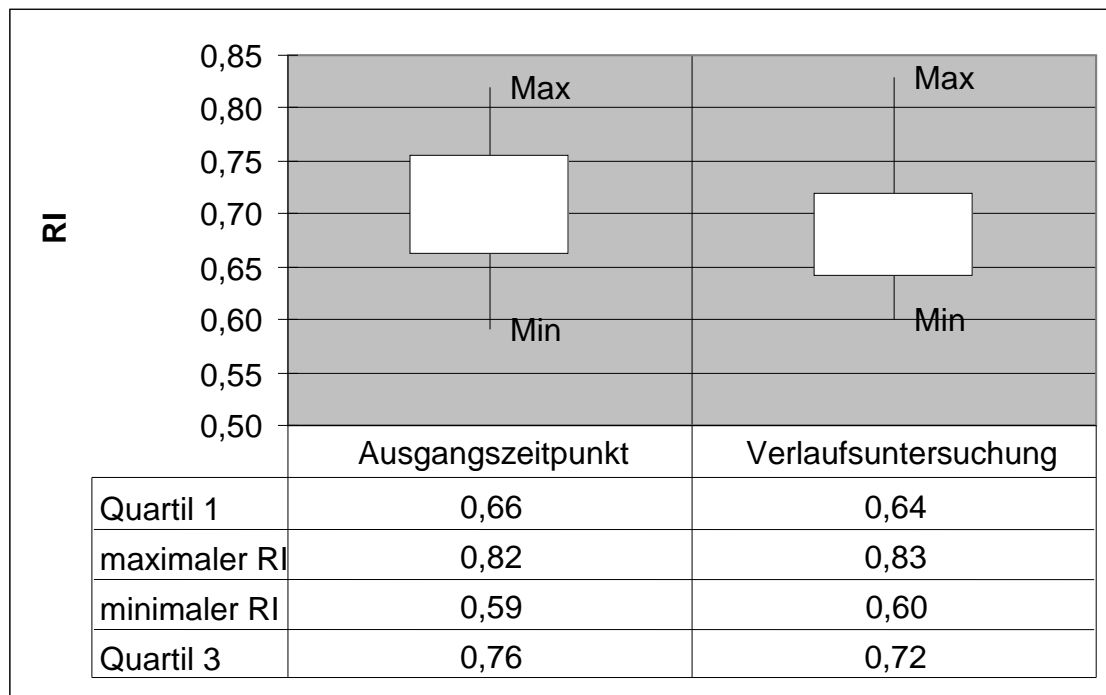


Abbildung 11: RI-Werte im Verlauf bei den Patienten der Gruppe A

4.1.5 Korrelation der renalen RI-Werte in der Verlaufsuntersuchung

RI versus Alter

Um eine Altersabhängigkeit des renalen RI- Wertes bei Patienten mit Leberzirrhose zu ermitteln, wurde zunächst eine Varianzanalyse durchgeführt. Diese zeigte mit $p < 0,004$ einen signifikanten Einfluss des Lebensalters auf den renalen RI-Wert. Bei der Korrelation der beiden Faktoren bestätigte sich ein starker positiver linearer Zusammenhang mit einem Korrelationsfaktor $r = 0,526$. Die daraufhin berechneten Regressionsgerade mit der Gleichung $y = 0,056 + 0,011 \cdot x$ ergab eine tendenzielle Zunahme um 0,011 des renalen RI- Wertes pro Lebensjahr. Daraus lässt sich beispielsweise für einen 55-jährigen Patienten mit Leberzirrhose ein Mittelwert für den renalen RI von 0,66; für einen 65-jährigen Patienten von 0,77 berechnen (siehe Tabelle 6). Somit kann auch bei Patienten mit Leberzirrhose ein Anstieg des renalen RI mit steigendem Lebensalter beobachtet werden. Dies ist sicherlich v.a. bei der Betreuung älterer Patienten zu beachten. Ein renaler RI-Wert $> 0,7$ wäre demnach bei einem Patienten mit Leberzirrhose > 60 Jahre nicht zwingend pathologisch.

Patientenalter (Jahre)	45	55	> 65
RI	0,55	0,66	0,77

Tabelle 6: Errechnete Referenzwerte bei steigendem Lebensalter

RI versus GFR

In der Varianzanalyse zeigte sich zusätzlich ein signifikanter Einfluss der GFR auf den renalen RI-Wert. Der daraufhin berechnete Korrelationsfaktor von $r = -0,72$ ergab einen starken negativen linearen Zusammenhang.

Die Regressionsgerade $y = 0,986 - 0,0036 \cdot x$ beschreibt eine durchschnittliche Zunahme des renalen RI - Wertes um 0,0036 bei Abnahme der GFR um 1 ml/min. Damit würde sich gemittelt und gerundet ein RI- Wert von 0,55 bei einer GFR von 120 ml/min ergeben. Bei einer GFR von 90 ml/min würde sich der renale RI auf 0,66; bei einer Abnahme der GFR auf ≤ 30 ml/min auf einen RI-Wert von 0,89 erhöhen (siehe Tabelle 7).

GFR	120	90	60	≤ 30
RI	0,55	0,66	0,77	0,89

Tabelle 7: Errechnete Referenzwerte des RI bei abfallender GFR

RI versus Urinparameter

Die Korrelation von RI mit Natrium ($r = -0,2$), und Osmolalität ($p = -0,1$) im Urin ergab jeweils einen schwachen negativen linearen Zusammenhang. Dieser war jedoch in beiden Fällen nicht signifikant. Die Korrelation von renalem RI mit Harnstoff im Urin zeigte keinen Zusammenhang ($r = 0,03$).

4.2 Teil II: Bedeutung des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor

Die Gruppen 1 (zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung lebende Patienten) und 2 (im Beobachtungsraum verstorbene Patienten) wurden im Teil II der Auswertung auf Unterschiede zum Ausgangszeitpunkt untersucht.

4.2.1 Patientencharakteristika

Die Gruppe 1 setzte sich aus 36 Patienten zusammen, davon waren 25 Patienten männlich (69 %) und 11 Patienten weiblich (31 %). Der Altersdurchschnitt betrug 58 ± 12 Jahre zum Ausgangszeitpunkt und 59 ± 12 Jahre in der Verlaufsuntersuchung.

Die Gruppe 2 bestand insgesamt aus 16 Patienten, davon waren 9 Patienten männlich (56 %) und 7 Patienten weiblich (44 %). Der Altersmittelwert betrug 62 ± 9 Jahre zum Ausgangszeitpunkt und 63 ± 9 Jahre im Verlauf.

Die Altersmittelwerte waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Im Durchschnitt betrug der Abstand zwischen den Untersuchungen 655 ± 250 d (22 ± 8 Monate) bei Gruppe 1. Der geringste Zeitraum lag bei 189 d, der größte bei 1330 d.

Bei Gruppe 2 ergab sich ein gemittelter Zeitraum zwischen der Untersuchung zum Ausgangszeitpunkt und dem Todestag von 355 ± 249 d (12 ± 8 Monate). Hier betrug der geringste Abstand 15 d, der größte 844 d.

Der systolische Blutdruck betrug zum Ausgangszeitpunkt bei den Patienten der Gruppe 1 im Mittel 113 ± 18 mmHg, bei den Patienten der Gruppe 2 117 ± 13 mmHg. Der diastolische Wert lag in Gruppe 1 gemittelt bei 72 ± 13 mmHg, in Gruppe 2 bei 73 ± 7 mmHg. Die Patienten der Gruppe 1 zeigten eine Herzfrequenz von 84 ± 9 /min, die Patienten der Gruppe 2 von 77 ± 10 /min.

18 Patienten (50 %) der Gruppe 1 zeigten zum Ausgangszeitpunkt Aszitesbildung, in Gruppe 2 waren mit 12 Patienten (75 %) mehr Fälle mit Aszites zu verzeichnen. Der Unterschied war nicht signifikant. (siehe Tabelle 8).

Stadium der Leberzirrhose zum Ausgangszeitpunkt

In Gruppe 1 zeigten 14 Patienten (39 %) eine Leberzirrhose im Stadium Child A, 12 Patienten (33 %) Stadium Child B und 10 Patienten (28 %) Child C.

In Gruppe 2 wurde bei einem Patienten (6 %) eine Leberzirrhose Child A, bei 7 Patienten (44 %) Child B und bei 8 Patienten (50 %) Child C diagnostiziert.

Der gemittelte Child- Pugh-Score ergab in beiden Gruppen im Durchschnitt ein Stadium Child B, allerdings lag der Punktwert in Gruppe 2 mit $9,3 \pm 2,1$ Punkte signifikant ($p < 0,05$) höher als in Gruppe 1 mit $7,7 \pm 2,4$ Punkte (siehe Abbildung 12).

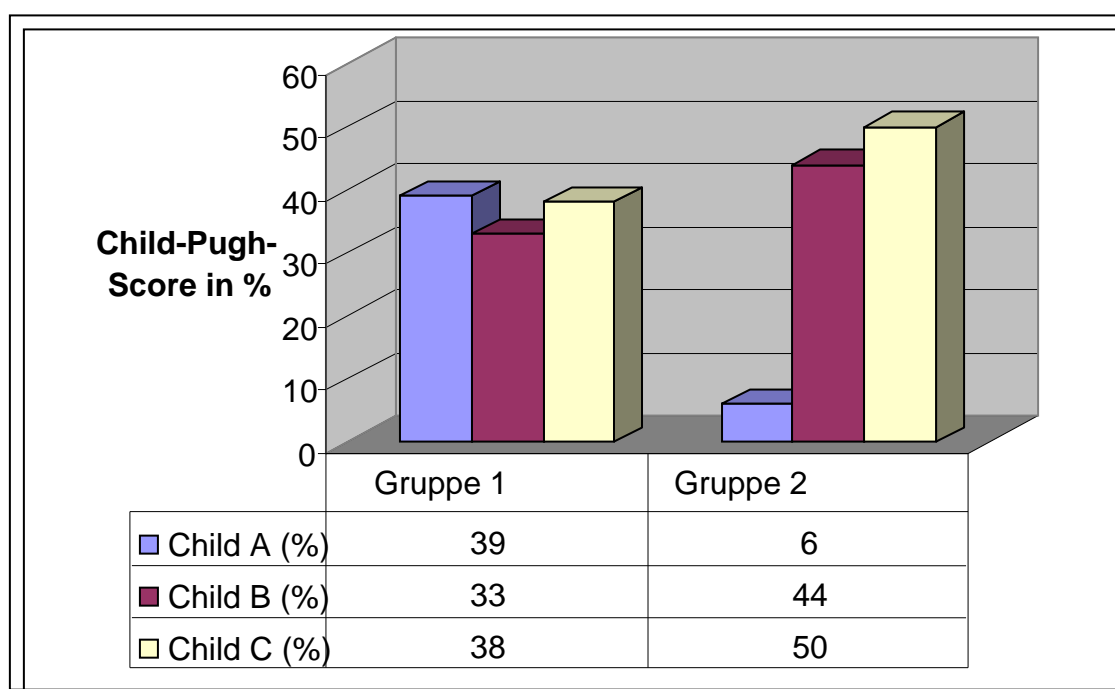


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung des Child-Pugh Stadiums zum Ausgangszeitpunkt

Bei den Patienten der Gruppe 2 ergab sich ein gemittelter MELD-Score von 16 ± 6 zum Ausgangszeitpunkt.

Ätiologie der Leberzirrhose

Alkoholabusus stellte mit 22 Patienten (61 %) in Gruppe 1 und 12 Patienten (75 %) in Gruppe 2 die häufigste Ursache für die Leberzirrhose dar. Eine chronische Infektion mit Hepatitis B oder C ergab sich bei 7 Patienten (19 %)

der Gruppe 1 und 3 Patienten (19 %) der Gruppe 2. Bei einem Patienten der Gruppe 1 (3 %) waren sowohl eine chronische Hepatitis-B-Infektion, als auch ein Alkoholabusus bekannt. Andere Ursachen kamen bei 6 Patienten (17 %) der Gruppe 1 in Betracht. Davon litt 1 Patient an Morbus Wilson und 1 Patient an einer Autoimmunhepatitis. Bei einem weiteren Patienten wurde eine Hämochromatose zusätzlich zum Alkoholabusus diagnostiziert. Bei drei Patienten blieb die Ätiologie unklar.

1 Patient (6 %) der Gruppe 2 litt an einer primär biliären Zirrhose (siehe Abbildung 13).

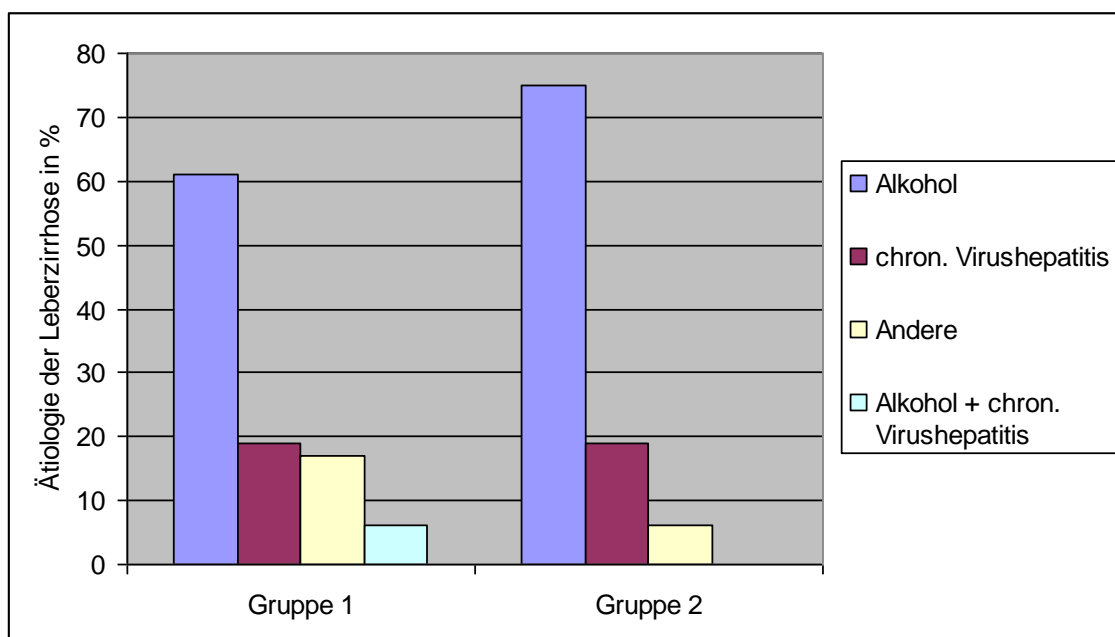


Abbildung 13: Ätiologie der Leberzirrhose bei den Patienten der Gruppen 1 und 2

Todesursachen

Von den 16 verstorbenen Patienten (Gruppe 2) wurde bei 5 Patienten eine dekompensierte Leberzirrhose mit hepatorenalem Syndrom als Todesursache beschrieben. 8 Patienten verstarben im Leberversagen mit verschiedenen Komplikationen (Varizenblutung n = 4, Sepsis n = 1, Leberversagen n = 3). Ein hepatorenales Syndrom wurde nicht explizit diagnostiziert, 2 dieser Patienten zeigten jedoch ebenfalls deutlich erhöhte Kreatininwerte.

3 Patienten starben zuhause nach Aussage der Hausärzte an den Folgen einer dekompensierten Leberzirrhose.

4.2.2 Laborchemische Parameter

Das Kreatinin i. S. betrug bei Gruppe 1 zum Ausgangszeitpunkt im Mittel $0,88 \pm 0,27$ mg/dl, in der Verlaufsuntersuchung $1,00 \pm 0,38$ mg/dl. Bei Gruppe 2 lag der Mittelwert zum Ausgangszeitpunkt bei $1,01 \pm 0,48$ mg/dl und bei $2,41 \pm 1,64$ mg/dl in der Verlaufsuntersuchung.

Die Kreatininwerte zum Ausgangszeitpunkt unterschieden sich zwischen Gruppe 1 und 2 nicht signifikant. In der Verlaufsuntersuchung ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

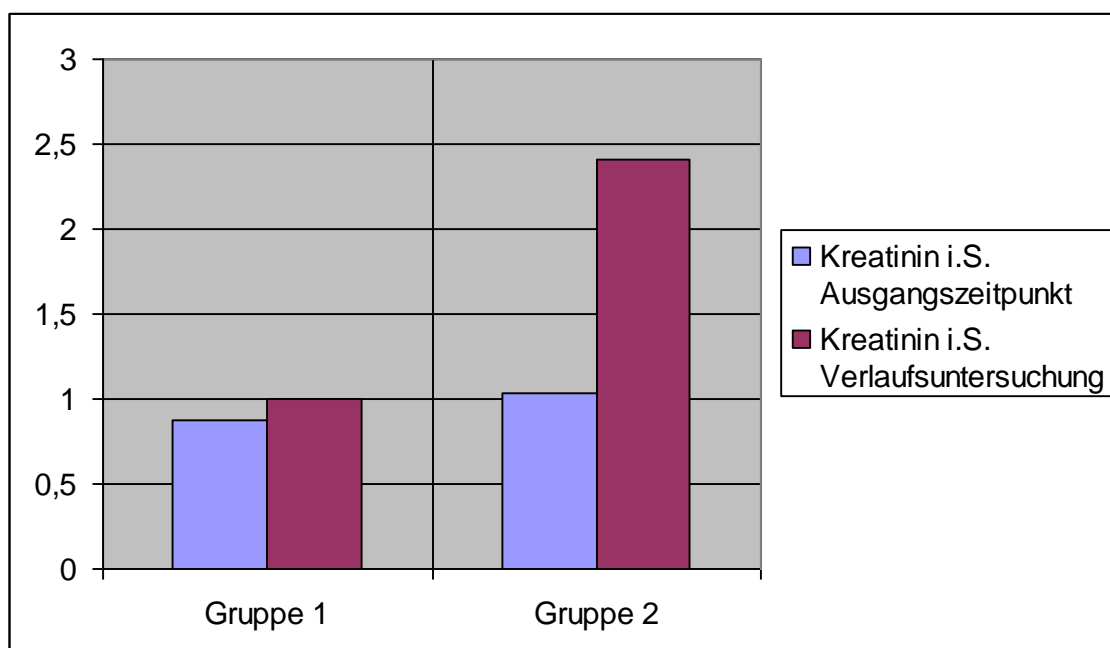


Abbildung 14: Kreatinin i.S. im Verlauf bei Patienten der Gruppe 1 und 2

Die GFR lag in Gruppe 1 bei einem Mittelwert von 92 ± 24 ml/min und in Gruppe 2 bei 81 ± 34 ml/min zum Ausgangszeitpunkt. Hinsichtlich der GFR gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Eine gering verminderte GFR zwischen 60-89ml/min zeigten 13 Patienten (36 %) der Gruppe 1 und 5 Patienten (31 %) der Gruppe 2 zum Ausgangszeitpunkt. Eine GFR zwischen 30-59 ml/min entsprechend einer Niereninsuffizienz Stadium III wurde bei 2 Patienten (5 %) der Gruppe 1 und 4 Patienten (25 %) der Gruppe 2 beobachtet. 1 Patient der Gruppe 2 zeigte eine stark verminderte GFR < 30 ml/min zum Ausgangszeitpunkt (siehe Tabelle 8).

	Gruppe 1 (Lebende Patienten)	Gruppe 2 (Verstorbene Patienten)	Signifikanz
Anzahl der Patienten (n)	36	16	-
Geschlechterverteilung m : w (%)	25 (69) : 11 (31)	9 (56) : 7 (44)	-
Alter (Jahre \pm SD) t_0	58 \pm 12	62 \pm 9	n. s.
Patienten mit Aszites (n)	18	12	n.s.
Child-Pughe-Score (Punkte) t_0	7,7 \pm 2,4	9,3 \pm 2,1	p<0,05
Stadium (n)	A 14 B 12 C 10	1 7 8	
Kreatinin i.S. (mg/dl \pm SD) t_0	0,88 \pm 0,27	1,01 \pm 0,48	n. s.
Kreatinin i.S. (mg/dl \pm SD) t_1	1,00 \pm 0,38	2,41 \pm 1,64	p<0,001
GFR (ml/min \pm SD) t_0	92 \pm 24	81 \pm 34	n. s.
60-89 ml/min	13	5	
30-59 ml/min	2	4	
< 30 ml/min	0	1	
RI-Wert	0,71 \pm 0,06	0,76 \pm 0,05	p < 0,01
RI > 0,7 (%)	20 (55)	14 (88)	-

Tabelle 8: Klinische und laborchemische Parameter der Gruppen 1 und 2

4.2.3 Renale RI-Messung

In Gruppe 1 lag der durchschnittliche RI-Wert bei $0,71 \pm 0,06$ in der 1. Untersuchung. In Gruppe 2 wurde zu diesem Zeitpunkt ein signifikant höherer mittlere RI- Wert mit $0,76 \pm 0,05$ gemessen ($p < 0,01$) (siehe Abbildung 15).

20 Patienten (55 %) der Gruppe 1 und 14 Patienten (88 %) der Gruppe 2 wiesen zum Ausgangszeitpunkt erhöhte RI-Werte auf (siehe Abbildung 15).

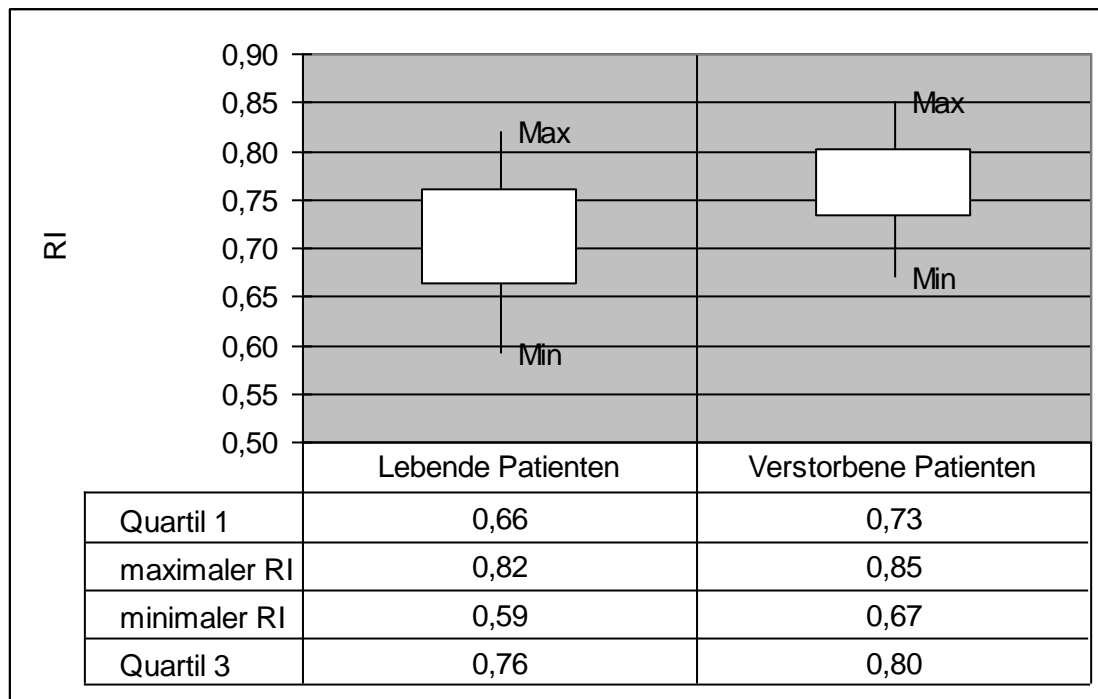


Abbildung 15: Renaler RI-Wert der Gruppe 1 und 2 zum Ausgangszeitpunkt

4.2.4 Zusammenhang zwischen renalem RI-Wert und Verlauf des Serumkreatinins

Um den Zusammenhang zwischen renalem RI-Wert und Verlauf des Serumkreatinins als Hinweis auf die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung genauer zu untersuchen, wurde eine Untergruppe 3 gebildet und gesondert betrachtet. In der Gruppe 3 ($n = 45$) befinden sich alle Patienten aus den Gruppen 1 und 2, die zum Ausgangszeitpunkt ein Serumkreatinin im Normbereich vorwiesen. Davon waren 32 Patienten aus der Gruppe 1 und 13 Patienten aus der Gruppe 2. Unter den insgesamt 45 Patienten waren 17 Frauen (38 %) und 28 Männer (62 %). Der Altersdurchschnitt lag bei 59 ± 11 Jahren.

Der Mittelwert des Serumkreatinins betrug $0,81 \pm 0,17$ mg/dl zum Ausgangszeitpunkt.

In der Verlaufsuntersuchung ergab der Mittelwert $1,28 \pm 0,98$ mg/dl. Insgesamt wiesen im Verlauf 11 Patienten (24 %) einen erhöhten Kreatininwert auf.

Zum Ausgangszeitpunkt ergab sich für Gruppe 3 ein gemittelter RI-Wert von $0,72 \pm 0,06$.

28 Patienten zeigten erhöhte RI-Werte $> 0,7$, 17 Patienten normale RI-Werte. Von den 28 Patienten mit erhöhtem RI-Wert in der 1. Untersuchung

entwickelten 10 Patienten (36 %) im Verlauf einen Kreatininanstieg, 18 Patienten (64 %) zeigten dagegen auch in der Verlaufsuntersuchung normale Kreatininwerte.

Von 17 Patienten mit einem initialen $RI \leq 0,7$ blieb bei 16 Patienten der Kreatininwert auch im Verlauf im Normbereich, lediglich bei einem Patienten (6 %) wurde in der Verlaufsuntersuchung ein erhöhtes Kreatinin im Serum gemessen.

Es ergab sich mit $p = 0,02$ ein signifikant höheres Risiko für Patienten mit erhöhtem RI-Wert und normalem Kreatinin zum Ausgangszeitpunkt, im Verlauf einen Kreatininanstieg zu entwickeln, als für Patienten mit normalem RI zum Ausgangszeitpunkt (siehe Tabelle 9).

Kreatinin zum Zeitpunkt t_1	RI >0,7 % (n)	RI \leq 0,7 % (n)	Total % (n)
erhöht (n)	22,2 (10)	2,2 (1)	24,2 (11)
Normal (n)	40,0 (18)	35,6 (16)	75,6 (34)
Total % (n)	62,2 (28)	37,8 (17)	100,0 (45)

Tabelle 9: Vierfeldertafel zum Verlauf des Kreatininwertes in Abhängigkeit des RI-Wertes zum Zeitpunkt t_0 bei Patienten der Gruppe 3

4.2.5 RI-Messung als Prognosefaktor im Vergleich zu Child-Pugh- und MELD Score

Um die RI-Messung als Prognosefaktor mit Child-Pugh-Score und MELD-Score zu vergleichen wurden eine ROC Analyse durchgeführt und eine Kaplan Meier Kurve erstellt. Dafür wurden die Patienten der Gruppe A (mit kompletter Verlaufsuntersuchung $n = 28$) mit der Gruppe 2 (verstorbene Patienten $n = 16$) verglichen, da für die Erhebung der Scores nur bei den Patienten mit kompletter Verlaufsuntersuchung genügend Informationen vorlagen. Somit wurde die Analyse an insgesamt 44 Patienten durchgeführt. Bei den Patienten der Gruppe 2 war der renale RI-Wert zum Ausgangszeitpunkt mit $0,76 \pm 0,05$ signifikant höher als bei den Patienten der Gruppe A ($RI = 0,72 \pm 0,06$, $p < 0,05$) (siehe

Tabelle 10). Für Child-Pugh-Score und MELD-Score ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In der ROC-Kurve zeigten renaler RI und MELD Score eine ähnliche Sensitivität und Spezifität als Prognosefaktor für das Überleben der Patienten (AUC: 0,722; 95 % KI: 0,575 – 0,873 versus AUC: 0,724; 95 % KI: 0,575 – 0,873, $z = 0,029$, n. s.) und waren dem Child-Pugh-Score (AUC: 0,677; 95 % KI: 0,518 – 0,837) überlegen (siehe Abbildung 16).

Anhand der ROC-Analyse ergibt sich weiterhin als cut-off-Wert mit der größtmöglichen Genauigkeit ein renaler RI-Wert von 0,74, um die Überlebenszeiten der Patienten zu vergleichen (Sensitivität 62,5 %, Spezifität 68 %). Die Kaplan-Meier Überlebenskurve zeigt einen signifikanten Unterschied im Überleben bei Patienten mit einem renalen RI-Wert $> 0,74$ und einem renalen RI – Wert $\leq 0,74$ sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeit-Überleben ($p = 0,037$, log-rankTest) (siehe Abbildung 17).

	Gruppe A (n = 28)	Gruppe 2 (n = 16)	Signifikanz
RI	0,72 ± 0,06	0,76 ± 0,05	$p < 0,05$
MELD-Score	12 ± 4	16 ± 6	n. s.
Child-Pugh-Score	7,7 ± 2,4	9,2 ± 2,0	n. s.

Tabelle 10: Parameter zum Ausgangszeitpunkt von Gruppe A und Gruppe 2

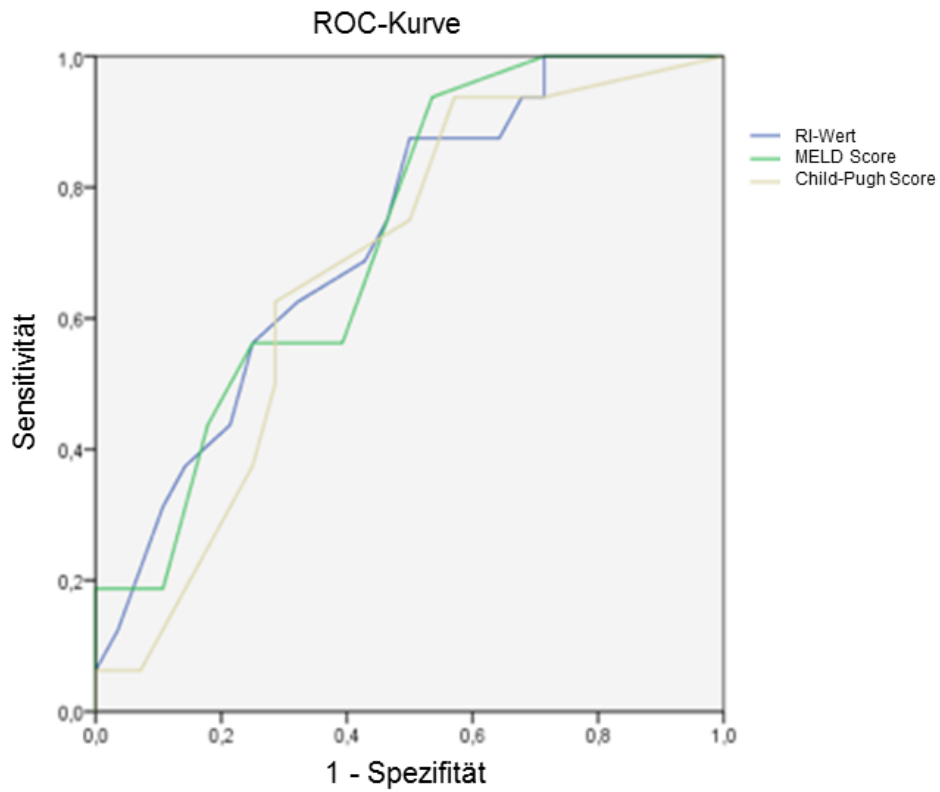


Abbildung 16: ROC-Kurve für renalen RI, MELD Score und Child-Pugh Score

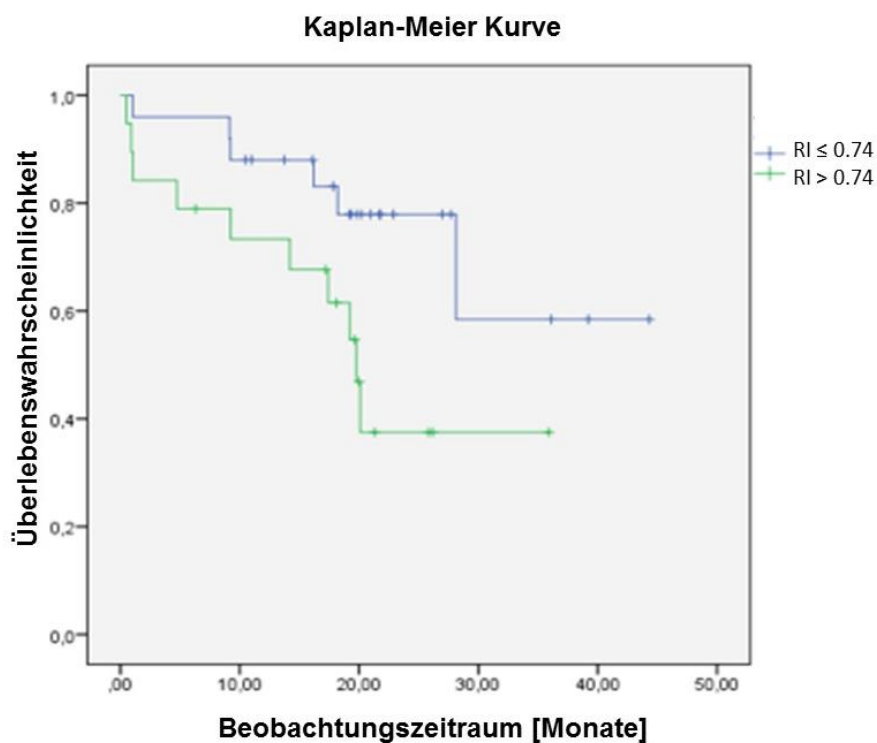


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve mit Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des renalen RI

5 Diskussion

5.1 Methodik

5.1.1 Patientenkollektiv

Die Verlaufsuntersuchung der Patienten mit Leberzirrhose mit besonderem Augenmerk auf den renalen RI-Wert als Prognosefaktor für das hepatorenale Syndrom konnte interessante Ergebnisse liefern.

Allerdings mussten wir das Patientenkollektiv bereits in der 1. Untersuchung sehr einschränken. Die Einschlusskriterien in die Studie wurden streng gewählt, um den Einfluss anderer chronischer Erkrankungen auf die Nierenfunktion möglichst auszuschließen.

Von den 52 eingeschlossenen Patienten konnten lediglich 28 Personen zu einer Verlaufsuntersuchung erscheinen. Ein beträchtlicher Anteil (16 Patienten) war inzwischen verstorben. Einige Patienten waren nicht erreichbar, inzwischen verzogen oder wegen Pflegebedürftigkeit nicht zu einer Verlaufsuntersuchung zu rekrutieren.

Insgesamt erschienen die, bezüglich der Leberzirrhose stabileren Patienten, zur Verlaufsuntersuchung. Um Aussagen bezüglich des renalen RI- Wertes als Verlaufsparemeter und als Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose machen zu können, erfolgte die Auswertung der Studie in zwei Teilen.

Im Teil I wurde der Krankheitsverlauf der Patienten, die zu einer Verlaufsuntersuchung erschienen sind, betrachtet.

Im Teil II wurden alle 52 eingeschlossenen Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die zum Nachbeobachtungszeitpunkt bereits verstorbenen Patienten wurden mit allen zu diesem Zeitpunkt lebenden Patienten hinsichtlich der Ausgangsparemeter verglichen. Hier wurde vor allem auf Unterschiede hinsichtlich renaler RI-Werte, Kreatininwerte und Leberzirrhosestadium zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung geachtet.

5.1.2 Untersuchungsbedingungen

Die Qualität einer sonographischen Untersuchung wird durch mehrere Faktoren maßgeblich beeinflusst. So spielen in erster Linie Erfahrung des Untersuchers, Untersuchungsgerät, Schallbedingungen beim Patienten (eingeschränkte

Beurteilbarkeit durch Meteorismus, Adipositas, mangelnde Kooperationsfähigkeit, etc.) eine erhebliche Rolle.

Um diese Einflußfaktoren gering zu halten wurde bei der Erhebung der Daten darauf geachtet, möglichst gleiche und optimale Untersuchungsbedingungen zu schaffen.

Alle sonographischen Untersuchungen wurden mit dem gleichen high-end Ultraschallgerät, SONOLINE Elegra der Firma Siemens, mit einem 3,5 MHz-Konvexschallkopf durchgeführt. Die Patienten wurden jeweils nach einer Nüchternperiode von 4 Stunden untersucht, um Meteorismus möglichst zu vermeiden. Außerdem kann es bei Patienten mit Leberzirrhose postprandial durch Vasodilatation in der Arteria mesenterica superior zur Verschlechterung des renalen RI-Wertes kommen [74]. Zusätzlich erfolgten die sonographischen Untersuchungen lediglich durch zwei, in der Sonographie und speziell der RI-Messung erfahrene Ärzte, um die Interobserver-Variabilität möglichst gering zu halten.

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass der renale RI reproduzierbar ist, wenn er von erfahrenen Untersuchern gemessen wird [75–77]. Sacerdoti et al. konnten zeigen, dass eine signifikante Interobserver Variabilität in der renalen RI-Messung durch ungeübte Untersucher nach einer Anlernphase der Untersucher deutlich verbessert werden kann [78].

5.2 Verlauf des renalen RI-Wertes bei Patienten mit Leberzirrhose

5.2.1 Diskussion der klinischen und laborchemischen Parameter

Bei den 28 Patienten der Gruppe A, die zur Verlaufsuntersuchung erschienen sind, konnte insgesamt ein stabiler Verlauf der Leberzirrhose beobachtet werden. Sie wiesen in der Verlaufsuntersuchung eine geringere Aszitesneigung sowie verbesserte Bilirubin-, Quick und Albuminwerte auf. Die Anzahl der Patienten mit hepatischer Enzephalopathie blieb gleich. Somit kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Child-Pugh-Scores ($p < 0,04$). 7 Patienten verschlechterten sich hinsichtlich des Child-Pugh-Scores um lediglich 1 Punkt, 1 Patient um 2 Punkte.

Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle, dass der Child-Pugh-Score mit den Parametern Aszites und Enzephalopathiegrad zumindest teilweise subjektiv beeinflusst wird [79, 80]. Auch der MELD-Score ergab in der Verlaufsuntersuchung einen etwas niedrigeren Mittelwert. Es zeigte sich jedoch hier kein signifikanter Unterschied.

Die Mittelwerte für Serumkreatinin und GFR aus beiden Untersuchungen unterschieden sich nicht signifikant. Dies ist vereinbar mit dem stabilen Verlauf der Leberzirrhose dieser Patienten. Allerdings entwickelten fünf Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt noch einen Kreatininwert im Normbereich vorwiesen, in der Verlaufsuntersuchung einen Kreatininanstieg. 2 dieser Patienten zeigten in der Verlaufsuntersuchung eine mittelgradig verminderte und 2 Patienten eine stark reduzierte GFR. Vier dieser Patienten hatten zum Ausgangszeitpunkt erhöhte renale RI-Werte $> 0,7$. Davon erfüllte ein Patient mit einem renalen RI-Wert von 0,77 zum Ausgangszeitpunkt in der Verlaufsuntersuchung die Kriterien eines HRS.

Die laborchemischen Parameter Natrium, Kalium, Harnstoff und Cholinesterase zeigten in der Verlaufsuntersuchung keine wesentlichen Veränderungen.

Dem stabilen Verlauf der Patienten der Gruppe A könnten vor allem zwei Ursachen zu Grunde liegen:

Einerseits erschienen eher Patienten zur Verlaufsuntersuchung, die weniger durch ihre Krankheit eingeschränkt waren und sicherlich auch eine bessere Compliance aufwiesen. So gaben 20 von 28 Patienten (71 %) an, keinen Alkohol mehr zu konsumieren.

Andererseits war die Ausgangsuntersuchung der Patienten in den meisten Fällen im dekompensierten Zustand erfolgt, was möglicherweise zu einem selektierten Patientengut beigetragen hat. Nahezu ein Drittel der nachuntersuchten Patienten wiesen zum Ausgangszeitpunkt ein Stadium Child B und ein weiteres Drittel ein Stadium Child C auf. In vielen Fällen waren die Patienten wegen einer Dekompensation der Leberzirrhose überhaupt erst in der Klinik ambulant oder stationär vorstellig gewesen. Zur Verlaufsuntersuchung wurden die meisten Patienten elektiv einbestellt. Die Vorstellung erfolgte somit nicht aufgrund einer akuten Verschlechterung. Zwei Drittel der Patienten befanden sich nun im Stadium Child A. Somit war es unter gutem klinischem Management in der Zwischenzeit bei einigen Patienten zu einer Rekompensation der Leberzirrhose gekommen. Unsere Untersuchung zeigt,

dass bei einem Teil der Patienten mit entsprechender Compliance und gezielten therapeutischen Maßnahmen eine klinische Besserung mit stabilem Verlauf der Erkrankung über einen längeren Zeitraum möglich ist.

Die Patienten mit ungünstigem Verlauf starben und wurden im 2. Teil der Arbeit miteingeschlossen.

5.2.2 Sonographische Parameter

Leber:

Auch wenn die klinischen Parameter eher auf einen günstigen Verlauf der Leberzirrhose schließen lassen, zeigten sich in den sonographischen Parametern stets die typischen Zeichen der Leberzirrhose. Zum Ausgangszeitpunkt wiesen deutlich mehr Patienten eine Hepatomegalie auf als in der Verlaufsuntersuchung. Die meisten Patienten zeigen im Anfangsstadium einer Leberzirrhose eine normal große oder vergrößerte Leber, im weiteren Krankheitsverlauf verkleinert sich das Organ jedoch eher durch zirrhotische Umbauprozesse und Fibrosierung.

Der Pfortaderfluss war sowohl in der Vor- als auch in der Verlaufsuntersuchung bei 50 % der Patienten erniedrigt. Der gemittelte Pfortaderfluss war mit $13,8 \pm 2,4$ cm/s in der 1. Untersuchung ähnlich einer Messung des Pfortaderflusses von Patienten mit Leberzirrhose durch Zironi et al. mit $13,0 \pm 3,2$ cm/s.

In der Verlaufsuntersuchung war der gemittelte Pfortaderfluss mit $14,5 \pm 3,5$ cm/s geringfügig höher. Eine Flussumkehr dagegen konnte zum Ausgangszeitpunkt bei vier Patienten, in der Verlaufsuntersuchung bei keinem Patienten, mehr nachgewiesen werden. Dies kann ein Hinweis auf eine Besserung der zirkulatorischen Verhältnisse in einzelnen Fällen sein.

Milz:

Ca. 60-65 % der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln im Krankheitsverlauf eine Splenomegalie [81]. Auch in der vorliegenden Untersuchung stieg die Anzahl der Patienten mit Splenomegalie in der Verlaufsuntersuchung deutlich auf 61 % von 21 % zum Ausgangszeitpunkt.

Nieren:

Die Nieren waren zum Ausgangszeitpunkt und in der Verlaufsuntersuchung jeweils unauffällig. Auch die Messungen der Nierengröße ergaben keine wesentlichen Unterschiede zwischen Ausgangszeitpunkt und Verlaufsuntersuchung. Sonographisch unauffällige Nieren waren ein Einschlusskriterium für die vorliegende Arbeit, um Nierenerkrankungen anderer Ursache ausschließen zu können und die Ergebnisse nicht zu verzerren. Auch in der Verlaufsuntersuchung ergab sich sonomorphologisch kein Hinweis für eine Nierenerkrankung anderer Ursache bei den Patienten.

5.2.3 Renale RI- Messung

In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass der renale RI-Wert bei Patienten mit Leberzirrhose im Gegensatz zu einem Normalkollektiv erhöht ist [64, 82–84]. Sacerdoti et al. ermittelten in ihrer Arbeit “Renal Vasoconstriction in Cirrhosis Evaluated by Duplex Doppler Ultrasonography” einen mit $0,67 \pm 0,06$ signifikant höheren RI-Wert bei Patienten mit Leberzirrhose als in der gesunden Kontrollgruppe ($RI = 0,53 \pm 0,03$) [42].

Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen Studien, die eine wiederholte Messung der renalen RI-Werte im Langzeitverlauf bei Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt hat. Klinisch und laborchemisch zeigten die Patienten der Gruppe A einen stabilen Verlauf der Leberzirrhose. Interessanterweise konnte dies auch bei der Messung der renalen RI-Werte im Verlauf beobachtet werden. Die RI- Werte verringerten sich bei den Patienten in der Verlaufsuntersuchung signifikant ($p < 0,03$). Zusätzlich halbierte sich die Zahl der Patienten mit erhöhtem RI- Wert ($> 0,7$) von 57 % auf 29 %.

In Kombination mit den verbesserten Child-Punktwerten lässt sich folgern, dass eine Rekompensation der Leberzirrhose auch eine verbesserte Durchblutung der Nieren zur Folge hat.

Umgelter et al. untersuchten 2008 an 12 Patienten mit Leberzirrhose, manifestem hepatorenalen Syndrom und Aszites u.a. den renalen RI-Wert vor und nach Parazentese mit Albuminsubstitution. Vor der Intervention lag der mittlere RI-Wert bei 0,85, danach war er mit 0,81 signifikant niedriger ($p < 0,003$) [85]. Aus dieser Arbeit wird ersichtlich, dass eine Verminderung des abdominalen Druckes zu einer Verbesserung der Nierendurchblutung führt und

sich dies durch eine Reduktion des renalen RI-Wertes zeigen lässt. Allerdings muss hierbei auf eine ausgleichende Substitution von Albumin geachtet werden, da eine zu starke Parazentese wiederum zu einem hepatorenenalen Syndrom führen kann. Auch in der vorliegenden Arbeit wiesen deutlich weniger Patienten in der Verlaufsuntersuchung Aszites auf und hatten dadurch einen niedrigeren abdominalen Druck.

Koda et al. führte ebenfalls eine Follow-up-Studie bezüglich renaler RI-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose durch. 56 Patienten wurden je nach Veränderung des Child-Pugh-Scores im Verlauf in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit niedrigerem, höherem und gleichgebliebenem Child-Pugh-Score im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt. Die renalen RI-Werte der Patienten mit niedrigerem und gleichgebliebenem Child-Pugh-Score zeigten keine signifikanten Veränderungen in der Verlaufsuntersuchung, während die Patienten mit höherem Child-Pugh-Score zum Ausgangszeitpunkt im Verlauf auch signifikant höhere renale RI-Werte aufwiesen [86].

In der Studie von Koda et al. konnte keine Verringerung der renalen RI-Werte bei niedrigerem Child-Pugh-Score im Verlauf beobachtet werden. Ursächlich dafür könnte sein, dass der Nachbeobachtungszeitraum mit im Schnitt 7 Monaten deutlich kürzer gewählt war als in der vorliegenden Arbeit mit im Mittel 22 ± 8 Monaten. Zusätzlich geht aus der Studie nicht hervor, ob die Verringerung des Child-Pugh-Scores signifikant war.

Insgesamt unterstreicht unsere Studie einen direkten Zusammenhang zwischen der jeweiligen Höhe des RI-Wertes und dem aktuellen Schweregrad der Leberzirrhose.

5.2.4 Korrelation der renalen RI-Werte in der Verlaufsuntersuchung

Altersabhängigkeit der renalen RI-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose

Eine Altersabhängigkeit des renalen RI-Wertes bei gesunden Kollektiven wurde bereits untersucht und nachgewiesen. Keogan et al. konnten in einer Arbeit an 58 gesunden Erwachsenen eine Zunahme des renalen RI-Wertes um 0,002 pro Lebensjahr zeigen [60]. Kaiser et al. untersuchten 78 gesunde Patienten zwischen 18 und 74 Jahren. Es resultierte eine Zunahme der renalen RI-Werte um 0,001 pro Jahr [87].

In der vorliegenden Studie wurde bei den Patienten der Gruppe A (n = 28) eine Korrelation des Lebensalters mit dem renalen RI-Wert durchgeführt. Der Child-Pugh-Score lag im Mittel bei 6,6 (Bereich 5-12). Die Varianzanalyse und die nachfolgende Regressionsanalyse ergab eine signifikante, positive Korrelation von RI und Alter mit linearem Zusammenhang ($r = 0,526$). Es zeigte sich eine, mit 0,011 pro Lebensjahr, schnellere Zunahme des renalen RI bei Patienten mit Leberzirrhose im Gegensatz zur Normalbevölkerung.

Eine Studie von Berzigotti et al. an 78 Patienten mit Leberzirrhose und einem mittleren Child-Pugh-Score von 7 (Bereich 5-12) konnte ebenfalls einen signifikanten Anstieg des renalen RI-Wertes mit zunehmendem Lebensalter zeigen [88]. In dieser Arbeit konnte eine noch schnellere Zunahme der RI-Werte mit 0,03 pro Lebensjahr bei Patienten mit Leberzirrhose gezeigt werden.

Es lässt sich somit folgern, dass mit zunehmendem Lebensalter die Normwerte für renale RI-Werte höher angesiedelt werden müssen. Der zusätzliche altersabhängige Anstieg des renalen RI sollte daher auch bei der Interpretation der Messergebnisse bei Patienten mit Leberzirrhose berücksichtigt werden. Beispiele für bestimmte alterskorrigierte Werte nach der in der vorliegenden Studie ermittelten Regressionsgeraden finden sich in der Tabelle 6, Kapitel 4.1.5.

Allerdings können die somit ermittelten renalen RI-Werte nur Anhaltspunkte liefern. Es bleibt die Frage, ob bei Patienten mit Leberzirrhose weiterhin ab einem renalen RI $> 0,7$ von einer Erhöhung ausgegangen werden kann. Für die Bestimmung eines festen Korrekturfaktors bzw. eines Grenzwertes müssten jedoch noch weitere Studien an Patienten mit Leberzirrhose folgen.

Korrelation des renalen RI mit der GFR

Die Bestimmung der GFR ist nach wie vor schwierig und erfolgt in der Regel als Abschätzung anhand verschiedener Formeln. Die meisten Formeln sind nur für bestimmte Patientensubgruppen geeignet und über- oder unterschätzen die GFR in anderen Patientenpopulationen leicht. Gonwa et al. konnten 2004 in einer Studie mit 1447 Patienten zeigen, dass die MDRD-Formel die GFR bei Patienten mit Leberzirrhose noch am genauesten einschätzt [89]. Xirouchakis et al. konnten dies 2010 bestätigen [90].

Wir nutzten die MDRD Formel mit 6 Variablen [68] bzw. die vereinfachte Formel, wenn nicht alle Parameter bekannt waren [69]. Die somit ermittelten Werte für die GFR wurden mit den renalen RI-Werten korreliert. Es ergab sich ein signifikanter Anstieg der renalen RI-Werte bei abnehmender GFR ($r = -0,72$). Auch Sacerdoti et al. [42] Maroto et al. [91] und Rivolta et al. [92] konnten zeigen, dass eine inverse Korrelation zwischen GFR und renalen RI-Werten besteht.

Somit wird immer deutlicher, dass der renale RI-Wert ein kostengünstiger und relativ leicht durchzuführender Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose ist.

Korrelation des renalen RI mit Urinparametern

Die Korrelation des renalen RI-Wertes mit verschiedenen Urinparametern ergab keine signifikanten Zusammenhänge. Am ehesten könnten starke Schwankungen in der Ausscheidung von Elektrolyten, Osmolarität und Harnstoff im Spontanurin dafür verantwortlich sein. Ebenso beeinflussen sicherlich die von vielen untersuchten Patienten eingenommenen Diuretika die Messungen. Auch Maroto et al. konnten selbst nach Bestimmung der Natrium-Exkretion im 24h-Sammelurin keine Korrelation zwischen diesem Parameter und den renalen RI-Werten zeigen [91].

5.3 Bedeutung des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose

5.3.1 Methodik

Der Vergleich der zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung bereits verstorbenen Patienten mit den lebenden Patienten konnte interessante Ergebnisse bezüglich des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose liefern. Hierfür wurden klinische und laborchemische Parameter der 1. Untersuchung zwischen den Patientengruppen 1 (zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung lebende Patienten) und 2 (im Verlauf verstorbene Patienten) verglichen.

Ursprünglich war eine Untersuchung der renalen RI-Werte auf deren Prognosefähigkeit für das hepatorenale Syndrom bei Patienten mit

Leberzirrhose geplant. In der Follow-up Periode entwickelten jedoch nur 5 Patienten ein dokumentiertes hepatorenales Syndrom. Insgesamt starben aber 16 Patienten im Rahmen der Leberzirrhose, davon zeigten 11 Patienten einen deutlichen Kreatininanstieg im Verlauf. Da wir bereits aus den Ergebnissen des Teil I (vgl. Kapitel 5.2.3) vermuten konnten, dass der renale RI-Wert indirekt ein zusätzlicher Indikator für die Dekompensation bzw. Rekompensation der Leberzirrhose ist und somit einen Prognosefaktor für die Gesamtprognose und nicht nur hinsichtlich des hepatorenalen Syndroms darstellt, entschieden wir uns, alle Patienten einzuschließen, die im Verlauf im Rahmen der Leberzirrhose verstarben.

5.3.2 Beurteilung klinischer Parameter

Hinsichtlich des Alters unterschieden sich Gruppe 1 und 2 nicht signifikant.

In beiden Gruppen gab es weniger Frauen als Männer (31 % ♀: 69 % ♂ in Gruppe 1 und 44 % ♀: 54 % ♂ in Gruppe 2). Jedoch konnte schon Mastorakou et al. 1994 zeigen, dass der renale RI unabhängig vom Geschlecht ist [93].

Alkohol-Abusus ist in den westlichen Ländern der häufigste Grund für die Entstehung einer Leberzirrhose [94]. Auch in der vorliegenden Arbeit war die Ätiologie der Leberzirrhose bei dem überwiegenden Teil beider Gruppen äthyltoxischer Genese.

Unterschiede zwischen den Gruppen gab es bei Aszitesbildung und Child-Pugh-Punktwert. Die Patienten aus Gruppe 2 (verstorbene Patienten) wiesen zum Ausgangszeitpunkt sowohl vermehrt Aszites (75 % in Gruppe 1; 50 % in Gruppe 2), als auch einen signifikant höheren Child-Punktwert ($p < 0,05$) auf. Somit zeigten die Patienten der Gruppe 2 erwartungsgemäß bereits in der 1. Untersuchung eine fortgeschrittenere Leberzirrhose als die übrigen Patienten.

5.3.3 Vergleich von renalem RI-Wert und Serumkreatininwert als Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose

Bei den Serumkreatininwerten ergaben sich zum Ausgangszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Verlaufsuntersuchung zeigten die Patienten der Gruppe 2 jedoch deutlich erhöhte Kreatininwerte im Gegensatz zu Gruppe 1 ($p < 0,001$).

Im Gegensatz dazu ergab der Vergleich der renalen RI-Werte der Gruppen 1 und 2 zum Ausgangszeitpunkt einen signifikant höheren renalen RI-Wert bei den im Verlauf verstorbenen Patienten (Gruppe 2). Nur zwei Patienten der Gruppe 2 hatten zum Ausgangszeitpunkt einen normalen renalen RI-Wert, so dass eine bessere Prognose zu erwarten gewesen wäre. Einer dieser Patienten starb im follow-up-Zeitraum an einer Pneumonie, d.h. an keiner direkten Komplikation der Leberzirrhose. Die Todesursache des anderen Patienten ist unbekannt.

Auch Maroto et al. konnten in einer Studie mit ähnlicher Fallzahl (44 Patienten mit Leberzirrhose) zeigen, dass der renale RI-Wert ein Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose ist [91]. In der genannten Studie wurden ebenfalls strenge Einschlusskriterien gewählt. Patienten mit arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und anderen Erkrankungen, die Einfluss auf die Nierenfunktion nehmen können, wurden ausgeschlossen. Von den 44 Patienten starben 17 Patienten während der Nachbeobachtungsperiode und ein renaler RI $> 0,7$ war dabei ein signifikanter Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose.

Auch Serra et al. fanden in ihrer Studie an 110 Patienten heraus, dass die alleinige Verwendung des Serumkreatininwertes kein geeigneter Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose ist [95].

In der vorliegenden Studie hatten 4 von 5 Patienten, bei denen als Todesursache ein hepatorenales Syndrom angegeben wurde, zum Ausgangszeitpunkt einen Kreatininwert ≤ 1 mg/dl. Lediglich 1 Patient zeigte einen Kreatininwert von 1,5 mg/dl. Bei allen 5 Patienten war jedoch zum Ausgangszeitpunkt ein deutlich erhöhter renaler RI-Wert von $0,78 \pm 0,04$ (Mittelwert der Patienten mit HRS) aufgefallen. Der renale RI-Wert deutete in unserer Untersuchung also frühzeitiger auf die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung hin als der Kreatininwert.

Die schlechtere Durchblutung der Nieren ist wie bereits in der Einleitung beschrieben eine Folge der Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und der daraus resultierenden Vasokonstriktion der Nieren. Im kompensierten Stadium herrscht ein gewisses Gleichgewicht der jeweiligen Mediatoren. Im dekompenzierten Stadium überwiegen durch das zunehmend niedrigere effektive Blutvolumen in den Nieren die vasokonstriktorisches Faktoren. Ein erhöhter renaler RI-Wert kann somit frühzeitig eine beginnende

Dekompensation anzeigen, während sich der Serumkreatininwert noch im Normbereich befindet.

Der renale RI ist ein wertvoller Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose, da die renalen Veränderungen bei Patienten mit Leberzirrhose einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität haben [37, 39].

5.3.4 Zusammenhang zwischen renalem RI-Wert und Serumkreatinin

Um die Prognosefähigkeit von renalem RI-Wert und Serumkreatinin für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose zu vergleichen, wurden aus Gruppe 1 und 2 die Patienten gesondert betrachtet, die zum Ausgangszeitpunkt einen Serumkreatininwert im Normbereich ($\text{♂} \leq 1,2 \text{ mg/dl}$; $\text{♀} \leq 1,0 \text{ mg/dl}$) aufwiesen. Aus diesem Kollektiv ($n = 45$) zeigten 28 Patienten (62 %) in der Ausgangsuntersuchung erhöhte ($\text{RI} > 0,7$) und 17 Patienten (38 %) normale RI-Werte. Von den 28 Patienten mit erhöhtem RI in der 1. Untersuchung entwickelten 10 Patienten (36 %) im Verlauf einen Kreatininanstieg, 18 Patienten (64 %) zeigten dagegen auch in der Verlaufsuntersuchung normale Kreatininwerte. Hier wäre eine noch längerfristige Verlaufsbeobachtung von Interesse.

Von 17 Patienten mit einem initialen $\text{RI} \leq 0,7$ blieb bei 16 Patienten (94 %) der Kreatininwert auch im Verlauf im Normbereich, lediglich bei einem Patienten (6 %) wurde in der Verlaufsuntersuchung ein erhöhtes Kreatinin im Serum gemessen.

Es ergab sich somit ein mit $p = 0,02$ signifikant höheres Risiko für Patienten mit erhöhtem RI zum Ausgangszeitpunkt, im Verlauf einen Kreatininanstieg zu entwickeln, als für Patienten mit unauffälligem renalem RI zum Ausgangszeitpunkt.

Platt et al. führte an einem relativ großen Kollektiv 1994 eine ähnliche Untersuchung durch. 180 Patienten mit einer Lebererkrankung und einem Serumkreatininwert $< 1,5 \text{ mg/dl}$ wurden hinsichtlich renalem RI-Wert zum Ausgangszeitpunkt und Kreatinin im Verlauf betrachtet. Ein renaler RI-Wert $\geq 0,7$ wurde als erhöht gewertet. Die Verlaufsuntersuchung wurde im Mittel nach 263 Tagen, mindestens aber nach 4 Monaten durchgeführt. Von den 180 Patienten wiesen 76 (42 %) der Patienten zum Ausgangspunkt einen RI-Wert $\geq 0,7$ auf. Im Verlauf entwickelten von diesen 76 Patienten insgesamt 42 (55 %) Patienten einen Kreatininanstieg. Auch hier fand sich ein signifikantes Ergebnis.

Im Gegensatz dazu kam es lediglich bei 6 (6 %) von insgesamt 104 Patienten mit normalen renalen RI-Werten in der Ausgangsuntersuchung im Verlauf zu einem Kreatininanstieg [64].

Insgesamt ist der renale RI-Wert somit ein deutlich besserer Prognosefaktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion als der Kreatininwert im Serum.

5.3.5 Vergleich des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor mit anderen Leberzirrhose-Scores

Mehrere Studien haben gezeigt, dass der MELD-Score ein sehr guter Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose v.a. im fortgeschrittenen Stadium ist [28, 30, 96]. Er wird aktuell zur Einschätzung des Schweregrads einer Leberzirrhose v.a. auch in der Transplantationsmedizin verwendet. In dieser Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass der renale RI und der MELD-Score eine ähnlich gute Sensitivität und Spezifität bezüglich der Prognosefähigkeit für das Überleben bei Patienten mit Leberzirrhose haben. Beide Parameter waren in der ROC-Analyse dem Child-Pugh-Score überlegen.

Die Kaplan-Meier Überlebenskurve zeigt ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten mit einem renalen RI-Wert $> 0,74$ gegenüber einem renalen RI-Wert $\leq 0,74$ sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeit-Überleben. Im Kapitel 5.2.4 wurde bereits diskutiert, dass der Grenzwert für den renalen RI-Wert bei Patienten mit Leberzirrhose eventuell höher angesetzt werden muss. Dies muss jedoch sicherlich in weiteren Studien an größeren Populationen beobachtet werden.

5.4 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der renale RI-Wert ein geeigneter Parameter zur Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit Leberzirrhose ist. Seine Vorteile liegen in der relativ einfachen und vor allem nicht invasiven Bestimmbarkeit und in der Kosteneffektivität. Erhöhte RI-Werte können schon frühzeitig auf einen Progress der Erkrankung hinweisen noch bevor sich eine Verschlechterung in den Laborwerten zeigt. Patienten, die renale RI-Werte $> 0,7$ aufweisen, haben eine signifikant schlechtere Prognose und sollten engmaschiger und intensiver betreut werden. Eine Lebertransplantation kann eventuell rechtzeitig geplant werden.

Natürlich werden zusammen mit dem renalen RI-Wert auch weiterhin andere Parameter wie MELD-Score, Child-Pugh-Score, Entwicklung von Aszites und portaler Hypertonus betrachtet werden. Allerdings kann der renale RI-Wert ein zusätzliches, sinnvolles Entscheidungskriterium zur weiteren Therapieplanung sein.

6 Zusammenfassung

Das hepatorenale Syndrom ist ein funktionelles, oligures Nierenversagen mit schlechter Prognose bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Pathophysiologisch geht man davon aus, dass es im Rahmen des portalen Hypertonus zur Vasokonstriktion in der Nierenrinde kommt, die zum Nierenversagen führt. Der dopplersonographisch abgeleitete Resistance-Index erlaubt eine indirekte Beurteilung des Gefäßwiderstandes. In mehreren Studien wurden bereits erhöhte renale RI- Werte bei Patienten mit Leberzirrhose und renaler Vasokonstriktion festgestellt.

In der vorliegenden, prospektiven Studie wurde der Verlauf des renalen RI bei Patienten mit Leberzirrhose ohne klinische Kriterien eines HRS zum Ausgangszeitpunkt beobachtet und mit dem klinischen Verlauf korreliert. Es wurde untersucht, ob erhöhte renale RI-Werte in der Ausgangsuntersuchung mit einer erhöhten Letalität einhergehen. Zudem wurde der renale RI-Wert in seiner Aussagekraft mit dem Child-Pugh-Score und MELD-Score verglichen. Daneben stellte sich die Frage, ob eine Altersabhängigkeit des renalen RI-Wertes auch bei Patienten mit Leberzirrhose besteht und ob der renale RI-Wert mit der GFR und der Höhe der Natrium- und Harnstoffausscheidung im Urin korreliert.

Nach Studienprotokoll konnten 52 Patienten mit Leberzirrhose in die Studie eingeschlossen werden. Zum Ausgangszeitpunkt wurde eine vollständige Sonographie des Abdomens inklusive renaler RI- Messungen durchgeführt und klinische und laborchemische Parameter bestimmt. Nach mindestens 6 Monaten erfolgte eine Verlaufsuntersuchung.

Die Patienten wurden für die Auswertung in folgende Gruppen eingeteilt:

- *Gruppe A (n = 28)*: Diese Gruppe umfasst 28 Patienten, die zu einer kompletten Verlaufsuntersuchung (Sonographie und Labor) erschienen sind.
- *Gruppe 1 (n = 36)*: Diese Gruppe umfasst die Patienten aus Gruppe A und 8 Patienten, von denen nur der Kreatininwert im Verlauf bekannt ist. Insgesamt sind es somit 36 zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung lebende Patienten.
- *Gruppe 2 (n = 16)*: In dieser Gruppe befinden sich 16 Patienten, die im Verlauf der Nachbeobachtungszeit verstorben sind.

Die Auswertung erfolgte in zwei Teilen.

Im **1. Teil** der Auswertung wurde der Verlauf des renalen RI an den Patienten der *Gruppe A* ($n=28$) beobachtet. Mittels Varianzanalyse wurden die Parameter aus beiden Untersuchungen auf signifikante Unterschiede geprüft. Bei den 28 Patienten, die im Mittel nach 22 ± 8 Monaten zur Verlaufsuntersuchung erschienen sind, konnte ein stabiler Verlauf der Leberzirrhose beobachtet werden. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung des Child-Pugh-Scores ($p < 0,04$). Interessanterweise verringerten sich auch die renalen RI-Werte in der Verlaufsuntersuchung signifikant ($p < 0,03$). Zusätzlich halbierte sich die Zahl der Patienten mit erhöhtem RI-Wert ($> 0,7$) von 57 % auf 29 %. In Kombination mit den verbesserten Child-Punktwerten lässt sich folgern, dass eine Rekompensation der Leberzirrhose auch eine verbesserte Durchblutung der Nieren zur Folge hat.

Die Korrelation des Lebensalters mit dem renalen RI-Wert ergab eine starke, positive Korrelation ($r = 0,526$). Es zeigte sich eine mit 0,011 pro Lebensjahr schnellere Zunahme des renalen RI bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zur Normalbevölkerung. Der zusätzliche altersabhängige Anstieg des renalen RI sollte daher auch bei der Interpretation der Messergebnisse bei Patienten mit Leberzirrhose berücksichtigt werden.

Die GFR zeigte eine starke, negative Korrelation mit dem renalen RI ($r = - 0,72$). Bei Abnahme der GFR um 1 ml/min konnte eine durchschnittliche Zunahme des renalen RI - Wertes um 0,0036 beobachtet werden. Die Korrelation des renalen RI-Wertes mit verschiedenen Urinparametern ergab keine signifikanten Zusammenhänge.

Im **2. Teil** der Auswertung wurde die Bedeutung des renalen RI-Wertes als Prognosefaktor für die Letalität bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Dazu wurden die *Gruppen 1 und 2* auf Unterschiede hinsichtlich klinischer, laborchemischer und sonographischer Parameter zum Ausgangszeitpunkt mittels Varianzanalyse verglichen. Die im Verlauf verstorbenen Patienten (*Gruppe 2*) wiesen signifikant höhere renale RI-Werte in der Ausgangsuntersuchung auf als die Patienten der *Gruppe 1* ($p < 0,01$). Die Serumkreatininwerte ergaben dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Verlaufsuntersuchung zeigten die Patienten der *Gruppe 2* jedoch deutlich erhöhte Kreatininwerte im Gegensatz

zu Gruppe 1 ($p < 0,001$). 4 von 5 Patienten, bei denen als Todesursache ein hepatorenales Syndrom angegeben wurde, wiesen zum Ausgangszeitpunkt einen unauffälligen Kreatininwert ≤ 1 mg/dl auf. Bei allen 5 Patienten war jedoch in der Ausgangsuntersuchung der renale RI-Wert mit $0,78 \pm 0,04$ bereits deutlich erhöht.

45 Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt einen Kreatininwert im Normbereich aufwiesen, wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf den Zusammenhang zwischen renalen RI-Wert zum Ausgangszeitpunkt und Entwicklung des Serumkreatinins im Verlauf untersucht. 28 Patienten (62 %) zeigten zum Ausgangszeitpunkt erhöhte ($RI > 0,7$) und 17 Patienten (38 %) normale RI-Werte. Von den 28 Patienten mit erhöhtem RI in der 1. Untersuchung entwickelten 10 Patienten (36 %) im Verlauf einen Kreatininanstieg, 18 Patienten (64 %) zeigten dagegen auch in der Verlaufsuntersuchung normale Kreatininwerte. Von 17 Patienten mit einem initialen $RI \leq 0,7$ blieb bei 16 Patienten (94 %) der Kreatininwert auch im Verlauf im Normbereich, lediglich bei einem Patienten (6 %) wurde in der Verlaufsuntersuchung ein erhöhtes Kreatinin im Serum gemessen. Es ergab sich ein signifikant höheres Risiko für Patienten mit einem renalen $RI > 0,7$, im Verlauf einen Kreatininanstieg zu entwickeln, als für Patienten mit einem renalen $RI \leq 0,7$ zum Ausgangszeitpunkt ($p = 0,02$). Es konnte gezeigt werden, dass der renale RI-Wert bei Patienten mit Leberzirrhose einen deutlich besseren Prognosefaktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion darstellt als der Kreatininwert im Serum.

Um die RI-Messung in ihrer Treffsicherheit als Prognosefaktor mit Child-Pugh-Score und MELD-Score zu vergleichen wurden eine ROC Analyse durchgeführt. Dafür wurden die Patienten der Gruppe A mit der Gruppe 2 (insgesamt 44 Patienten) verglichen. Bei den Patienten der Gruppe 2 war der renale RI-Wert zum Ausgangszeitpunkt mit $0,76 \pm 0,05$ signifikant höher als bei den Patienten der Gruppe A ($RI = 0,72 \pm 0,06$, $p < 0,05$), währenddessen sich für den MELD-Score kein signifikanter Unterschied zeigte. In der ROC-Kurve zeigten renaler RI und MELD Score eine ähnliche Sensitivität und Spezifität als Prognosefaktor für das Überleben der Patienten (AUC: 0,722; 95 % Konfidenzintervall (95 % KI): 0,575 – 0,873 versus AUC: 0,724; 95 % KI: 0,575 – 0,873, $z = 0,029$, n. s.). Beide Parameter waren dem Child-Pugh-Score (AUC: 0,677; 95 % KI: 0,518 – 0,837) überlegen. Von der ROC-Analyse wurde weiterhin der cut-off-Wert mit der größtmöglichen Genauigkeit bei einem renalen RI-Wert von

0,74 abgeleitet, um die Überlebenszeiten der Patienten zu vergleichen (Sensitivität 62,5 %, Spezifität 68 %). Die Kaplan-Meier Überlebenskurve zeigt einen signifikanten Unterschied im Überleben bei Patienten mit einem renalen RI-Wert $> 0,74$ und einem renalen RI – Wert $\leq 0,74$ sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeit-Überleben ($p = 0,037$, log-rank Test).

In der vorliegenden Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass der renale RI und der MELD-Score eine ähnlich gute Sensitivität und Spezifität bezüglich der Prognosefähigkeit für das Überleben bei Patienten mit Leberzirrhose haben.

Weiter konnte gezeigt werden, dass der renale RI-Wert ein geeigneter Parameter zur Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit Leberzirrhose ist. Seine Vorteile liegen in der relativ einfachen und vor allem nicht invasiven Bestimmbarkeit sowie der Kosteneffektivität. Patienten, die renale RI-Werte $> 0,7$ aufweisen, haben eine signifikant schlechtere Prognose und sollten engmaschiger und intensiver betreut werden. Eine Lebertransplantation kann eventuell rechtzeitig geplant werden.

Der renale RI-Wert ist damit ein zusätzliches, wenig invasives und kostengünstiges Entscheidungskriterium zur weiteren Überwachung und Therapieplanung bei Patienten mit Leberzirrhose.

7 Literaturverzeichnis

1. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L (2014) Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 20:7312–24. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312
2. Ginès P, Cárdenas A (2008) The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 28:43–58.
3. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, et al (2000) Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *DigLiver Dis* 32:605–610.
4. Bosch J, Garcia-Pagán JC, Berzigotti A, Abraldes JG (2006) Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis* 26:348–62. doi: 10.1055/s-2006-951603
5. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG (2008) The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 48 Suppl 1:S68-92. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.021
6. Berzigotti A, Piscaglia F (2012) Ultrasound in portal hypertension--part 2--and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *Ultraschall Med* 33:8-32–1. doi: 10.1055/s-0031-1299145
7. Thalheimer U, Leandro G, Samonakis DN, et al (2005) Assessment of the agreement between wedge hepatic vein pressure and portal vein pressure in cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 37:601–8. doi: 10.1016/j.dld.2005.02.009
8. Shibayama Y, Nakata K Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 5:643–8.
9. Kaneda K, Ekataksin W, Sogawa M, et al (1998) Endothelin-1-induced vasoconstriction causes a significant increase in portal pressure of rat liver: localized constrictive effect on the distal segment of preterminal portal venules as revealed by light and electron microscopy and serial reconstruction. *Hepatology* 27:735–47. doi: 10.1002/hep.510270315
10. Bosch J, García-Pagán JC (2000) Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 32:141–56.
11. Dagher L, Burroughs A (2001) Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13:81–8.
12. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E (1986) Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 31:468–75.
13. Arroyo V, Colmenero J (2003) Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 38 Suppl 1:S69-89.
14. Arroyo V, Jiménez W (2000) Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 32:157–70.
15. Strauss E, Caly WR (2006) Spontaneous bacterial peritonitis: a

- therapeutic update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 4:249–60. doi: 10.1586/14787210.4.2.249
16. Guarner C, Runyon BA (1995) Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastroenterologist* 3:311–28.
 17. Butterworth RF (2000) Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 32:171–80.
 18. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al (2002) Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35:716–21. doi: 10.1053/jhep.2002.31250
 19. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, et al (2000) Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 32:748–53.
 20. El-Serag HB (2004) Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 127:S27-34.
 21. Bosch FX, Ribes J, Borràs J (1999) Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 19:271–85. doi: 10.1055/s-2007-1007117
 22. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F (2004) Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 127:S35-50.
 23. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al (2009) Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 30:37–47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x
 24. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *BrJSurg* 60:646–649.
 25. Child C TJ (1964) *The liver and portal hypertension*. WB Saunders, Philadelphia
 26. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W (1989) Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *ScandJGastroenterol* 24:269–276.
 27. Schuppan D, Afdhal NH (2008) Liver cirrhosis. *Lancet* 371:838–51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9
 28. Freire P, Romãozinho JM, Amaro P, et al (2011) Prognostic scores in cirrhotic patients admitted to a gastroenterology intensive care unit. *Rev española enfermedades Dig organo Of la Soc Española Patol Dig* 103:177–83.
 29. Rowe I, Neuberger J (2007) Prognostic models in cirrhosis: an aid but not a replacement for clinical judgement. *Liver Int* 27:595–7. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01476.x
 30. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124:91–6. doi: 10.1053/gast.2003.50016
 31. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J (2003) Hepatorenal syndrome. *Lancet* 362:1819–1827.
 32. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, et al (1969) Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for

- the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 280:1367–1371.
33. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, et al (1973) Recovery from “hepatorenal syndrome” after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 289:1155–9. doi: 10.1056/NEJM197311292892201
 34. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al (1996) Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 23:164–176.
 35. Helwig FC, Schutz CB (1932) A liver-kidney syndrome: clinical pathological and experimental studies. *Surg Gynecol Obs* 55:570–580.
 36. HECKER R, Sherlock S (1956) Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 271:1121–1125.
 37. Arroyo V, Guevara M, Gines P (2002) Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 122:1658–1676.
 38. Moreau R (2002) Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 17:739–747.
 39. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al (1993) Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105:229–236.
 40. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al (1970) Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 49:175–185.
 41. Kew MC, Brunt PW, Varma RR, et al (1971) Renal and intrarenal blood-flow in cirrhosis of the liver. *Lancet* 2:504–510.
 42. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, et al (1993) Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 17:219–224.
 43. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al (1988) Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8:1151–1157.
 44. Kurer I, Sommerer A, Puhl G, et al (2006) [Hepatorenal syndrome]. *Anaesthesist* 55:95–107.
 45. Arroyo V, Colmenero J (2003) Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 38 Suppl 1:S69–S89.
 46. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J (2004) Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350:1646–1654.
 47. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al (2003) Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 38:1210–8.
 48. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al (2005) Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42:439–447.
 49. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al (2008) Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J* 84:662–70.
 50. Salerno F, Borroni G, Moser P, et al (1993) Survival and prognostic

- factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *AmJGastroenterol* 88:514–519.
51. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, et al (2016) Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.026
 52. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, et al (1991) Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients. *Transplantation* 51:428–430.
 53. Burns PN The physical principles of Doppler and spectral analysis. *J Clin Ultrasound* 15:567–90.
 54. Deeg K-H, Peters H, Schumacher R, Weitzel D (1997) *Die Ultraschalluntersuchung des Kindes*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
 55. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al (1990) Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR AmJRoentgenol* 154:1223–1227.
 56. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH (1991) Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 179:419–423.
 57. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al (2003) The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 349:115–24.
 58. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH (1989) Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. *AJR AmJRoentgenol* 153:997–1000.
 59. Kim SH, Kim WH, Choi BI, Kim CW (1992) Duplex Doppler US in patients with medical renal disease: resistive index vs serum creatinine level. *ClinRadiol* 45:85–87.
 60. Keogan MT, Kliwer MA, Hertzberg BS, et al (1996) Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* 199:165–169.
 61. Kuzmic AC, Brkljacic B, Ivankovic D, Galesic K (2000) Doppler sonographic renal resistance index in healthy children. *EurRadiol* 10:1644–1648.
 62. Andriani G, Persico A, Tursini S, et al (2001) The renal-resistive index from the last 3 months of pregnancy to 6 months old. *BJU Int* 87:562–4.
 63. Bude RO, DiPietro MA, Platt JF, et al (1992) Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology* 184:469–473.
 64. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al (1994) Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 20:362–369.
 65. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM (1991) Examination of native kidneys with duplex Doppler ultrasound. *Semin CT MR* 12:308–318.
 66. Al Kareemy EA, Sobh MA, Muhammad AM, et al (1998) Renal dysfunction in liver cirrhosis: renal duplex Doppler US vs. scintigraphy for early identification. *ClinRadiol* 53:44–48.

67. Kamath PS, Kim WR (2007) The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 45:797–805. doi: 10.1002/hep.21563
68. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *AnnInternMed* 130:461–470.
69. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al (2003) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *AnnInternMed* 139:137–147.
70. Götzberger M, Weber C, Kaiser HC, et al (2006) [Alternative sonographic determination of liver size by intercostal scans]. *Praxis (Bern 1994)* 95:183–6.
71. Zironi G, Gaiani S, Fenyves D, et al (1992) Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *JHepatol* 16:298–303.
72. Tai DI, Chuah SK, Chen CL, et al (1996) Inter-observer variability of portal hemodynamics measured by Doppler ultrasound on three different locations of portal vein. *JClinUltrasound* 24:61–66.
73. Hanley JA, McNeil BJ (1982) The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143:29–36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747
74. Perney P, Taourel P, Gallix B, et al Changes in renal artery resistance after meal-induced splanchnic vasodilatation in cirrhotic patients. *J Clin Ultrasound* 29:506–12.
75. Mancini M, Daniele S, Raffio T, et al (2005) Intra and interobserver variability of renal allograft ultrasound volume and resistive index measurements. *RadiolMed(Torino)* 109:385–394.
76. Giovagnorio F, Ballesio L (2000) [A statistical evaluation of the variability in the measurements of the resistive index in kidney transplantation]. *Radiol Med* 99:174–6.
77. London NJ, Aldoori MI, Lodge VG, et al (1993) Reproducibility of Doppler ultrasound measurement of resistance index in renal allografts. *BrJRadiol* 66:510–513.
78. Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P, et al (1997) Interobserver and interequipment variability of hepatic, splenic, and renal arterial Doppler resistance indices in normal subjects and patients with cirrhosis. *JHepatol* 27:986–992.
79. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al (1991) Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation* 51:801–6.
80. Cholongitas E, Papatheodoridis G V, Vangeli M, et al (2005) Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 22:1079–89.
81. Gibson PR, Gibson RN, Ditchfield MR, Donlan JD (1990) Splenomegaly--an insensitive sign of portal hypertension. *AustNZJMed* 20:771–774.
82. Wang Y, Liu L-P, Bai W-Y, et al (2011) Renal haemodynamics in patients

- with liver cirrhosis assessed by colour ultrasonography. *J Int Med Res* 39:249–55.
83. Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E (1993) Abnormal renovascular impedance in patients with hepatic cirrhosis: detection with duplex US. *Radiology* 187:561–563.
 84. Götzberger M, Kaiser C, Landauer N, et al (2008) Intrarenal resistance index for the assessment of early renal function impairment in patients with liver cirrhosis. *Eur J Med Res* 13:383–7.
 85. Umgelter A, Reindl W, Franzen M, et al (2009) Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med* 35:152–156.
 86. Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H (2000) Renovascular resistance assessed by color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 15:1424–9.
 87. Kaiser C, Götzberger M, Landauer N, et al (2007) Age dependency of intrarenal resistance index (RI) in healthy adults and patients with fatty liver disease. *Eur J Med Res* 12:191–5.
 88. Berzigotti A, Castaldini N, Rossi V, et al (2009) Age dependency of regional impedance indices regardless of clinical stage in patients with cirrhosis of the liver. *Ultraschall Med* 30:277–85.
 89. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, et al (2004) Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 10:301–9.
 90. Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E, et al (2011) Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:84–92.
 91. Maroto A, Gines A, Salo J, et al (1994) Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology* 20:839–844.
 92. Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, et al (1998) Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 28:1235–1240.
 93. Mastorakou I, Lindsell DR, Piepoli M, et al (1994) Pulsatility and resistance indices in intrarenal arteries of normal adults. *AbdomImaging* 19:369–373.
 94. Grant BF, Dufour MC, Harford TC (1988) Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 8:12–25. doi: 10.1055/s-2008-1040525
 95. Serra MA, Puchades MJ, Rodriguez F, et al (2004) Clinical value of increased serum creatinine concentration as predictor of short-term outcome in decompensated cirrhosis. *ScandJGastroenterol* 39:1149–1153.
 96. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al (2003) MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 52:134–9.

8 Anhänge

8.1 Abkürzungen

A Arteria

Aa Arteriae

ADH Antidiuretisches Hormon

AUC Fläche unter der Kurve

CHE Cholinesterase

C2 Alkohol

DEGUM Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

EEG Elektroenzephalogramm

GFR glomeruläre Filtrationsrate

GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HCC hepatozelluläres Karzinom

HBV Hepatitis B Virus

HCV Hepatitis C Virus

HE hepatische Enzephalopathie

HRS hepatorenales Syndrom

HVDG hepatisch-venösen Druckgradienten

INR International Normalized Ratio

i. S. im Serum

i. U. im Urin

k Korrekturfaktor

K Kalium

KI Konfidenzintervall

Krea Kreatininwert

MAL mittlere Axillarlinie

max. maximaler Wert

MCL mittlere Clavicularlinie

MDRD Modification of Diet in Renal Disease

MELD Model of End Stage Liver Disease

min. minimaler Wert

n Patientenzahl

Na Natrium

NO Stickstoffmonoxid

n.s. nicht signifikant

PI Pulsatilitäts Index

RI Resistance Index

ROC-Kurve Receiver-Operating-Characteristic-Kurve

RR Blutdruck nach Riva-Roci

SBP spontan bakterielle Peritonitis

SD Standardabweichung

TIPS transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

V. Vena

VAL vordere Axillarlinie

vs. versus

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanismus des HRS	15
Abbildung 2: Diagnosekriterien für das hepatorenale Syndrom.....	17
Abbildung 3: Lebenserwartung bei Patienten mit HRS Typ 1 und 2 sowie ohne HRS.....	18
Abbildung 4: Ausschlusskriterien.....	23
Abbildung 5: Schema zur Entwicklung des Patientenkollektivs	24
Abbildung 6: Aufteilung des Patientenkollektivs zur Verlaufsbeobachtung des renalen RI.....	25
Abbildung 7: Aufteilung des Patientenkollektivs in der Auswertung Teil II.....	26
Abbildung 8: Child-Pugh-Score im Verlauf bei den Patienten der Gruppe A	33
Abbildung 9: Ätiologie der Leberzirrhose bei den Patienten der Gruppe A	34
Abbildung 10: Verlauf des Kreatinins i.S. bei den Patienten der Gruppe A	35
Abbildung 11: RI-Werte im Verlauf bei den Patienten der Gruppe A.....	40
Abbildung 12: Prozentuale Verteilung des Child-Pugh Stadiums zum Ausgangszeitpunkt	43
Abbildung 13: Ätiologie der Leberzirrhose der Patienten Gruppe 1 und 2.....	44
Abbildung 14: Kreatinin i.S. im Verlauf bei Patienten Gruppe 1 und 2	45
Abbildung 15: Renaler RI-Wert Gruppe 1 und 2 zum Ausgangszeitpunkt.....	47
Abbildung 16: ROC-Kurve für renalen RI, MELD Score und Child-Pugh Score	50
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve mit Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des renalen RI	50

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE) nach den West Haven Kriterien	11
Tabelle 2: Zusammensetzung des Child-Pugh-Score	12
Tabelle 3: Klinische und laborchemische Parameter der Gruppe A	37
Tabelle 4: Sonographische Parameter der Gruppe A.....	39
Tabelle 5: RI-Werte der Gruppe A.....	39
Tabelle 6: Errechnete Referenzwerte bei steigendem Lebensalter	41
Tabelle 7: Errechnete Referenzwerte des RI bei abfallender GFR.....	41
Tabelle 8: Klinische und laborchemische Parameter der Gruppen 1 und 2.....	46
Tabelle 9: Vierfeldertafel zum Verlauf des Kreatininwertes in Abhängigkeit des RI-Wertes zum Zeitpunkt t_0 bei Patienten der Gruppe 3.....	48
Tabelle 10: Parameter zum Ausgangszeitpunkt von Gruppe A und Gruppe 2 .	49

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. W. Heldwein danke ich für die Möglichkeit an der gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Ziemsenstraße promovieren zu dürfen. Für die Übernahme der Dissertation und die abschließende Betreuung möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. V. Gülberg bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. M. Götzberger, die die Arbeit während der gesamten Zeit mit sehr großem Engagement unterstützt und betreut hat. Gleiches gilt für Herrn Dr. med. C. Kaiser. Beide waren mir stets geduldige Ansprechpartner und standen mir mit wertvollen Ratschlägen und Korrekturen zur Seite.

Herrn Prof. Dr. A. König und Frau Beranek danke ich herzlich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern und bei meinem Ehemann, die mich während meines Studiums und während meiner Doktorarbeit stets motiviert und ermutigt haben.