

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

**Stellenwert des intrarenalen Resistance Index
zur Beurteilung der Nierenfunktion
bei Patienten mit Leberzirrhose**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Christoph Kaiser
aus Reutlingen

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Walter Heldwein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Samtleben
PD Dr. Th. Sitter
PD Dr. W. Neuhofer

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Uwe Schiemann
Dr. Manuela Götzberger

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2005

meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet
und
in stetem Gedenken an meinen Vater

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1. EINLEITUNG</u>	1
Exkurs in die Medizingeschichte: Eine berühmte Persönlichkeit mit Leberzirrhose .	1
<u>1.1. Leberzirrhose</u>	1
1.1.1. <u>Definition und Symptomatik der Leberzirrhose</u>	1
1.1.2. <u>Epidemiologie der Leberzirrhose</u>	2
1.1.3. <u>Ätiologie der Leberzirrhose</u>	2
1.1.4. <u>Diagnostik der Leberzirrhose</u>	4
1.1.5. <u>Komplikationen der Leberzirrhose</u>	7
1.1.6. <u>Prognose und Schweregrad der Leberzirrhose</u>	10
<u>1.2. Hepatorenales Syndrom (HRS)</u>	11
1.2.1. <u>Definition und Charakteristika des HRS</u>	11
1.2.2. <u>Pathophysiologie des HRS</u>	12
1.2.3. <u>Risikofaktoren und Auslöser des HRS</u>	14
1.2.4. <u>Diagnostik des HRS</u>	15
1.2.5. <u>Prognose des HRS</u>	16
<u>1.3. Resistance Index (RI)</u>	17
1.3.1. <u>Allgemeine Anwendungsgebiete der Dopplersonographie</u>	17
1.3.2. <u>Definition des Resistance Index</u>	18
1.3.3. <u>Anwendungsgebiete der RI-Messung</u>	19
1.3.4. <u>Einflussfaktoren für die RI-Messung</u>	20
<u>2. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG</u>	21
<u>3. PATIENTEN UND METHODEN</u>	22
<u>3.1. Patientenkollektiv</u>	22
<u>3.2. Ein- und Ausschlusskriterien</u>	22
<u>3.3. Erfasste Parameter</u>	23
3.3.1. <u>Klinische und laborchemische Parameter</u>	23
3.3.2. <u>Sonographische Parameter</u>	24
<u>3.4. Diagnosesicherung</u>	25
3.4.1. <u>Diagnosesicherung der Leberzirrhose</u>	25
3.4.2. <u>Diagnosesicherung der Fettleber</u>	26
<u>3.5. Untersuchungsmethode</u>	26
3.5.1. <u>Untersuchungsgerät</u>	26
3.5.2. <u>Untersuchungsbedingungen</u>	26
3.5.3. <u>Untersuchungsablauf der renalen RI-Messung</u>	27
3.5.4. <u>Statistik</u>	28

<u>4.</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	29
<u>4.1.</u>	<u>Klinische und laborchemische Parameter</u>	29
4.1.1.	<u>Klinische Charakteristika</u>	29
4.1.2.	<u>Vitalparameter</u>	29
4.1.3.	<u>Schweregrad und Ätiologie der Leberzirrhose</u>	29
4.1.4.	<u>Laborchemische Parameter</u>	30
4.1.5.	<u>Weitere Diagnostik</u>	32
4.1.6.	<u>Klinische und laborchemische Parameter in der Übersicht</u>	33
<u>4.2.</u>	<u>Sonographische Parameter</u>	34
4.2.1.	<u>Leber</u>	34
4.2.2.	<u>Milz</u>	34
4.2.3.	<u>Nieren</u>	35
4.2.4.	<u>Sonographische Parameter in der Übersicht</u>	35
<u>4.3.</u>	<u>Renale RI-Messung</u>	36
4.3.1.	<u>Renale RI-Werte der einzelnen Gruppen und Gruppenvergleich</u>	36
4.3.2.	<u>Altersabhängigkeit des renalen RI und Normwerte in Gruppe 4</u>	39
4.3.3.	<u>Altersabhängigkeit des renalen RI in Gruppe 3</u>	41
4.3.4.	<u>Geschlechtsabhängigkeit des renalen RI in Gruppe 4</u>	43
4.3.5.	<u>RI bei Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit der Nierenfunktion</u>	43
<u>5.</u>	<u>DISKUSSION</u>	47
<u>5.1.</u>	<u>Beurteilung klinischer und laborchemischer Parameter</u>	47
<u>5.2.</u>	<u>Beurteilung der sonographischen Parameter</u>	48
<u>5.3.</u>	<u>Beurteilung der renalen RI-Werte</u>	50
5.3.1.	<u>Aussagekraft der renalen RI-Werte</u>	50
5.3.1.1.	<u>Interobserver-Variabilität</u>	50
5.3.1.2.	<u>Bewertung der Messorte</u>	50
5.3.1.3.	<u>Weitere Beurteilungsmöglichkeiten der Pulskurve</u>	51
5.3.2.	<u>Renaler RI bei Gesunden</u>	51
5.3.2.1.	<u>Altersabhängigkeit des renalen RI und Normwerte</u>	51
5.3.2.2.	<u>Geschlechtsabhängigkeit des renalen RI</u>	53
5.3.3.	<u>Renaler RI bei Patienten mit einer Fettleber</u>	54
5.3.4.	<u>Renaler RI bei Patienten mit Leberzirrhose</u>	54
5.3.5.	<u>RI bei Leberzirrhosepatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</u>	57
<u>5.4.</u>	<u>Schlussfolgerung und Ausblick</u>	62
<u>6.</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	63
<u>7.</u>	<u>VERZEICHNISSE UND ANHANG</u>	66
	<u>Literaturverzeichnis</u>	66
	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	72
	<u>Tabellenverzeichnis</u>	72
	<u>Diagrammverzeichnis</u>	72
	<u>Abkürzungen</u>	73
	<u>Lebenslauf</u>	74
	<u>Danksagung</u>	75

1. Einleitung

Exkurs in die Medizingeschichte: Eine berühmte Persönlichkeit mit Leberzirrhose

Das folgende Zitat stammt aus einem Auszug der deutschen Übersetzung des umfangreichen Obduktionsbefundes von Ludwig van Beethoven (1770 - 1827). Die Obduktion wurde in Wien einen Tag nach Todeseintritt, am 27. März 1827, durchgeführt.

„Der Leichnam war, insbesondere an den Gliedmaßen sehr abgezehrt und mit schwarzen Petechien übersät, der Unterleib ungemein wassersüchtig aufgetrieben und gespannt. ... In der Bauchhöhle waren vier Maß graulich-brauner trüber Flüssigkeit verbreitet. Die Leber erschien auf die Hälfte ihres Volumens zusammengeschrumpft, lederartig fest, grünlichblau gefärbt und an ihrer höckrigen Oberfläche sowie an ihrer Substanz mit bohnen großen Knoten durchwebt; deren sämtliche Gefäße waren sehr eng, verdickt und blutleer. ... Die Milz traf man mehr als noch mal so groß, schwarz gefärbt, derb; auf gleiche Weise erschien auch die Bauchspeicheldrüse größer und fester; deren Ausführungsgang war von einer Gansfederspule weit. ...“ (36).

Die Auswertungen der Handschrift Beethovens weisen auf eine hepatische Enzephalopathie hin. Ohne Zweifel wird heute davon ausgegangen, dass Ludwig van Beethoven an einer Leberzirrhose verstarb. Die Ursache der Lebererkrankung ist jedoch bis heute nicht ganz geklärt. Im Jahr 2000 ergab die Analyse von Haarproben durch amerikanische Wissenschaftler eine über 40 mal höhere mittlere Bleikonzentration als normal. Beethoven bevorzugte über Jahrzehnte hinweg billigen, süßen Wein, der damals mit Bleiverbindungen künstlich gesüßt und geschönt wurde. Bei der Frage nach der Ursache der Lebererkrankung wird neben dem Alkoholkonsum und einer fraglichen Hepatitis eine chronische Bleivergiftung im multifaktoriellen Geschehen diskutiert (6, 49).

1.1. Leberzirrhose

1.1.1. Definition und Symptomatik der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist eine allmählich entstehende und irreversibel verlaufende Erkrankung. Sie ist gemeinsame Endstrecke ätiologisch sehr verschiedener, chronischer Lebererkrankungen oder chronisch einwirkender Noxen. Dabei ist stets die gesamte Leber betroffen. Die Leberzirrhose wird durch folgende morphologische Kriterien definiert: Parenchymnekrosen, Regeneratknötchen und Fibrogenese mit einer daraus resultierenden Zerstörung der lobulären und vaskulären Leberarchitektur.

Regeneratknoten kleiner als 3 mm sind dem Typ der mikronodulären Leberzirrhose zuzuordnen, knotige Veränderungen größer als 3 mm werden als makronodulär bezeichnet. Beim Auftreten beider Formen wird die Leberzirrhose als gemischtknotig beschrieben.

Die Symptome der Leberzirrhose entstehen einerseits durch die hepatozelluläre Funktionsstörung, andererseits durch die portale Hypertension. Je mehr die Leberfunktion durch den Parenchymuntergang eingeschränkt ist und sich die Leberzirrhose dem Zustand der Dekompensation nähert, um so stärker ist die Syntheseleistung der Leber beeinträchtigt. Die Variabilität der Symptomatik, mit der sich eine Leberzirrhose manifestieren kann, ist sehr breit. Das Spektrum reicht vom anfangs symptomlosen Zustand über chronisch bestehende uncharakteristische Krankheitszeichen bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen, auf die im Folgenden noch eingegangen wird. Bei Diagnosestellung haben 20 - 30 % der Betroffenen eine kompensierte symptomlose Leberzirrhose.

1.1.2. Epidemiologie der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose kommt weltweit vor, es gibt jedoch geographische Unterschiede hinsichtlich der Ätiologie (siehe 1.1.3., S. 2f.).

Sichere Angaben über Inzidenz und Prävalenz liegen nicht vor, da ein großer Teil der Patienten mit Leberzirrhose symptomlos und deshalb unerkant bleibt. Eine Untersuchung in Dänemark ergab eine Inzidenz der Leberzirrhose von 242 / 100 000 und Jahr (2). Von 242 neu diagnostizierten Leberzirrhosen waren 190 durch Alkohol bedingt. Diese Zahlen entsprechen Erhebungen in England und den USA (18). Ungefähr 30 % der Leberzirrhosen werden erst autoptisch entdeckt (14). Morbidität und Mortalität durch Leberzirrhose sind bei Männern etwa doppelt so hoch wie bei Frauen (23).

1.1.3. Ätiologie der Leberzirrhose

Die klinischen Symptome sind eine Konsequenz der morphologischen Veränderungen. Dabei sind die Symptome weniger abhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung als von der Schwere der Leberschädigung. Eine ätiologische Klassifizierung ist bei der Leberzirrhose jedoch in Hinblick auf die Therapie von großer Bedeutung. Ein sicherer Rückschluss von der Morphologie auf die Ätiologie ist nicht möglich.

Die alkoholische Genese ist die häufigste Form der Leberzirrhose in Europa und Nordamerika. Histologisches Kennzeichen ist hierbei vor allem die diffuse, klein-

knotige Umwandlung der Leber. Im asiatischen Raum herrscht die posthepatitische Leberzirrhose vor (chronische Virushepatitis B, C, D). Durch HBV-Impfungen und die Einführung des Screenings von Blutkonserven kam es dagegen in Europa zu einem Rückgang der virusinduzierten Hepatitisinfektionen und damit auch zu einem Rückgang der posthepatitischen Leberzirrhosen. Charakteristisch für die Leberzirrhose nach Virushepatitis sind großknotige Regenerate. Unterschieden wird die posthepatitische Leberzirrhose infolge einer Virusinfektion bei chronischer Hepatitis B oder C von der Leberzirrhose als Folge einer Autoimmunhepatitis.

Medikamenteninduzierte und toxische Leberschäden mit Ausbildung einer Leberzirrhose können beispielsweise durch Methotrexat, Isoniazid, Amiodaron, Methyldopa, Tetrachlorkohlenstoff oder Arsen verursacht werden.

Der Begriff einer kryptogenen Leberzirrhose wird verwendet, wenn die Ätiologie keiner Vorkrankheit oder Noxe sicher zugeordnet werden kann. Dies trifft auf ungefähr 10 % der Erkrankten zu.

Seltener hingegen ist die biliär bedingte Leberzirrhose. Diese kann sich bei Obstruktion der intra- oder extrahepatischen Gallenwege entwickeln. Beispiele hierfür sind die primär biliäre Zirrhose, Gallenwegserkrankungen wie Atresie, Stenose, Caroli-Syndrom (angeborene Stenosen und zystische Erweiterungen der intrahepatischen Gallengänge) und primär sklerosierende Cholangitis.

Ebenso können kardiovaskuläre Veränderungen zu Umbauvorgängen der Leber führen, was letztlich als 'cirrhose cardiaque' bezeichnet wird. Beispiele hierfür sind der Endzustand der chronischen Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz und die Pericarditis constrictiva. Das Budd-Chiari-Syndrom als posthepatischer Verschluss der Lebervenen kann ebenfalls über eine Leberstauung zu einer Leberzirrhose führen.

Auch bei genetisch bedingten Stoffwechselstörungen wie Morbus Wilson, Hämochromatose, α_1 -Antitrypsinmangel, Glykogenose-Typ-IV, Galaktosämie, Tyrosinose und Mukoviszidose kann sich im Verlauf der Krankheit eine Leberzirrhose entwickeln. Das in Europa eher selten auftretende Krankheitsbild der Schistosomiasis, das vor allem in Bilharziose-Endemiegebieten vorkommt, zählt zu den infektiösen Ursachen der Leberzirrhose. Dabei kann es durch Ablagerung von Eiern in der Leber zu einer granulomatösen Entzündung mit portaler Hypertension und zirrhotischem Umbau kommen.

1.1.4. Diagnostik der Leberzirrhose

Körperlicher Untersuchungsbefund

Es gibt charakteristische Stigmata und Hautzeichen, die bei der klinischen Untersuchung auf eine chronische Lebererkrankung hinweisen. Dazu gehören der Ikterus durch Ablagerung von Bilirubinpigment, Spider naevi, Palmarerythem, Hautatrophie, Verlust der männlichen Sekundärbehaarung (Bauchglatze), Hodenatrophie, Amenorrhoe, Gynäkomastie, atrophische Zunge (Lackzunge), hypertrophe Osteoarthropathie, Veränderungen an den Fingernägeln (Leukonychie), Dupuytren-Kontraktur, Ödeme, Caput medusae, Foetor hepaticus, flapping tremor, Kratzeffloreszenzen bei Pruritus, Ekchymosen, Parotisschwellung.

Die abdominelle Untersuchung kann Hinweise auf eine Hepatosplenomegalie und somit auf Leberkrankheiten mit portaler Hypertension geben.

Die Palpation des unteren Leberrandes in Verbindung mit der perkutorischen Bestimmung der Leber-Lungen-Grenze ermöglicht eine Beurteilung der Lebergröße. Auch die Konsistenz der Leber und die Leberoberfläche können bei günstigen Untersuchungsbedingungen beurteilt werden.

Eine Splenomegalie liegt palpatorisch vor, wenn in Halbrechts-Seitenlage und tiefer Inspiration des Patienten die Milz unter dem linken Rippenbogen tastbar ist.

Außerdem dient die Untersuchung des Abdomens dem Nachweis von Aszites. Dies ist perkutorisch aber erst möglich, wenn die Menge des Aszites 1,5 bis 2 Liter übersteigt.

Labordiagnostik

Als Zeichen einer Lebersyntheseeinschränkung lassen sich bei Patienten mit Leberzirrhose laborchemisch eine verminderte Albuminkonzentration im Serum und eine Abnahme der Cholinesteraseaktivität feststellen. Als Parameter der Exkretionsfunktion der Leber wird das Bilirubin im Serum bestimmt. Alle diese Parameter sind vor allem durch ihre Veränderungen im Verlauf der Erkrankung aussagekräftig, weniger durch ihre Einzelbestimmung. Die Vitamin-K-abhängigen plasmatischen Gerinnungsfaktoren, die ausschließlich in der Leber gebildet werden und aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit im Plasma rasch auf Änderungen des Schweregrades der Leberzirrhose reagieren, sind für die Verlaufsbeobachtung besonders geeignet.

Die Spiegel der Transaminasen im Serum (GOT, GPT) sind meist nur leicht erhöht oder normal. Dagegen ist die Aktivität der Alkalischen Phosphatase bei Patienten mit Leberzirrhose häufig deutlich gesteigert. Besonders charakteristisch ist auch eine

Zunahme der Konzentration der γ -Globuline im Serum als Zeichen von portocavalen Shunts. Über diese Shunts gelangen enteral resorbierte Antigene in die systemische Zirkulation und induzieren die Bildung von Immunglobulinen.

Bei fortgeschrittener Leberzirrhose zeigt sich häufig eine relative Hyponatriämie. Ursachen dafür sind hämodynamische Veränderungen und neurohumorale Anpassungen mit einer verstärkten Wasserrückresorption als Folge einer Natriumretention (siehe 1.1.5., S. 8).

Darüber hinaus sind bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose in vielen Fällen Blutbildveränderungen zu erkennen. Ursachen einer Anämie können Mangelernährung, Blutungen oder toxische Knochenmarkschädigungen sein. Leuko- und Thrombozytopenien stellen sich im Blutbild häufig als Ausdruck eines Hyperspleniesyndroms dar.

Sonographie

Unter den bildgebenden Methoden ist die Sonographie des Abdomens das wichtigste nichtinvasive Verfahren in der Leberzirrhosedagnostik, da die Ultraschalluntersuchung schnell verfügbar, für den Patienten schmerzlos und ohne Strahlenbelastung ist.

Von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) wurden direkte und indirekte sonographische Leberzirrhosezeichen festgelegt. In Tabelle 1.1 (S. 5) werden diese dargestellt und in Abbildung 1.1 (S. 6) veranschaulicht.

direkte Leberzirrhosezeichen:

- Vergrößerung oder Verplumpung des Lobus caudatus
- feinkörnige bis grobknotige, scheckige Struktur
- wellige bis bucklige Oberfläche
- abgerundeter Rand
- Kaliberunregelmäßigkeiten der Venen mit Rarefizierung
- rekanalisierte Umbilikalvene

indirekte Leberzirrhosezeichen:

- Pfortaderektasie (über 11 mm intrahepatisch, über 13 mm extrahepatisch)
- Milzvergrößerung
- Aszites

Tabelle 1.1: Sonographische Leberzirrhosezeichen (54)



Abbildung 1.1: Sonographisches Bild einer Leberzirrhose mit Aszites

Besonders geeignet ist die sonographische Untersuchungsmethode, wenn es um die Verlaufsbeobachtung bei Leberzirrhose geht, insbesondere bei portaler Hypertension. Eingeschränkt ist die sonographische Beurteilbarkeit bei Anfangsstadien der Leberzirrhose. Auch die Differenzialdiagnose der Leberzirrhose zur diffusen Metastasenleber kann Schwierigkeiten bereiten. In der Abgrenzung von Regeneratknoten zu Metastasen kann der Einsatz von Echosignalverstärkern ('Ultraschallkontrastmittel') hilfreich sein. Metastasen oder ein hepatozelluläres Karzinom grenzen sich dabei durch eine frühe Kontrastierung vom restlichen Lebergewebe ab. Ab der portalvenösen Phase zeigt sich die Läsion als 'Speicherdefekt' und nimmt kein Kontrastmittel mehr auf. Ein typisches Gefäßmuster als Zeichen der Tumorneovaskularisation gibt weitere Hinweise bei der Unterscheidung zu Regeneratknoten. Letztere zeigen keine Hyperperfusion und weisen ein Kontrastierungsverhalten wie die umgebende Leber auf (54).

Leberbiopsie

Die Leberzirrhose wird durch morphologische Kriterien definiert. Eine histologische Untersuchung kann bei nicht eindeutigen Fällen die Diagnose der Leberzirrhose sichern. Die Leberbiopsie ist jedoch nicht erforderlich, wenn klinische, laborchemische und radiologische Befunde eindeutig auf eine Leberzirrhose hinweisen.

1.1.5. Komplikationen der Leberzirrhose

Das Auftreten von Komplikationen bestimmt ganz entscheidend die Prognose des Patienten mit Leberzirrhose. Jede der unten aufgeführten Komplikationen kann wiederum weitere Folgen und Komplikationen induzieren.

Portale Hypertension, Umgehungskreisläufe und Blutungen

Der Blutdruck in der Pfortader beträgt etwa 7 – 12 mmHg. Aussagekräftiger als die absolute Höhe des Pfortaderdrucks ist jedoch der Druckgradient zwischen Pfortader und Vena cava inferior. Dieser portovenöse Druckgradient liegt bei Gesunden zwischen 3 – 6 mmHg. Eine Erhöhung dieses Druckgradienten wird als portale Hypertension bezeichnet (18).

Die Druckerhöhung im Pfortadersystem führt zur Wiedereröffnung und Erweiterung von Venen, die eine Verbindung von der Pfortader oder ihren Ästen zur Vena cava superior oder inferior herstellen. Dabei kommt es vor allem zur Ausbildung von Ösophagus- und Magenfundusvarizen sowie zur Erweiterung von Anastomosen zwischen Vena rectalis superior und inferior. Eine Rekanalisierung der Vena umbilicalis kann zur Ausbildung eines Caput medusae führen. Häufiges Symptom einer portalen Hypertension ist die Splenomegalie sowie die Ansammlung von Aszites. Für den Nachweis von Ösophagus- und Magenfundusvarizen ist die Endoskopie die Methode der Wahl. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (24) werden Ösophagusvarizen in drei Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 1.2, S. 7).

Grad I	Ausdehnung der Varizen knapp über das Schleimhautniveau
Grad II	Varizen ragen bis $\frac{1}{2}$ des Lumendurchmessers hervor und lassen sich durch Luftinsufflation nicht komprimieren
Grad III	Varizen ragen bis 50 % des Lumendurchmessers vor bzw. berühren sich

Tabelle 1.2: Schweregradeinteilung von Ösophagusvarizen (24), modifiziert nach Paquet

Gastroösophageale Varizen entwickeln sich bei 50 – 60 % der Patienten mit Leberzirrhose. Bei annähernd 30 % davon kommt es innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung zur Varizenblutung. Die Mortalitätsrate nach Varizenblutung reicht in mehreren Untersuchungen von 40 – 70 %, mit ungefähr 50 % innerhalb der ersten sechs Wochen (56).

Aszites

Aszites wird definiert als Flüssigkeitsansammlung in der freien Bauchhöhle. Die Leberzirrhose ist mit annähernd 80 % die häufigste Ursache eines Aszites. Voraussetzung für die Ausbildung von Aszites bei Leberzirrhose ist das Bestehen einer portalen Hypertension.

Nahezu 60 % der Patienten entwickeln Aszites innerhalb von zehn Jahren (20). Aszites ist ein Zeichen der Dekompensation und verschlechtert die Prognose des an Leberzirrhose Erkrankten. Die Zweijahres-Überlebensrate von Patienten mit Aszites liegt bei ungefähr 50 % (13).

Es gibt zwei ältere Theorien über die Aszitesbildung: zum einen die 'Underfill-Hypothese' und zum anderen die 'Overflow-Hypothese'. Während erstere von einer primär gesteigerten renalen Natrium- und Flüssigkeitsretention mit nachfolgender Sequestration in den Bauchraum ausgeht, wird bei letzterer die Aktivierung von natrium- und wasserretinierenden Mechanismen als Folge - nicht als Ursache - einer Flüssigkeitssequestration angesehen. Aufgrund neuerer pathophysiologischer Erkenntnisse (Hypothese der arteriellen Vasodilatation) können offenbar Mechanismen beiderlei Genese zum Tragen kommen (3).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose herrscht eine Vasodilatation des Splanchnikusgebietes vor (siehe 1.2.2., S. 12f.). Mit der Absicht einen normalen Perfusionsdruck wiederherzustellen, erfolgt eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), des sympathischen Nervensystems (SNS) und des Antidiuretischen Hormons (ADH). Die Folge ist eine gesteigerte renale Natrium- und Wasserrückresorption, die dann durch einen erhöhten hydrostatischen und erniedrigten kolloidosmotischen Druck zur Bildung von Aszites führt. Patienten mit Leberzirrhose und Aszites weisen aufgrund der ADH-Sekretion häufig eine Verdünnungshyponatriämie auf, die jedoch effektiv nicht auf einen Natriummangel zurückzuführen ist.

Hepatorenales Syndrom (HRS)

Das HRS wird unter 1.2. (S. 11f.) gesondert betrachtet.

Weitere Komplikationen

Patienten mit einer Leberzirrhose besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln. Die Inzidenz eines HCC bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose liegt ungefähr bei 3 % (12). Das höchste Risiko haben dabei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C sowie Patienten mit einer Hämochromatose als Ursache der Leberzirrhose. Die mittlere Überlebensrate bei Patienten mit HCC liegt nach Diagnosestellung zwischen 6 und 20 Monaten. Die Prognose eines HCC hängt von der Schwere der zugrundeliegenden Lebererkrankung und vom Tumorstadium bei Diagnosestellung ab.

Eine typische Komplikation, die sich nur bei zwei Dritteln der betroffenen Patienten durch Abdominalschmerz und leichtes Fieber bemerkbar macht, ist die spontan bakterielle Peritonitis (SBP). Die klinischen Befunde sind oft unspezifisch, eine Abwehrspannung fehlt fast immer. Bei der SBP kommt es zur Infektion des Aszites ohne nachweisbare intraabdominelle Infektionsquelle. Pathophysiologisch wird neben einer Migration durch die ödematöse Darmwand eine hämatogene und lymphogene Streuung diskutiert. Eine SBP tritt bei 10 – 20 % der Patienten mit portaler Hypertension und Aszites auf und ist mit einer hohen Mortalität von 30 % und mehr verbunden (9). Die Überlebenszeit bei einer SBP ist entscheidend abhängig von einer frühen Diagnose und einem frühen Beginn einer Antibiotikatherapie.

Eine weitere häufige Komplikation ist die hepatische Enzephalopathie. Einschließlich der latenten Verlaufsform kann sie bei bis zu 60 % der Patienten mit Leberzirrhose beobachtet werden. Die hepatische Enzephalopathie ist definiert als eine Funktionsstörung des zentralen Nervensystems als Folge einer schweren akuten oder chronischen Leberinsuffizienz und wird in vier Stadien eingeteilt (siehe Tabelle 1.3, S. 10). Die Symptomatik reicht dabei von beginnender Schläfrigkeit bis hin zum Leberausfallkoma. Zur Diagnostik werden psychometrische Tests und Schriftproben verwendet. Pathophysiologisch geht man bei deutlicher Einschränkung der metabolischen Kapazität der Leber von einer mangelhaften Entgiftung mit einer Erhöhung des Ammoniaks im Blut aus. Die häufigste auslösende Ursache einer hepatischen Enzephalopathie ist eine gastrointestinale Blutung. Therapeutisch wird neben einer Reduktion der endogenen und exogenen Eiweißzufuhr eine Hemmung der Eiweißresorption angestrebt. Das Ziel dabei ist, die Ammoniakbildung zu reduzieren.

HE Grad I	beginnende Schläfrigkeit, Verwirrung, Verlangsamung, Konzentrationsschwäche, Stimmungsschwankungen, verwaschene Sprache, flapping tremor
HE Grad II	stärkere Schläfrigkeit und Apathie, Veränderung von Schriftproben und EEG, flapping tremor
HE Grad III	Patient schläft fast stets, jedoch erweckbar, Korneal- und Sehnenreflexe erhalten, einsetzender Foetor hepaticus, EEG-Veränderungen, flapping tremor noch vorhanden
HE Grad IV	Leberausfallkoma, keine Reaktion auf Schmerzreiz, Foetor hepaticus, EEG-Veränderungen

Tabelle 1.3: Klinische Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE)

Im Rahmen einer Leberzirrhose kann es außerdem zu Lungenfunktionsstörungen kommen. Durch intrapulmonale Rechts-Links-Shunts kann es beim hepatopulmonalen Syndrom zu einer ausgeprägten Hypoxie kommen, Kennzeichen ist eine gestörte arterielle Oxygenierung. Der Mechanismus der Shuntentstehung ist bisher noch unklar, eine spezifische Therapie ist nicht bekannt.

1.1.6. Prognose und Schweregrad der Leberzirrhose

Zur Einschätzung des Schweregrades und der Prognose der Leberzirrhose hat sich im klinischen Alltag die Stadieneinteilung nach der Child-Pugh-Klassifikation bewährt (46). Hierbei werden zwei klinische und drei laborchemische Parameter berücksichtigt (siehe Tabelle 1.4, S. 10).

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Aszites	fehlend	gering	ausgeprägt
Bilirubin i.S. (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Quick-Wert (%)	> 70	40 – 70	< 40
INR	< 1,7	1,8 – 2,3	> 2,3
Enzephalopathie	keine	Grad I, II	Grad III, IV

Tabelle 1.4: Child-Pugh-Klassifikation (46)

Bei Patienten mit Leberzirrhose ergibt die Addition der Punkte aus den fünf Parametern eine Mindestpunktzahl von 5 bei kompensierter Leberzirrhose und eine maximale Punktzahl von 15 bei dekomensierter Leberzirrhose. Eine Leberzirrhose im Stadium Child-A ergibt sich bei 5 oder 6 Punkten. Eine Leberzirrhose im Stadium Child-B resultiert bei einer Punktzahl von 7 bis 9 Punkten und eine Leberzirrhose im Stadium Child-C folgt einer Punktzahl von 10 bis 15 Punkten.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-A 100 %, im Stadium Child-B 80 % und im Stadium Child-C 45 % (25). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose beträgt die mittlere Überlebensrate 8,9 Jahre. Mit Eintritt der Dekompensation verringert sich die mittlere Überlebensrate auf 1,6 Jahre (20, 18).

Eine Natriumkonzentration i.S. < 120 mmol/l, soweit diese nicht durch Diuretika verursacht ist, spricht für eine schlechte Prognose. Die Höhe der Enzymaktivität von GPT und GOT gilt bei der Leberzirrhose nicht als Parameter für den Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung (18).

Kontroverse Ergebnisse gibt es zu der Frage, inwieweit Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose eine unterschiedliche Prognose im Vergleich zu Patienten mit virus-induzierter Leberzirrhose aufweisen.

1.2. Hepatorenales Syndrom (HRS)

1.2.1. Definition und Charakteristika des HRS

Eine Einschränkung der Nierenfunktion bei Patienten mit Lebererkrankung wurde schon im 19. Jahrhundert beobachtet. Austin Flint (16) berichtete 1863, dass bei Patienten mit Leberzirrhose und Nierenversagen die Nieren postmortal in vielen Fällen keinerlei histologische Veränderungen zeigten. T. Frerichs (17) beschrieb 1877 das Vorkommen einer Oligurie bei Patienten mit Aszites. Der Begriff 'hepatorenales Syndrom' wurde 1916 von P. Merklen und 1939 von W. Nonnenbruch eingeführt.

Heute wird das HRS als funktionelles, oligurisches Nierenversagen definiert und gilt als häufige und schwerwiegende Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Dass es sich um ein funktionelles Geschehen handelt, lässt sich sowohl durch eine Leber- als auch durch eine Nierentransplantation zeigen. Bei Patienten mit manifestem HRS kommt es nach einer Lebertransplantation häufig zu einer Normalisierung der Nierenfunktion (27). Bekommt andererseits ein Patient mit einer

Niereninsuffizienz anderer Genese eine Niere von einem Patienten mit HRS transplantiert, so kommt es auch hier zur Normalisierung der Nierenfunktion (33).

Für Patienten mit Leberzirrhose und Aszites liegt die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres ein HRS zu entwickeln bei 18 %, nach 5 Jahren sind es 39 % (19).

Beim HRS werden zwei Formen unterschieden, nämlich das HRS Typ-1 und das HRS Typ-2 (siehe Tabelle 1.5, S. 12). Das HRS Typ-1 ist durch eine rasch progressive Verschlechterung der Nierenfunktion mit Verdoppelung des initialen Serumkreatinins auf über 2,5 mg/dl oder einer 50 %-igen Reduktion der endogenen Kreatinin-Clearance auf unter 20 ml/min in weniger als zwei Wochen charakterisiert. Beim HRS Typ-2 ist die Niereninsuffizienz weniger rasch progressiv (5). Jedes HRS, das die Typ-1-Kriterien nicht erfüllt, wird als Typ-2 eingestuft (8).

	HRS Typ-1	HRS Typ-2
Kreatinin i.S. (mg/dl)	> 2,5	> 1,5
Progression	rasch	chronisch
Prognose	ca. zwei Wochen	ca. sechs Monate
Urinsediment	unauffällig	
Histologie	unauffällig	

Tabelle 1.5: Zwei Formen des HRS

1.2.2. Pathophysiologie des HRS

Die pathophysiologischen Mechanismen, die für die funktionellen Veränderungen bei Patienten mit HRS verantwortlich gemacht werden, sind bisher nicht vollständig geklärt (56), sie sind jedoch Gegenstand der aktuellen Forschung. Als gesichert gilt, dass die Ursache des HRS in einer Imbalance der endogenen vasoaktiven Systeme und deren Auswirkung auf die renale Hämodynamik liegt. In Tabelle 1.6 (S. 14) wird der Pathomechanismus des HRS schematisch vereinfacht dargestellt.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose besteht ein sogenanntes hyperdynamisches Zirkulationssyndrom, das sich klinisch als arterielle Hypotonie, erhöhtes Herzzeitvolumen und erniedrigter total peripherer Widerstand manifestiert. Die Ursache des hyperdynamischen Zirkulationssyndroms ist eine Vasodilatation, die vor allem im Splanchnikusgebiet zum Ausdruck kommt (55). Diese Vasodilatation bei portaler Hypertension scheint eine bedeutende Rolle bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion zu spielen. Die primäre, splanchnische Vasodilatation wird derzeit auf

die lokale Überproduktion vasodilatierender Stoffe und Mediatoren, in erster Linie NO, zurückgeführt (14). Induziert durch die sinusoidale portale Hypertension gelangen die gastrointestinalen Vasodilatoren durch portosystemische Shunts und arteriovenöse Fisteln in das systemische Gefäßbett (55). Im Tierversuch konnte bei zirrhotischen Ratten eine Überproduktion von NO in arteriellen Gefäßen im Splanchnikusgebiet nachgewiesen werden (51). Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentration von Nitrit und Nitrat, ein Index für die in vivo NO-Synthese, bei Patienten mit HRS signifikant höher lag als bei Patienten ohne HRS. Dies lässt vermuten, dass Patienten mit HRS einen beträchtlichen Anstieg an endogenem NO haben (40).

Die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet hat eine Stimulation vasokonstriktorischer Systeme zur Folge. Dazu gehören die Stimulation von Barorezeptoren, eine Aktivierung des Sympathikus sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Noradrenalin und Angiotensin-II sind Mediatoren dieser beiden Systeme und wirken als renale Vasokonstriktoren einer Hypoperfusion der Nieren entgegen (3).

Zur Aufrechterhaltung der Diurese werden in der Niere kompensatorisch vasodilatatorische Prostaglandine ausgeschüttet, die vor allem in der Anfangsphase des HRS einer Minderperfusion der Niere entgegenwirken (58). Bei manifestem HRS besteht renal jedoch ein Ungleichgewicht zugunsten der Vasokonstriktoren. Diesbezüglich zeigte sich bei Patienten mit HRS in einer prospektiven Studie eine signifikant höhere Endothelin-1-Plasmakonzentration in der Nierenvene im Vergleich zur Nierenarterie. Endothelin-1 ist ein Polypeptid-Hormon und potenter Vasokonstriktor endothelialen Ursprungs. Die Nierenarteriolen dieser Patienten sind somit wohl erhöhten Endothelin-1-Spiegeln ausgesetzt (39).

Verantwortlich für die Funktionsverschlechterung an den Nieren bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose wird letztlich eine Zunahme der Vasokonstriktion der Nierenrinde gemacht.

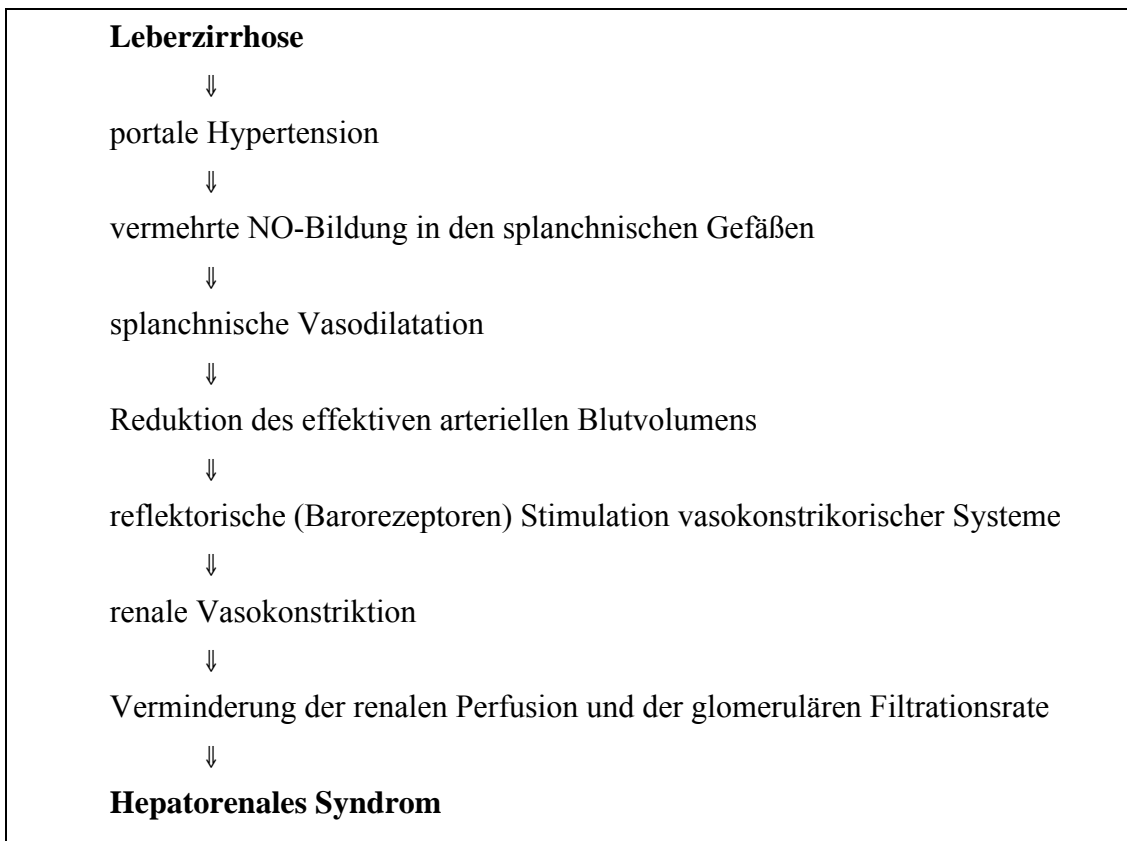


Tabelle 1.6: Pathogenese des HRS (14)

1.2.3. Risikofaktoren und Auslöser des HRS

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines HRS gelten nach Ginès et al. (19) eine Plasmareninaktivität $> 3,5 \text{ ng/ml}\cdot\text{h}$, eine Serum-Natriumkonzentration $< 133 \text{ mmol/l}$ und eine verkleinerte Leber. Außerdem korrelieren folgende Werte mit der Entwicklung eines HRS: Aszites in der Vorgeschichte, ein schlechter Ernährungszustand, eine Urin-Natrium-Exkretion $\leq 2 \text{ mmol/d}$, eine 'free water clearance' $\leq 3,3 \text{ ml/min}$, eine Serumosmolalität $\leq 279 \text{ mOsm/kg}$, eine Urinosmolalität $> 553 \text{ mOsm/kg}$, ein Kalium i.S. $> 4 \text{ mmol/l}$, ein Harnstoff-N i.S. $> 15 \text{ mg/dl}$, ein Kreatinin i.S. $> 0,9 \text{ mg/dl}$, eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 80 \text{ ml/min}$, ein Plasma-Noradrenalinspiegel $> 544 \text{ pg/ml}$, ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 85 \text{ mmHg}$ und Ösophagusvarizen (19). Die Ätiologie der Leberzirrhose und die Höhe des Serumbilirubinspiegels spielen offenbar als Risikofaktoren keine Rolle (18).

Zu den Auslösern eines HRS zählen eine Endotoxinämie und schwere Infektionen, eine Hypovolämie, nephrotoxische Medikamente, Elektrolytentgleisungen sowie möglicherweise die hepatische Enzephalopathie (18).

Ein HRS wird daher häufig nach Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose, zum Beispiel nach Ösophagusvarizenblutung oder spontan bakterieller Peritonitis und

bei stationären Patienten mit diuretika- oder parazentesebedingter Hypovolämie beobachtet (21). Die Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR) ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose kontraindiziert, da dies unter anderem ein HRS auslösen kann.

1.2.4. Diagnostik des HRS

Die aktuellen Diagnosekriterien für das HRS (siehe Tabelle 1.7, S. 15) sind in Chicago im November 1994 bei einer Konsensuskonferenz des Internationalen Aszites Clubs festgelegt worden (5).

Hauptkriterien:

- chronisches oder akut fortgeschrittenes Leberversagen und portale Hypertension
- niedrige GFR, Kreatinin i.S. > 1,5 mg/dl, 24-h Kreatinin-Clearance < 40 ml/min
- Ausschluss
 - Volumenmangelschock
 - bakterielle Infektion
 - Behandlung mit nephrotoxischen Substanzen
 - größere gastrointestinale Flüssigkeitsverluste
 - Gewichtsverlust > 500 g/d bei Patienten mit Aszites (ausgenommen Parazentese) und > 1000 g/d bei Aszites und peripheren Ödemen
- keine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion (Serumkreatininabfall auf unter 1,5 mg/dl oder Anstieg der 24-h Kreatinin-Clearance auf > 40 ml/min) nach Beenden der diuretischen Therapie und Plasmaexpansion mit 1,5 l einer isotonischen Kochsalzlösung
- Proteinurie von < 500 mg/dl und sonographischer Ausschluss eines Nierenstaus oder Nierenparenchymschadens

Zusatzkriterien:

- Urinvolumen < 500 ml/d
- Urinnatrium < 10 mmol/l
- Urinosmolalität > Plasmaosmolalität
- < 50 Erythrozyten pro Blickfeld im Urin
- Serumnatrium < 130 mmol/l

Tabelle 1.7: Hepatorenales Syndrom, Diagnosekriterien des Internationalen Aszitesclubs (5)

Da das HRS eine Ausschlussdiagnose darstellt, muss vor Diagnosestellung nach anderen Gründen für ein Nierenversagen gesucht werden. Für die Diagnose eines HRS müssen alle Hauptkriterien erfüllt sein. Die Zusatzkriterien stützen die Diagnose, müssen aber nicht vorliegen.

Als Zeichen einer Nierenfunktionseinschränkung ist die Spezifität eines erhöhten Serumkreatininwertes bei Patienten mit Leberzirrhose zwar hoch, die Sensitivität ist jedoch gering. Der Grund dafür ist, dass viele Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine deutlich verminderte Muskelmasse und damit eine verminderte endogene Kreatininproduktion aufweisen, so dass das Serumkreatinin falsch niedrig sein kann. Aussagekräftiger ist hierbei die Kreatinin-Clearance (8). Diese wird definiert als dasjenige Blutplasmavolumen, das pro Zeiteinheit durch die Nierenfunktion von Kreatinin vollständig befreit wird. Die Kreatinin-Clearance (Krea-Cl.) gibt annähernd den Wert der glomerulären Filtrationsrate (GFR) an und wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Krea-Cl.} = \frac{\text{Kreatininkonzentration im Urin (mg/dl)} \times \text{Urinzeitvolumen (ml/min)}}{\text{Kreatininkonzentration im Plasma (mg/dl)}}$$

1.2.5. Prognose des HRS

Die Diagnose eines HRS wird meist recht spät gestellt, da es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt, die Prognose sieht dabei sehr schlecht aus. Eine Arbeitsgruppe um A. Ginès (19) untersuchte 234 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites über einen Zeitraum von zehn Jahren. In dieser Zeit entwickelten 56 Patienten ein HRS, wobei sich darunter lediglich bei 2 Patienten die Nierenfunktion wieder verbesserte. Die mittlere Überlebensrate nach Diagnosestellung lag bei den Patienten mit HRS Typ-1 bei 1,7 Wochen (19). Die mittlere Überlebensrate bei Patienten mit HRS Typ-2 wird in der Literatur mit 6 Monaten angegeben (4).

Für die beiden Formen des HRS sind im Diagramm 1.1 (S. 17) Überlebenskurven dargestellt, die sich signifikant voneinander unterscheiden (21).

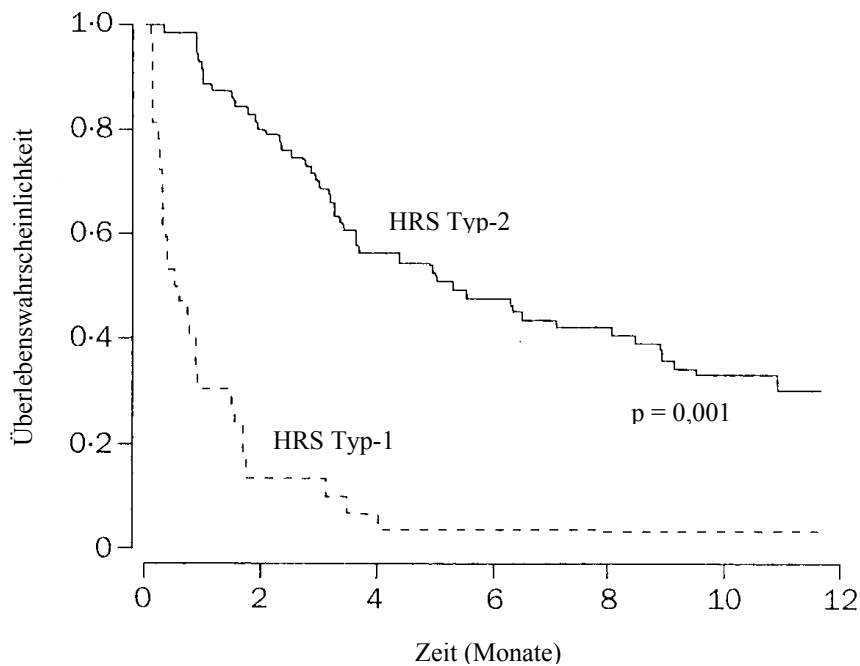


Diagramm 1.1: Überlebenskurven bei HRS Typ-1 und HRS Typ-2 (21)

1.3. Resistance Index (RI)

1.3.1. Allgemeine Anwendungsgebiete der Dopplersonographie

Unter der Doppler-Ultraschallmethode versteht man die Messung von Strömungsgeschwindigkeiten in Gefäßen und im Herzen anhand der von den Erythrozyten mit Doppler-Effekt reflektierten Echos. Durch Farbkodierung der Geschwindigkeitssignale können Aussagen über Strömungsrichtung und -verlauf gemacht werden. Die farbkodierte Dopplersonographie wird dort angewendet, wo kleine Gefäße normalerweise nicht mehr sichtbar sind, intraluminal Prozesse wie zum Beispiel Thrombosen ausgeschlossen werden müssen und wo es um die Differenzierung tubulärer Strukturen wie Arterien, Venen, Gallengang oder Zyste, Blutgefäß und Lymphknoten geht. Da bei der Beurteilung von Stenosen die alleinige Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit zu sehr fehlerbehaftet ist, hat sich hier die Anwendung von Indizes bewährt. Dazu gehört der Resistance Index (RI) und der Pulsatilitäts Index (PI) (54).

1.3.2. Definition des Resistance Index

Der RI beschreibt das Ausmaß des Abfalls der enddiastolischen im Verhältnis zur systolischen Maximalgeschwindigkeit (47). Letztlich gibt der RI indirekt Information über den Gefäßwiderstand in Arterien distal der Messstelle. Als Synonym für Resistance Index werden auch Begriffe wie Pourcelot Index oder Widerstands Index verwendet. Der RI wird nach Bestimmung der maximal systolischen und der minimal enddiastolischen Flussgeschwindigkeit (siehe Abbildung 1.2, S. 18) mit Hilfe folgender Formel berechnet:

$$RI = \frac{\text{maximale systolische Geschwindigkeit} - \text{minimale enddiastolische Geschwindigkeit}}{\text{maximale systolische Geschwindigkeit}}$$

In Abgrenzung dazu definiert sich der Pulsatilitäts Index (PI) nach folgender Formel:

$$PI = \frac{\text{maximale systolische Geschwindigkeit} - \text{minimale enddiastolische Geschwindigkeit}}{\text{über Herzaktion gemittelte Geschwindigkeit}}$$

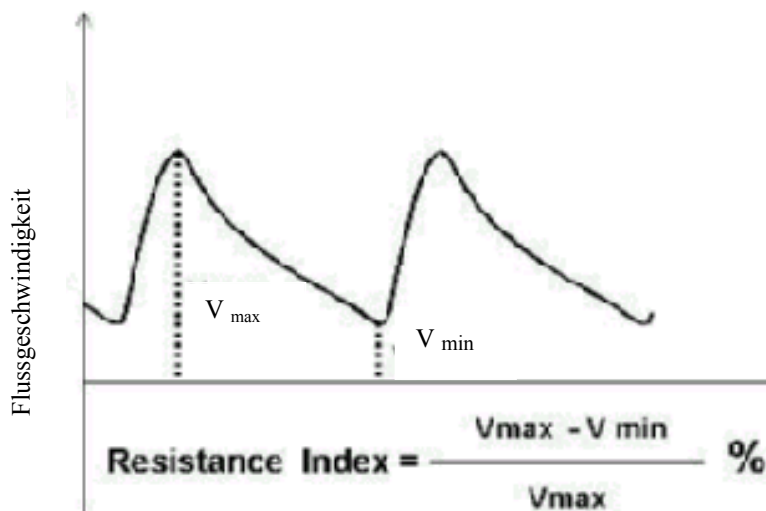


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung einer arteriellen Pulskurve mit RI-Bestimmung

Eine Winkelkorrektur ist im Gegensatz zur Bestimmung des Pfortaderflusses bei der RI- bzw. PI-Bestimmung nicht erforderlich, da der RI bzw. PI einen Quotienten darstellt und die Änderung des Winkels keinen Einfluss auf das Ergebnis hat.

1.3.3. Anwendungsgebiete der RI-Messung

Die Bestimmung des RI findet in der Diagnostik und Prognostik vieler verschiedener Fachdisziplinen der Medizin ihre Anwendung. So wird die Ermittlung des RI vor allem in der Angiologie, Hepatologie, Transplantationsmedizin, Gynäkologie, Onkologie und Urologie genutzt.

Von Rivolta et al. (50) konnte unter anderem gezeigt werden, dass der renale RI mit dem renalen Blutfluss, dem Gefäßwiderstand der Nieren und der glomerulären Filtrationsrate korreliert. Außerdem wurde eine positive Korrelation mit dem Serumkreatinin nachgewiesen (30, 50). Einen festen Platz hat die RI-Messung in der Diagnostik der Nierenarterienstenose. Indirekte Stenosezeichen sind hierbei ein RI $< 0,50$ distal der Stenose sowie ein Delta RI $\geq 5\%$ zwischen rechter und linker Niere (47). Auch bei der Untersuchung der Transplantatniere kommt die RI-Messung zur Anwendung und dient dazu, Prognosen über Langzeitergebnisse des Transplantats zu ermitteln. Nierentransplantierte Patienten mit renalen RI-Werten über 0,80 weisen ein deutlich schlechteres outcome auf als nierentransplantierte Patienten mit niedrigeren Werten (48). Inwieweit der RI hierbei als Unterscheidungshilfe von Differenzialdiagnosen wie Abstoßungs- oder Entzündungsreaktion hilft, ist nicht ausreichend geklärt. Dies gilt auch für das Pankreastransplantat (15).

Bei Krankheitsbildern wie der akuten Tubulusnekrose, der Harnwegsobstruktion oder dem hämolytisch-urämisches-Syndrom, bei denen es zu einem Anstieg des Gefäßwiderstandes in der Niere kommt, ist die renale RI-Messung eine sensitive Methode, um eine Vasokonstriktion nachzuweisen (1, 42). Ebenso wird über den RI als Prognoseparameter bei Patienten mit Lupus-Nephritis berichtet (45). In ähnlicher Weise korreliert der renale RI gut mit einer Verbesserung der Nierenfunktion bei Patienten mit systemischer Sklerose (1). Die Ergebnisse über den Stellenwert der renalen RI-Messung bei diabetischer Nephropathie sind nicht einheitlich (60).

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden bisher von einigen Untersucherguppen renale RI-Messungen durchgeführt (siehe Tabelle 5.2, S. 57). Der Stellenwert der renalen RI-Messung für die Prophylaxe und Prognose eines hepatorenenalen Syndroms ist bisher nicht klar definiert.

1.3.4. Einflussfaktoren für die RI-Messung

Der RI ist altersabhängig. Bei Kindern bis zum sechsten Lebensjahr liegt der normale mittlere renale RI deutlich über dem von Erwachsenen. Ursache dafür scheinen noch nicht ausgereifte Nieren sowie eine höhere Plasmaninaktivität im Kindesalter zu sein. In einer Untersuchung von Kuzmic et al. (35) zur Altersabhängigkeit des renalen RI zeigten 37 von 51 zwei- bis sechsjähriger gesunder Kinder (73 %) einen renalen RI $\geq 0,70$. Bis zum sechsten Lebensjahr nimmt der RI bei Gesunden in intrarenalen Arterien anfangs von Werten über 0,70 auf 0,55 stetig ab (siehe Diagramm 1.2, S. 20), um dann mit zunehmendem Alter wieder anzusteigen (35, 59).

Bei älteren Patienten ohne Nierenschädigung kann der normale renale RI wieder Werte über 0,70 erreichen (59). Bei Hypertonikern ist mit höheren RI-Werten als bei Gesunden zu rechnen. Der Anstieg der renalen RI-Werte mit zunehmendem Alter ist bei Patienten mit arterieller Hypertonie besonders ausgeprägt (34). Auch eine Bradykardie mit einer Herzfrequenz unter 50 /min kann zu einem Anstieg der RI-Werte führen. Außerdem hängt der RI vom intraabdominellen Druck und vom äußeren Druck ab, der während der Messung auf das Gefäß ausgeübt wird. Bei Arrhythmien kann es schwierig sein, ein repräsentatives Signal abzuleiten, da die Flusssignale deutliche Schwankungen aufweisen können (47).

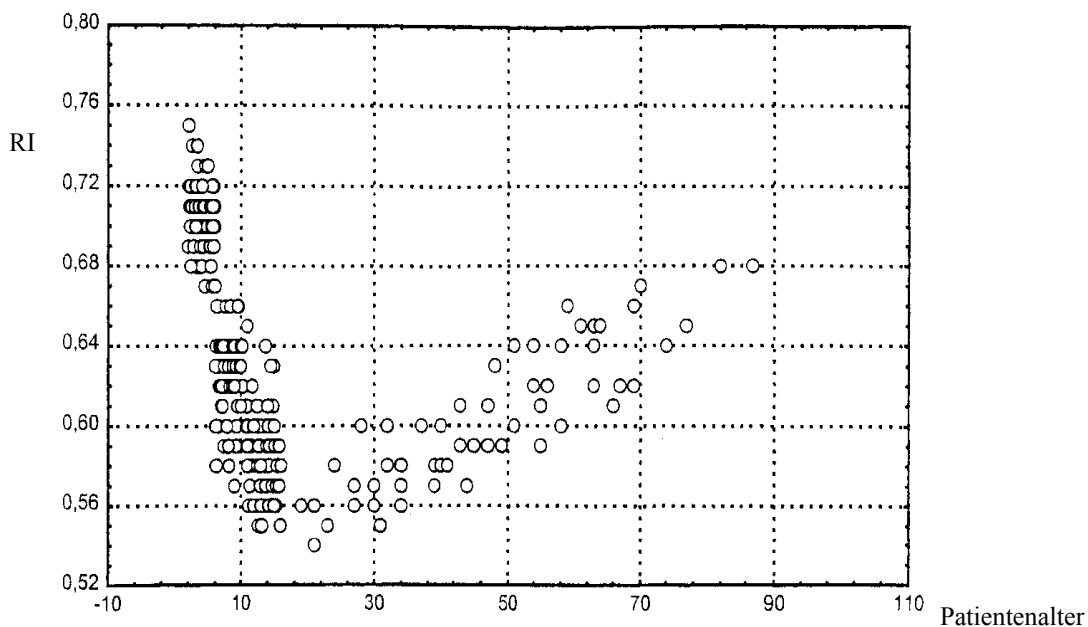


Diagramm 1.2: RI Altersprofil bei Gesunden, Kuzmic et al. (35)

2. Zielsetzung und Fragestellung

Welchen Stellenwert besitzt der intrarenale Resistance Index bei der Beurteilung der Nierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose?

Um diese Fragestellung zu untersuchen, wurden folgende Zielkriterien im Rahmen der prospektiv-kontrollierten Studie erstellt:

Hauptzielkriterien:

- Bestimmung renaler RI-Werte an Patienten mit Leberzirrhose zum Ausgangszeitpunkt
- Korrelation zwischen Höhe der renalen RI-Werte und Schweregrad der Leberzirrhose
- Renale RI-Werte bei Leberzirrhose in Abhängigkeit der Nierenfunktion (Kreatinin i.S.)

Nebenzielkriterien:

- Definition von Normwerten (renale RI-Messung an einem Kontrollkollektiv)
- Prüfung auf Altersabhängigkeit des renalen RI
- Vergleich der RI-Werte bei Messung an zentralen und peripheren Nierenarterien
- Rechts-Links-Vergleich der renalen RI-Werte
- Ausschluss geschlechtsspezifischer Unterschiede des renalen RI
- Renaler RI im Vergleich der Kontrollgruppe gegenüber Patienten mit einer Fettleber

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dienen als Ausgangsbasis einer Verlaufsbeobachtungsstudie mit erneuter RI-Messung nach mindestens 12-monatiger Nachbeobachtungszeit. Dabei soll untersucht werden welchen Stellenwert die renale RI-Messung als prognostischer Parameter hinsichtlich der Entwicklung eines HRS aufweist.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Von Januar 2003 bis Oktober 2003 wurde bei 224 Patienten eine komplette Abdomensonographie inklusive RI-Messungen an beiden Nieren durchgeführt. Im Rahmen eines stationären oder ambulanten Aufenthalts in der Medizinischen Klinik Innenstadt des Klinikums der Universität München, Ziemssenstraße 1, wurden diese Patienten im Funktionsbereich der Abdomensonographie prospektiv erfasst. Dabei konnten 159 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die Ein- und Ausschlusskriterien werden unter 3.2. (S. 22f.) aufgeführt.

Die Einteilung dieses Patientenkollektivs erfolgte in vier Gruppen:

- *Gruppe 1*: Patienten mit Leberzirrhose und Aszites
- *Gruppe 2*: Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites
- *Gruppe 3*: Patienten mit einer Fettleber
- *Gruppe 4*: Patienten ohne Leber- und Nierenerkrankungen (= *Kontrollgruppe*)

Unabhängig vom Auftreten von Aszites wurden die Patienten der *Gruppen 1 und 2* für die Auswertung zusätzlich noch nach der Höhe des Kreatininwertes im Serum (i.S.) unterteilt. Patienten mit Leberzirrhose und normalem Serumkreatinin ($\leq 1,2$ mg/dl) wurden in die *ZnK-Gruppe* (Zirrhose mit normalem Kreatinin i.S.) eingeteilt, Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem Kreatinin i.S. ($> 1,2$ mg/dl) in die *ZeK-Gruppe* (Zirrhose mit erhöhtem Kreatinin i.S.).

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien in allen Gruppen waren ein Lebensalter von über 18 Jahren und die Messbarkeit aller vier RI-Werte (siehe Tabelle 3.1, S. 23 bzw. 3.5.3., S. 27). Bei nur drei oder weniger gemittelten renalen RI-Werten wurde der Patient nicht in die jeweilige Gruppe aufgenommen. In die *Gruppen 3 und 4* wurden nur Patienten aufgenommen, deren Serumkreatinin im Normbereich lag ($\leq 1,2$ mg/dl). Bei den Patienten mit Leberzirrhose wurden auch solche mit erhöhtem Serumkreatinin eingeschlossen. Voraussetzung für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten war ein unauffälliger Befund in der Ultraschalluntersuchung der Nieren. Des Weiteren war in *Gruppe 4* ein unauffälliger sonographischer Befund der Leber gefordert.

Ausgeschlossen wurden in allen Gruppen Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, mit maligner Grunderkrankung, mit unbehandelter arterieller Hypertonie sowie Patienten, deren dopplersonographische Flussgeschwindigkeit wegen Arrhythmien starke Schwankungen aufwies. Auch Patienten mit akuter Blutung oder akuter Infektion wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren dialysepflichtige Patienten, sonographisch auffälliger Nierenbefund (Größe, Parenchymbreite), Nierenarterienstenose und Nephropathien wie Morbus Wegener oder immunogene Glomerulonephritis.

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
- Alter > 18 Jahre	- insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Messbarkeit aller 4 renalen RI-Werte (rechts zentral, rechts peripher links zentral und links peripher)	- maligne Grunderkrankung
- unauffälliger sonographischer Nierenbefund (für alle Patienten)	- unbehandelte arterielle Hypertonie
- unauffälliger sonographischer Leberbefund (für Patienten der <i>Gruppe 4</i>)	- akute Blutung oder Infektion
	- Dialyse
	- Nierenarterienstenose
	- Nephropathien

Tabelle 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien

3.3. Erfasste Parameter

3.3.1. Klinische und laborchemische Parameter

Von allen Patienten wurden Geschlecht und Alter erfasst. An Vitalparametern wurden Blutdruck und Herzfrequenz dokumentiert. Diese Werte ergaben sich durch Mittelung aus mehreren Messungen, die auf den jeweiligen Stationen oder in der Ambulanz durchgeführt wurden.

Die Ätiologie der Leberzirrhose wurde anamnestisch erfragt und durch Befunde aus der Krankenakte, wie beispielsweise Hepatitisserologie, bestätigt.

Laborchemisch wurden bei den Patienten zum Zeitpunkt der RI-Messung folgende Blutparameter im Serum erfasst: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, Cholinesterase, Quick, Bilirubin und Albumin.

Die Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose erfolgte nach der Child-Pugh-Klassifikation (siehe Tabelle 1.4, S. 10). Dafür wurde neben den Laborparametern Quick, Bilirubin i.S. und Albumin i.S. der Grad der hepatischen Enzephalopathie dokumentiert und sonographisch die Aszitesmenge bestimmt.

Als zusätzliches klinisches Zeichen einer portalen Hypertension wurde anhand von Endoskopieberichten das Vorhandensein endoskopisch gesicherter gastroösophagealer Varizen dokumentiert.

3.3.2. Sonographische Parameter

Folgende Werte wurden im Rahmen der Abdomensonographieuntersuchung bestimmt:

Leber

Die Lebergröße wurde in der mittleren Clavicularlinie (MCL) und in der vorderen Axillarlinie (VAL) ausgemessen. Als normal groß galten Werte ≤ 12 cm in MCL und ≤ 14 cm in VAL. War die Größenbestimmung in MCL bzw. VAL schwer durchführbar oder war das Ergebnis grenzwertig, so wurde eine zusätzliche Größenbestimmung in der mittleren Axillarlinie (MAL) durchgeführt. Dabei wurde die Leber als normal groß bewertet, wenn die Summe aus kraniokaudaler Messung und sagittaler Messung einen Wert < 25 cm ergab (22).

Bei der Untersuchung der Pfortader wurde die Flussrichtung und eine mögliche Flussumkehr mittels Farbdoppler detektiert. Die Flussgeschwindigkeit der Pfortader wurde von interkostal kurz vor Aufspaltung der Vena portae in ihre intrahepatischen Hauptäste gemessen. Als normal wurden Pfortaderflussgeschwindigkeiten ≥ 15 cm/s betrachtet (26).

Milz

Die Milz wurde in der linken Axillarlinie vom Interkostalraum her - parallel zum Rippenverlauf - aufgesucht. Durch Kippbewegungen des Schallkopfes und Atemmanöver des Patienten wurde die Milz in ihrer gesamten Länge dargestellt und deren Größe bestimmt. Die Diagnose einer Splenomegalie wurde bei einer Länge > 11 cm und einer Tiefe > 4 cm gestellt. Entsprachen diese beiden Werte der Norm, so wurde auf das Ausmessen der Milzbreite (normal bis 7 cm) verzichtet (54).

Nieren

Die Darstellung und die Längenmessung der Nieren erfolgte beiderseits in der Längsachse. Untersucht wurde dabei im Flankenschnitt, gemessen wurde in Inspirationsstellung. In Abhängigkeit von der Körpergröße wurde die Nierenlänge ab einem Wert von 10,0 cm als normal groß gewertet.

Die Nierenparenchyembreite wurde beiderseits im Nierenquerschnitt gemessen. Als Parenchymverschmälerung wurde gewertet, wenn das Nierenparenchym bei mehreren Messungen < 13 mm war (54).

Resistance Index der Nieren

Gemessen wurde der RI an der rechten und an der linken Niere, jeweils an zentralen und peripheren Gefäßen (siehe 3.5.3., S. 27).

3.4. Diagnosesicherung

3.4.1. Diagnosesicherung der Leberzirrhose

Die *Gruppen 1 und 2* setzten sich sowohl aus Patienten mit einer langjährig bekannten Leberzirrhose, als auch aus Patienten mit Erstdiagnose einer Leberzirrhose zusammen. Die Diagnosestellung bzw. die Verlaufskontrolle der Patienten mit Leberzirrhose erfolgte zunächst sonographisch in Kombination mit der Labordiagnostik und bei einem Teil der Patienten durch weitere bildgebende Verfahren wie CT oder MRT des Abdomens. Grund der weiterführenden Diagnostik war beispielsweise der Ausschluss von Leberrundherden oder die Verifikation bei Verdacht auf eine Pfortaderthrombose. Bei der Beurteilung der Leberoberfläche und -struktur wurde auf zirrrosotypische Veränderungen geachtet. Es galten die direkten und indirekten sonographischen Leberzirrhosezeichen (siehe Tabelle 1.1, S. 5) der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) als Diagnosekriterien. Das Vorhandensein von Aszites wurde sonographisch bestimmt und diente als Differenzierungsmerkmal für die Zugehörigkeit zu *Gruppe 1 oder 2*. Bei einem Teil der Patienten wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt, wobei auf Ösophagusvarizen als Zeichen von Umgehungskreisläufen bei portaler Hypertension geachtet wurde. Aus anamnestischen Angaben konnten Vorerkrankungen und teilweise die Ätiologie geklärt werden. Da bei vier Patienten die Bildgebung und die Labordiagnostik nicht zur definitiven Klärung der Diagnose führen konnten, wurde in diesen Fällen eine Leberpunktion durchgeführt, um die Diagnose der Leberzirrhose histologisch zu sichern.

3.4.2. Diagnosesicherung der Fettleber

Nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) gehören eine Zunahme der Echogenität, eine distale Schallabschwächung, abgerundete Leberränder und eine meist vergrößerte Leber zu den sonographischen Zeichen einer Fettleber (siehe Abbildung 3.1, S. 26) (54). Im Gegensatz zur Leberzirrhose ist die Oberfläche glatt und der Pfortaderfluss normal. Diese Charakteristika dienen der Einteilung der Patienten in die *Gruppe 3*.



Abbildung 3.1: Sonographisches Bild einer Fettleber mit Strukturverdichtung im Vergleich zur Niere

3.5. Untersuchungsmethode

3.5.1. Untersuchungsgerät

Die Ultraschalluntersuchungen sowie die Doppler-Flussmessungen wurden mit dem Sonographiegerät SONOLINE Elegra der Firma Siemens mit einem 3,5 MHz Konvex-Schallkopf durchgeführt. Zur Dokumentation wurden die Befunde auf Schwarz-Weiß-Bildern (Polaroid), Farbausdrucken und Videobändern (S-VHS) festgehalten.

3.5.2. Untersuchungsbedingungen

Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten für mindestens vier Stunden nüchtern. Die Patienten wurden in Rückenlage untersucht. Entsprechend der untersuchten Körperseite wurden sie gebeten, den jeweiligen Arm hinter den Kopf zu nehmen. Dadurch wurden das Schallfenster und die Untersuchungsbedingungen bei

interkostalem Zugang verbessert. Bei schwierigen Schallbedingungen durch Adipositas oder massiven Aszites wurde die Untersuchung der Nieren in Seitenlage durchgeführt. Soweit eine Mitarbeit des Patienten möglich war, wurde die Größenmessung in Inspirationslage durchgeführt.

3.5.3. Untersuchungsablauf der renalen RI-Messung

Die RI-Messungen erfolgten an intrarenalen arteriellen Gefäßen der rechten und linken Niere, jeweils durch zentrale Messungen an den Arteriae segmentales bzw. Aa. interlobares und durch periphere Messungen an den Arteriae arcuatae bzw. Aa. interlobulares. Dazu wurde die Niere in der Längsachse sonographisch eingestellt und die intrarenalen Verzweigungen der Blutgefäße mittels Farbdoppler dargestellt. Unter Zuhilfenahme der Farb-Duplextechnik konnten an den gewünschten Gefäßen die arteriellen Signale sichtbar gemacht werden. Um die Atemverschieblichkeit der Niere während des Messvorgangs möglichst zu unterbinden, wurde der Patient aufgefordert, eine Atemmittellage einzuhalten. Die Skalierung der Ordinate wurde so gewählt, dass die Amplitude eine optimale Höhe erreichte. Vor Durchführung der RI-Bestimmung wurden mindestens drei repräsentative arterielle Signale in Folge auf dem Bildschirm dargestellt. Nach Markieren der maximalen systolischen Geschwindigkeit und der minimalen enddiastolischen Geschwindigkeit wurde der Quotient nach der Formel für die RI-Bestimmung (siehe 1.3.2., S. 18) ermittelt. Es erfolgte eine Bilddokumentation wie sie exemplarisch in den Abbildungen 3.2 und 3.3 (S. 27) bei Patienten aus *Gruppe 4* und *Gruppe 1* dargestellt ist. Bei Durchführung mehrerer Messungen an verschiedenen Stellen - z.B. kranial und kaudal - wurde der Mittelwert bestimmt.

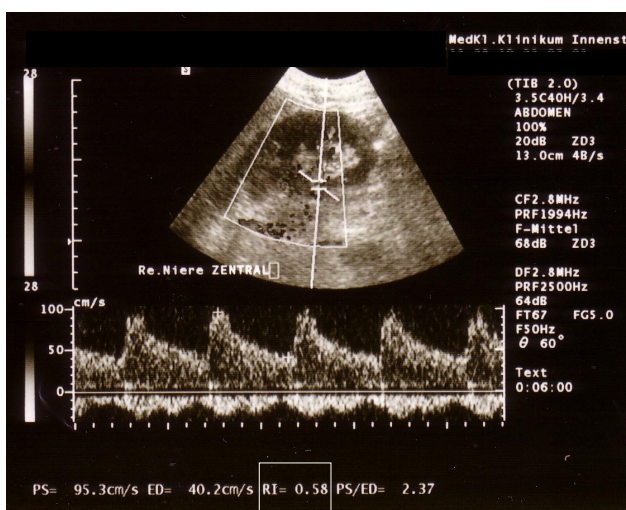


Abbildung 3.2: RI-Bestimmung bei einem Patienten aus der Kontrollgruppe (RI = 0,58)

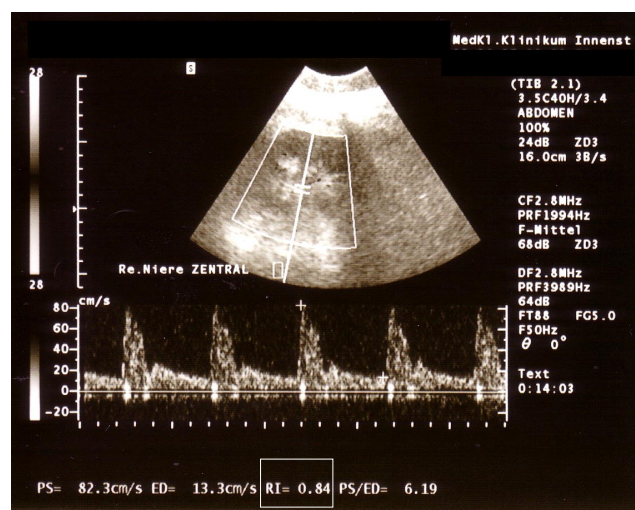


Abbildung 3.3: RI-Bestimmung bei einem Leberzirrhosepatienten mit Aszites (RI = 0,84)

3.5.4. Statistik

Die klinischen, laborchemischen und sonographischen Parameter wurden mittels eines standardisierten Erfassungsbogens erhoben. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden mit dem Computerprogramm Excel 2000 (Microsoft Corp., Redmond, USA) erstellt. Die Statistik der renalen RI-Werte wurde mit dem Programmpaket BMDP (Biomedical Computer Programs) ausgewertet.

Mittels Varianzanalyse (BMDP 2V) wurde geprüft, inwieweit der renale RI vom Alter der Patienten abhängig ist und ob sich die Gruppen signifikant unterscheiden.

Im nichtparametrischen Testverfahren (BMDP 3S) nach Kruskal und Wallis (Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben) wurden die RI-Mittelwerte der einzelnen Gruppen auf signifikante Unterschiede hin geprüft. Das Alter des Patienten wurde hierbei als Kovariate mit eingerechnet. Der H-Test nach Kruskal und Wallis ist eine Verallgemeinerung des U-Tests nach Wilcoxon, Mann und Whitney (Vergleich zweier unabhängiger Stichproben). Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ entsprachen Resultaten mit statistisch signifikanter Aussagekraft. Der p-Wert entsprach dabei der Überschreitungswahrscheinlichkeit.

Mittels Regressionanalyse (BMDP 6D) wurde überprüft, ob ein linearer Zusammenhang zwischen dem Alter der Kontrollpersonen und dem ermittelten renalen RI-Wert besteht. Eine Maßzahl für die Stärke und Richtung eines linearen Zusammenhanges ist der Korrelationskoeffizient r . Er liegt definitionsgemäß in einem Bereich von -1 und $+1$. Wenn $r = 0$ ist, besteht kein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische und laborchemische Parameter

Die Tabellen 4.1 (S. 33) und 4.2 (S. 34) zeigen die Ergebnisse der klinischen und laborchemischen Parameter in der Übersicht.

4.1.1. Klinische Charakteristika

Die *Gruppe 1* bestand aus 21 Patienten, darunter waren 8 Patienten weiblich (38 %) und 13 Patienten männlich (62 %). Der Altersmittelwert betrug 56,9 Jahre \pm 14,1 SD.

Gruppe 2 setzte sich aus 25 Patienten zusammen, 7 Patienten waren weiblich (28 %) und 18 Patienten männlich (72 %). Der Altersmittelwert betrug 56,5 Jahre \pm 11,8 SD.

In *Gruppe 3* wurden 35 Patienten erfasst, 7 Patienten waren weiblich (20 %) und 28 Patienten männlich (80 %). Der Altersmittelwert betrug 49,3 Jahre \pm 10,1 SD.

Die *Gruppe 4* bestand aus 78 Patienten, 32 Patienten waren weiblich (41 %) und 46 Patienten männlich (59 %). Der Altersmittelwert betrug 46,2 Jahre \pm 13,1 SD.

Die Gruppe der Leberzirrhosepatienten mit erhöhtem Serumkreatinin (*ZnK-Gruppe*) bestand aus 40 Patienten, 14 Patienten waren weiblich (35 %) und 26 Patienten männlich (65 %). Der Altersmittelwert betrug 56,7 Jahre \pm 12,8 SD.

6 Patienten mit Leberzirrhose zeigten ein erhöhtes Serumkreatinin (*ZeK-Gruppe*), ein Patient war weiblich (17 %) und 5 Patienten männlich (83 %). Der Altersmittelwert betrug 56,8 Jahre \pm 13,3 SD.

4.1.2. Vitalparameter

Die Ergebnisse der Blutdruckmessung zeigten in *Gruppe 4* und *Gruppe 3* vergleichbare Ergebnisse mit Mittelwerten von jeweils 123 / 78 mmHg und 129 / 79 mmHg. Leberzirrhosepatienten ohne Aszites (*Gruppe 2*) zeigten einen Blutdruckmittelwert von 117 / 76 mmHg. Leberzirrhosepatienten mit Aszites (*Gruppe 1*) wiesen im Durchschnitt einen Blutdruck von 106 / 69 mmHg auf.

Die Mittelung der Herzfrequenz ergab in den *Gruppen 1, 2, 3 und 4* jeweils Werte von 80 /min, 81 /min, 80 /min und 77 /min.

4.1.3. Schweregrad und Ätiologie der Leberzirrhose

Unter den 46 Patienten aus den *Gruppen 1 und 2* hatten 16 Patienten eine Leberzirrhose im Stadium Child-A (35 %), 18 Patienten zeigten eine Leberzirrhose im

Stadium Child-B (39 %) und bei 12 Patienten wurde eine Leberzirrhose im Stadium Child-C (26 %) diagnostiziert.

Die prozentuale Verteilung der Ätiologie der Patienten mit Leberzirrhose ist im Diagramm 4.1 (S. 30) dargestellt. Die häufigste Ursache der Leberzirrhose war Alkohol (29 von 46 Patienten, 63 %). Bei 11 von 46 Patienten (24 %) war eine chronische Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion die Ursache der Leberzirrhose. Bei 2 von 46 Patienten (4 %) lag sowohl ein Alkoholabusus als auch eine chronische Virushepatitis der Leberzirrhose zu Grunde. Bei 4 von 46 Patienten (9 %) lagen andere Ursachen vor. Diese waren bei jeweils einem Patienten ein Morbus Wilson, eine primär biliäre Zirrhose, eine Autoimmunhepatitis und in einem Fall eine ungeklärte Ursache, was als kryptogene Leberzirrhose bezeichnet wird.

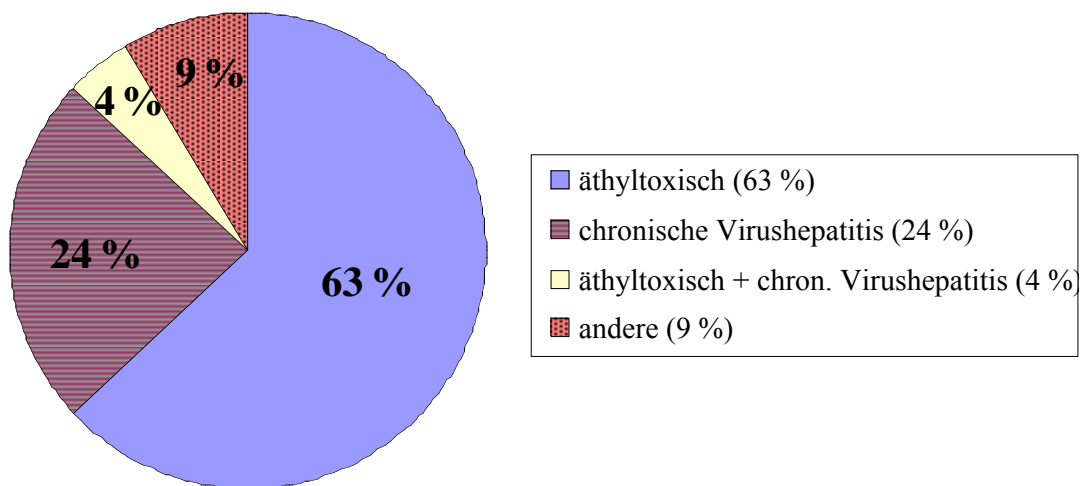


Diagramm 4.1: Prozentuale Verteilung der Ätiologie bei den Patienten mit Leberzirrhose

4.1.4. Laborchemische Parameter

Für die *Gruppen 3 und 4* gehörten Retentionsparameter im Normbereich (Serumkreatinin $\leq 1,2$ mg/dl) zu den Einschlusskriterien. Für das Kreatinin i.S. ergaben sich Mittelwerte in *Gruppe 3* von 0,9 mg/dl und in *Gruppe 4* von 0,8 mg/dl. Der Harnstoff i.S. betrug jeweils 11 mg/dl bzw. 13 mg/dl (oberer Normwert 50 mg/dl).

In den *Gruppen 1 und 2* wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien auch Patienten mit erhöhten Retentionsparametern aufgenommen, Patienten mit manifestem HRS befanden sich nicht darunter. Es ergaben sich Mittelwerte für das Kreatinin i.S. in *Gruppe 1* von 1,0 mg/dl und in *Gruppe 2* von 0,8 mg/dl. Die maximalen Werte reichten dabei in *Gruppe 1* bis 2,5 mg/dl, in *Gruppe 2* bis 1,6 mg/dl.

Die gemittelten Harnstoffwerte lagen in *Gruppe 1* bei 18 mg/dl und in *Gruppe 2* bei 13 mg/dl. Die Unterteilung der Patienten aus den *Gruppen 1 und 2* nach der Höhe des Kreatininwertes i.S. ergab bei 6 Patienten (*ZeK-Gruppe*) einen erhöhten Serumkreatininwert ($> 1,2$ mg/dl), der im Mittel bei 1,7 mg/dl lag. Der minimale Wert lag in dieser Gruppe bei 1,3 mg/dl, der maximale Wert bei 2,5 mg/dl. Die restlichen 40 Patienten mit Leberzirrhose und einem Serumkreatininwert im Normbereich (*ZnK-Gruppe*) wiesen einen mittleren Kreatininwert von 0,8 mg/dl auf (siehe Tabelle 4.1, S. 33 und 4.2, S. 34).

Der Mittelwert des Serumnatriums lag in allen vier Gruppen im Normbereich. Die *Gruppen 2, 3 und 4* zeigten dabei untereinander vergleichbare Natriumspiegel von 141, 140 und 141 mmol/l. Der Natriummittelwert in *Gruppe 1* lag mit 136 mmol/l etwas darunter, jedoch noch im Normbereich. 8 Patienten (38 %) dieser Gruppe zeigten eine Hyponatriämie. In den *Gruppen 2, 3, und 4* war es jeweils 1 Patient (4 %, 3 % und 1 %) mit einem Natriumwert unter 135 mmol/l.

Der gemittelte Kaliumwert lag in allen Gruppen im Normbereich. In den *Gruppen 1 und 2* ergab sich jeweils ein Mittelwert von 3,8 mmol/l, in den *Gruppen 3 und 4* jeweils ein Wert von 3,9 mmol/l bzw. 4,0 mmol/l.

In *Gruppe 1* lag der mittlere Wert der Cholinesteraseaktivität (CHE) bei 3,0 U/l (untere Normgrenze: 5,0 U/l), in *Gruppe 2* bei 6,3 U/l, in *Gruppe 3* bei 8,2 U/l und in der *Kontrollgruppe* bei 7,8 U/l.

Die Bilirubinkonzentration i.S. lag in den *Gruppen 1, 2, 3 und 4* im Mittel jeweils bei 3,3 mg/dl, 1,8 mg/dl, 0,7 mg/dl und 0,7 mg/dl. Bilirubinwerte i.S. über 2,0 mg/dl zeigten sich in den jeweiligen Gruppen bei 11 (52 %), 6 (24 %), 0 (0 %) und 1 Patienten (1 %).

Die Albuminkonzentration i.S. zeigte in den jeweiligen Gruppen Mittelwerte von 2,9 g/dl, 3,8 g/dl, 4,5 g/dl, und 4,4 g/dl. Eine Hypalbuminämie ($\leq 3,5$ g/dl) war bei 16 (76 %), 8 (32 %), 2 (6 %) und 2 Patienten (3 %) nachzuweisen.

Der mittlere Quickwert lag in *Gruppe 1* bei 58 %, in *Gruppe 2* bei 80 %, in *Gruppe 3* bei 98 % und in *Gruppe 4* bei 97 %. Quickwerte unter 70 % zeigten sich in den jeweiligen Gruppen bei 17 (81 %), 8 (32 %), 0 (0 %) und 0 Patienten (0 %).

Der Grad einer hepatischen Enzephalopathie wurde bei den Patienten aus den *Gruppen 1 und 2* erfasst. Bei 9 Patienten aus *Gruppe 1* (43 %) lag eine hepatische Enzephalopathie ersten Grades vor, 12 Patienten (57 %) zeigten keine Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie. In *Gruppe 2* zeigte sich bei einem von 25 Patienten (4 %) eine hepatische Enzephalopathie ersten Grades (siehe Tabelle 4.1, S. 33).

4.1.5. Weitere Diagnostik

Bei 33 von 46 Patienten mit Leberzirrhose wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt. Bei 21 dieser 33 Patienten (63 %) wurden gastroösophageale Varizen festgestellt (13 Patienten mit Aszites, 8 Patienten ohne Aszites). Ösophagusvarizen ersten Grades ließen sich bei 11 von 33 Patienten (33 %) nachweisen. Bei 9 von 33 Patienten (27 %) ergab die endoskopische Untersuchung Ösophagusvarizen zweiten Grades. Bei einem Patienten (3 %) zeigten sich Ösophagusvarizen dritten Grades (siehe Tabelle 4.1, S. 33).

Bei 16 von 46 Patienten mit Leberzirrhose wurde eine CT- bzw. eine MRT-Untersuchung des Abdomens durchgeführt. In allen Fällen bestätigten die radiologischen Untersuchungsergebnisse zirrrosotypische Umbauvorgänge bzw. ergaben mit einer Leberzirrhose vereinbare Befunde.

4.1.6. Klinische und laborchemische Parameter in der Übersicht

<i>Gruppe</i>		1 (Leberzirrhose mit Aszites)	2 (Leberzirrhose ohne Aszites)	3 (Fettleber)	4 (Kontrollgruppe)
Patientenzahl (n)		21	25	35	78
mittleres Alter (Jahre) ± SD		56,9 ± 14,1	56,5 ± 11,8	49,3 ± 10,1	46,2 ± 13,1
Geschlecht	weiblich (%)	38	28	20	41
	männlich (%)	62	72	80	59
RR (mmHg) ± SD	systolisch	106 ± 13	117 ± 14	129 ± 9	123 ± 12
	diastolisch	69 ± 9	76 ± 10	79 ± 5	78 ± 7
Herzfrequenz (/min) ± SD		80 ± 9	81 ± 6	80 ± 6	77 ± 8
Child-Pugh-Index	A (%)	0	64	-	-
	B (%)	43	36	-	-
	C (%)	57	0	-	-
Ätiologie der Leberzirrhose	äthyltoxisch	14	15	-	-
	chronische Virushepatitis	5	6	-	-
	äthyltoxisch + chron. Hep.	1	1	-	-
	andere	1	3	-	-
Kreatinin i.S. (mg/dl) ± SD (minimal – maximal)		1,0 ± 0,4 (0,5 - 2,5)	0,8 ± 0,3 (0,5 – 1,6)	0,9 ± 0,2 (0,6 - 1,2)	0,8 ± 0,2 (0,5 - 1,1)
Harnstoff i.S. (mg/dl) ± SD		18 ± 17	13 ± 6	11 ± 4	13 ± 6
Natrium i.S. (mmol/l) ± SD		136 ± 5	141 ± 4	140 ± 4	141 ± 3
Patienten (n) mit Hyponatriämie		8 (38 %)	1 (4 %)	1 (3 %)	1 (1 %)
Kalium i.S. (mmol/l) ± SD		3,8 ± 0,5	3,8 ± 0,4	3,9 ± 0,5	4,0 ± 0,3
Cholinesterase (U/l) ± SD		3,0 ± 1,2	6,3 ± 3,3	8,2 ± 2,5	7,8 ± 1,9
Bilirubin i.S. (mg/dl) ± SD		3,3 ± 2,7	1,8 ± 1,9	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,6
Patienten (n) mit Bilirubin i.S. ≥ 2 mg/dl		11 (52 %)	6 (24 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
Albumin i.S. (g/dl) ± SD		2,9 ± 0,6	3,8 ± 0,7	4,5 ± 0,6	4,4 ± 0,4
Patienten (n) mit Albumin i.S. ≤ 3,5 g/dl		16 (76 %)	8 (32 %)	2 (6 %)	2 (3 %)
Quick (%) ± SD		58 ± 13	80 ± 13	98 ± 6	97 ± 6
Patienten (n) mit Quick ≤ 70 %		17 (81 %)	8 (32 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Patienten (n) mit hepatischer Enzephalopathie	keine	12	24	-	-
	Grad I oder II	9	1	-	-
	Grad III oder IV	0	0	-	-
Patienten (n) mit Ösophagus- varizen	keine ÖGD	3	10	-	-
	keine Varizen	5	7	-	-
	Grad I	7	4	-	-
	Grad II	6	3	-	-
	Grad III	0	1	-	-

Tabelle 4.1: Klinische und laborchemische Parameter in der Übersicht

	ZnK-Gruppe (Leberzirrhose+ Kreatinin i.S. ≤ 1,2 mg/dl)	ZeK-Gruppe (Leberzirrhose+ Kreatinin i.S. > 1,2 mg/dl)
Patientenanzahl (n)	40	6
Kreatinin i.S. (mg/dl) ± SD (minimal – maximal)	0,8 ± 0,2 (0,5 - 1,2)	1,7 ± 0,4 (1,3 – 2,5)
Harnstoff i.S. (mg/dl) ± SD	13,2 ± 9,1	27,0 ± 21,4

Tabelle 4.2: Retentionswerte der Patienten mit Leberzirrhose

4.2. Sonographische Parameter

Die Tabelle 4.3 (S. 35) zeigt die Ergebnisse der sonographischen Parameter in der Übersicht.

4.2.1. Leber

In *Gruppe 1* wurde bei 10 von 21 Patienten (48 %) eine Hepatomegalie festgestellt, in *Gruppe 2* bei 10 von 25 Patienten (40 %). Bei den Patienten der *Gruppe 3* wurde bei 24 von 35 Patienten (69 %) eine vergrößerte Leber diagnostiziert. In der *Kontrollgruppe* zeigte sich bei 3 von 80 Patienten (4 %) eine Hepatomegalie.

Die Messung des Pfortaderflusses zeigte in *Gruppe 1* einen Mittelwert von 14,1 cm/s ± 3,5 SD und lag bei 72 % der Patienten dieser Gruppe unter dem unteren Grenzwert von 15 cm/s. In *Gruppe 2* wurde bei 40 % der Patienten ein reduzierter Pfortaderfluss gemessen. Die Messung des Pfortaderflusses aller Patienten der *Gruppe 2* ergab einen Mittelwert von 16,5 cm/s ± 3,7 SD. In *Gruppe 3* wurde bei 20 % der Patienten ein Pfortaderfluss unterhalb des Grenzwertes gemessen, bei insgesamt einem Mittelwert von 16,9 cm/s ± 2,7 SD. Bei 2 Patienten (3 %) der *Gruppe 4* lag der Pfortaderfluss geringgradig unter der Norm. Der Mittelwert lag in dieser Gruppe bei 18,8 cm/s ± 3,5 SD.

4.2.2. Milz

Eine Splenomegalie wurde in *Gruppe 1* bei 16 Patienten (80 %) diagnostiziert, dabei zeigte sich insgesamt eine mittlere Milzlänge von 13,8 cm bei einer maximalen Milzlänge von 18,9 cm. Bei einem Patienten der *Gruppe 1* war die Milz zum Zeitpunkt der Untersuchung operativ entfernt. In *Gruppe 2* ließ sich bei 13 von 25 Patienten (52 %) eine Milzvergrößerung nachweisen. In *Gruppe 3* zeigte sich bei 5 von

35 Patienten (14 %) eine Splenomegalie, in *Gruppe 4* waren es 2 von 78 Patienten (3 %). Die mittlere Milzlänge lag bei den Patienten der *Gruppen 2, 3 und 4* bei jeweils 11,3 cm, 10,2 cm und 10,1 cm. Die maximale Milzlänge wurde in diesen Gruppen mit 13,8 cm, 13,4 cm und 13,8 cm gemessen.

4.2.3. Nieren

In *Gruppe 1* zeigte sich bei der Ausmessung der Nierengröße auf der rechten Seite ein Mittelwert von 11,1 cm ± 0,8 SD und auf der linken Seite ein Wert von 11,3 cm ± 1,0 SD. In *Gruppe 2* ergaben die Messungen der Nierengröße rechts einen Mittelwert von 10,9 cm ± 0,8 SD und links einen Wert von 11,0 ± 0,8 SD. In *Gruppe 3* lag der Mittelwert bei 11,1 cm ± 0,7 SD rechts und bei 11,2 cm ± 0,7 SD links. In *Gruppe 4* zeigte sich ein Mittelwert der Nierengröße auf der rechten Seite von 11,2 cm ± 0,8 SD und von 11,2 cm ± 0,7 SD auf der linken Seite. In den *Gruppen 1, 2, 3 und 4* zeigten jeweils 2, 2, 0 und 5 Patienten eine grenzwertige Nierenlänge zwischen 9 und 10 cm.

Das Nierenparenchym war hinsichtlich der Echogenität bei allen Patienten unauffällig. Die Nierenparenchymbreite lag ebenso bei allen Patienten im Normbereich.

4.2.4. Sonographische Parameter in der Übersicht

Gruppe	1 (Leberzirrhose mit Aszites)	2 (Leberzirrhose ohne Aszites)	3 (Fettleber)	4 (Kontrollgruppe)	
Patientenanzahl (n)	21	25	35	78	
Hepatomegalie (%)	48	40	69	4	
Pfortaderfluss (cm/s) ± SD	14,1 ± 3,5	16,5 ± 3,7	16,9 ± 2,7	18,8 ± 3,5	
Pfortaderfluss reduziert (%)	72	40	20	3	
Flussumkehr in der Pfortader (%)	25	12	0	0	
Splenomegalie (%)	80	52	14	3	
mittlere Milzlänge (cm)	13,8	11,3	10,2	10,1	
maximale Milzlänge (cm)	18,9	13,8	13,4	13,8	
Nierenlänge (cm) ± SD	rechts	11,1 ± 0,8	10,9 ± 0,8	11,1 ± 0,7	11,2 ± 0,8
	links	11,3 ± 1,0	11,0 ± 0,8	11,2 ± 0,7	11,2 ± 0,7

Tabelle 4.3: Sonographische Parameter der Gruppen 1 bis 4 in der Übersicht

4.3. Renale RI-Messung

4.3.1. Renale RI-Werte der einzelnen Gruppen und Gruppenvergleich

In *Gruppe 1* ergaben sich aus der renalen RI-Messung folgende Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD): RI rechts zentral = $0,74 \pm 0,06$ SD, RI rechts peripher = $0,73 \pm 0,07$ SD, RI links zentral = $0,75 \pm 0,05$ SD und RI links peripher = $0,73 \pm 0,05$ SD. Die RI-Werte der anderen Gruppen werden im Folgenden in derselben Reihenfolge, wie für *Gruppe 1* soeben beschrieben, angegeben. In *Gruppe 2* lagen die Mittelwerte bei $0,68 \pm 0,06$ SD, $0,67 \pm 0,06$ SD, $0,68 \pm 0,06$ SD und $0,67 \pm 0,06$ SD, in *Gruppe 3* bei $0,63 \pm 0,05$ SD, $0,62 \pm 0,05$ SD, $0,62 \pm 0,05$ SD und $0,63 \pm 0,05$ SD. In *Gruppe 4* wiesen 78 Patienten Mittelwerte von $0,62 \pm 0,05$ SD, $0,62 \pm 0,04$ SD, $0,62 \pm 0,05$ SD und $0,61 \pm 0,05$ SD auf (siehe Diagramm 4.2, S. 36 und Tabelle 4.4, S. 37). Davon zeigten 2 Patienten (3 %) mit Mittelwerten von 0,70 und 0,72 einen $RI \geq 0,70$. In *Gruppe 3* betraf dies einen Patienten (3 %) mit einem Mittelwert von 0,70. In *Gruppe 1* lagen 17 Patienten (81 %) über diesem Wert, in *Gruppe 2* waren es 7 Patienten (28 %) (siehe Tabelle 4.4 und Diagramm 4.3, S. 37).

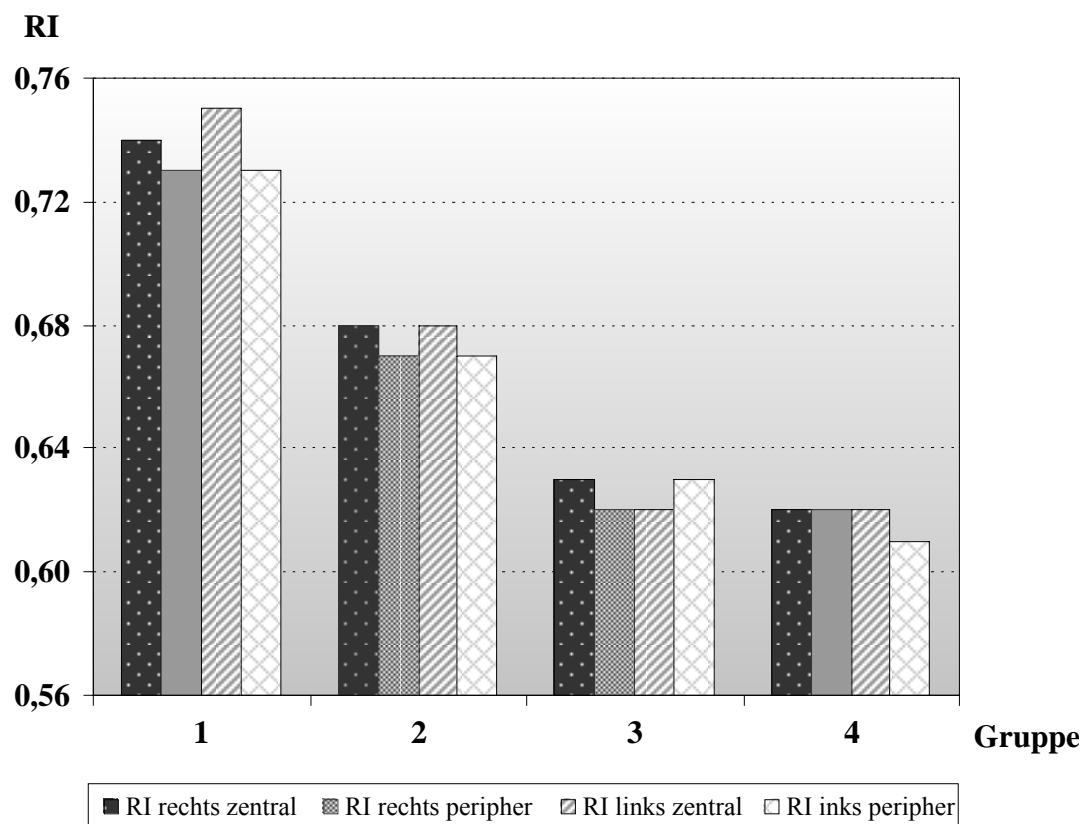


Diagramm 4.2: Mittelwerte der renalen RI-Messung der Gruppen 1 bis 4

Gruppe	1 (Leberzirrhose mit Aszites)	2 (Leberzirrhose ohne Aszites)	3 (Fettleber)	4 (Kontrollgruppe)
Patientenanzahl (n)	21	25	35	78
RI rechts zentral ± SD (minimal – maximal)	0,74 ± 0,06 (0,59 – 0,85)	0,68 ± 0,06 (0,57 – 0,83)	0,63 ± 0,05 (0,53 – 0,72)	0,62 ± 0,05 (0,53 – 0,73)
RI rechts peripher ± SD (minimal – maximal)	0,73 ± 0,07 (0,57 – 0,85)	0,67 ± 0,06 (0,57 – 0,80)	0,62 ± 0,05 (0,51 – 0,73)	0,62 ± 0,04 (0,54 – 0,70)
RI links zentral ± SD (minimal – maximal)	0,75 ± 0,05 (0,64 – 0,88)	0,68 ± 0,06 (0,58 – 0,83)	0,62 ± 0,05 (0,52 – 0,72)	0,62 ± 0,05 (0,51 – 0,73)
RI links peripher ± SD (minimal – maximal)	0,73 ± 0,05 (0,59 – 0,82)	0,67 ± 0,06 (0,58 – 0,83)	0,63 ± 0,05 (0,52 – 0,73)	0,61 ± 0,05 (0,52 – 0,73)
RI Mittelwert	0,74	0,67	0,63	0,62
Patienten (n) mit RI > 0,70	17 (81 %)	7 (28 %)	1 (3 %)	2 (3 %)

Tabelle 4.4: Mittelwerte der renalen RI-Messung der Gruppen 1 bis 4

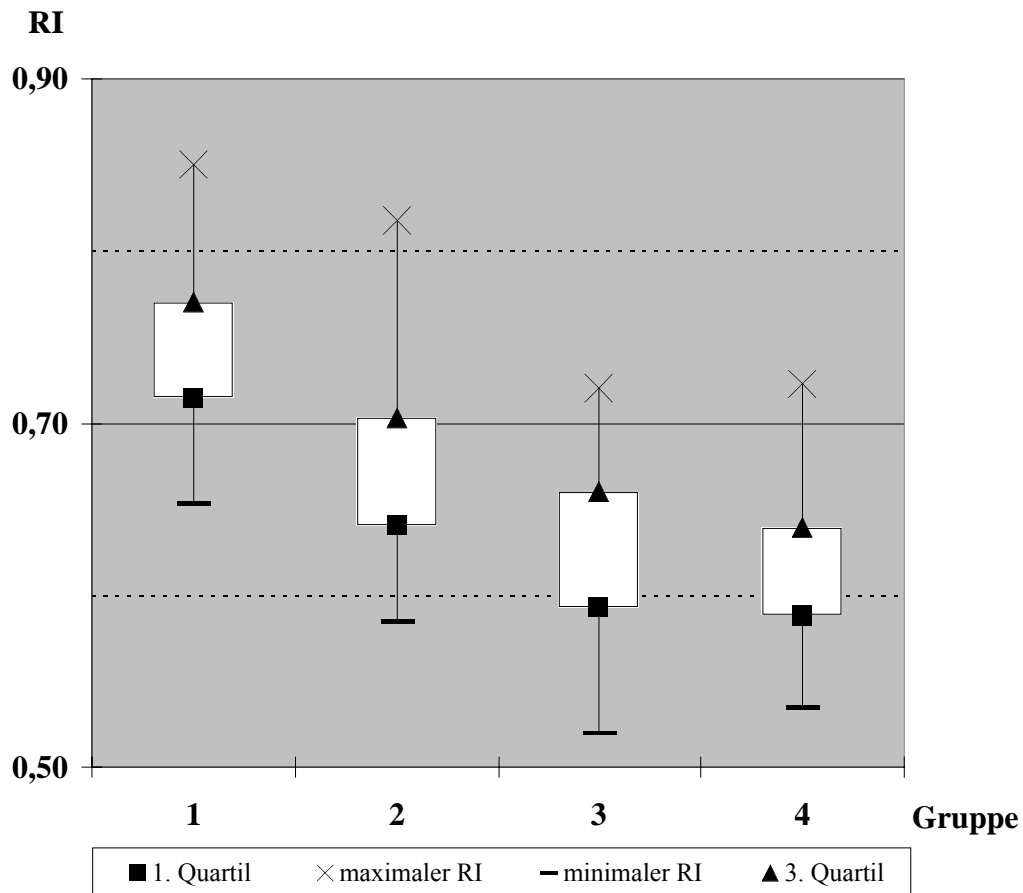


Diagramm 4.3: Verteilung der renalen RI-Werte der Gruppen 1 bis 4

Der Vergleich der RI-Werte von rechter zu linker Niere und von zentraler zu peripherer Messung ergab keine signifikanten Unterschiede. Für die weitere Auswertung und den Literaturvergleich wurden daraufhin die vier Mittelwerte pro Gruppe zu einem Wert gemittelt. Für die *Gruppe 1* ergab sich somit ein mittlerer RI von 0,74, für die *Gruppe 2* ein gemittelter RI von 0,67, für die *Gruppe 3* ein mittlerer RI von 0,63 und für die *Gruppe 4* ein gemittelter RI von 0,62 (siehe Tabelle 4.4, S. 37). Die Patienten aus den *Gruppen 1 und 2* wiesen zusammengefasst einen mittleren renalen RI von 0,70 auf.

Um den Einfluss des Patientenalters auf den renalen RI herausfiltern zu können, wurde das Lebensalter bei der statistischen Auswertung als Kovariate berücksichtigt.

Der Vergleich der RI-Werte der *Gruppe 3* mit der *Gruppe 4* zeigte an allen vier Messpunkten keinen signifikanten Unterschied. Der Vergleich der RI-Werte der *Gruppe 1* mit der *Gruppe 4* ergab hingegen ein signifikant höheres Ergebnis an allen vier Messpunkten mit jeweils einem p-Wert $< 0,01$. Ebenso ein signifikant höheres Ergebnis mit einem $p < 0,01$ erbrachte der Vergleich der RI-Werte der *Gruppe 2* mit der *Kontrollgruppe*. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der RI-Messungen an Leberzirrhosepatienten mit und ohne Aszites gegenübergestellt. Hierbei zeigten sich in *Gruppe 1* an allen vier Messpunkten signifikant höhere RI-Werte ($p < 0,01$) im Vergleich zu *Gruppe 2* (siehe Tabelle 4.5, S. 38 und Diagramm 4.4, S. 39).

	RI rechts zentral	RI rechts peripher	RI links zentral	RI links peripher	Signifikanz
<i>Gruppe 1 vs. 2</i>	p = 0,0004	p = 0,0063	p = 0,0001	p = 0,0005	p = < 0,01
<i>Gruppe 1 vs. 4</i>	p = 0,0001	p = 0,0001	p = 0,0001	p = 0,0001	p = < 0,01
<i>Gruppe 2 vs. 4</i>	p = 0,0001	p = 0,0001	p = 0,0001	p = 0,0001	p = < 0,01
<i>Gruppe 3 vs. 4</i>	p = 0,0887	p = 0,4817	p = 0,4682	p = 0,0857	n.s.

Tabelle 4.5: p-Werte der einzelnen Gruppenvergleiche

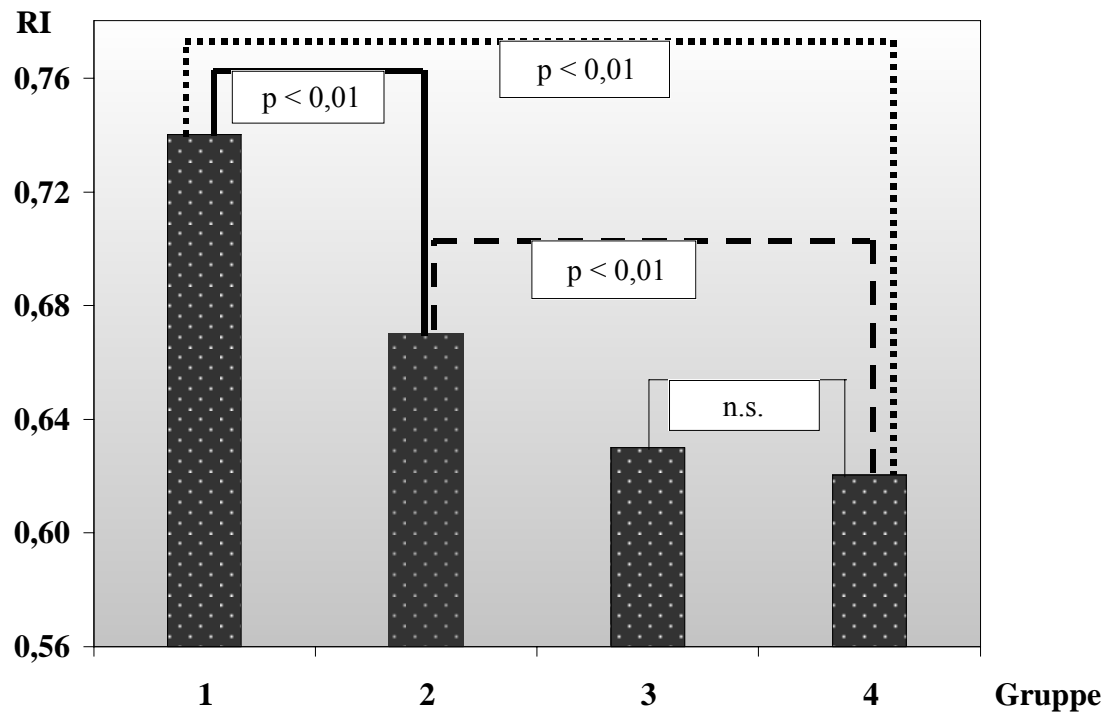


Diagramm 4.4: Renale RI-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Signifikanzniveau

4.3.2. Altersabhängigkeit des renalen RI und Normwerte in Gruppe 4

Die Patienten der *Kontrollgruppe* wurden dem Alter nach in Subgruppen (Zehnjahresschritte) unterteilt, um eine Altersabhängigkeit des renalen RI zu veranschaulichen. Die RI-Mittelwerte lagen in den jeweiligen Altersgruppen, beginnend bei den unter Vierzigjährigen, bei 0,60, 0,61, 0,63 und 0,63 (siehe Tabelle 4.6 und Diagramm 4.5, S. 40). Die Messwerte zeigten eine tendenzielle Zunahme des renalen RI mit dem Alter des Patienten. In der Varianzanalyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf den renalen RI-Wert ($p < 0,01$) an allen vier Messpunkten (siehe Tabelle 4.7, S. 41). Wurde das Patientenalter der *Kontrollgruppe* mit den gemessenen RI-Werten in Korrelation gebracht, so zeigte sich ein linearer Zusammenhang. Für Erwachsene im Altersbereich von 18 und 74 Jahren resultierte eine gemittelte Regressionsgerade mit der Gleichung: $y = 0,565 + 0,001 \cdot x$ (siehe Tabelle 4.7, S. 41). Daraus lässt sich bei gesunden Erwachsenen eine Zunahme des renalen RI von 0,001 pro Jahr ablesen. Wie stark der Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem dazugehörigen renalen RI-Wert ist, zeigt der Korrelationskoeffizient r . Dieser nahm je nach Messort Werte zwischen 0,26 und 0,37 an. Im Mittel lag der r -Wert bei 0,32 (siehe Tabelle 4.7, S. 41).

Altersgruppe (Jahre)	< 40	40 - 50	50 - 60	> 60
mittleres Alter (Jahre)	29,7	45,0	55,1	64,6
Patientenanzahl (n)	23	25	16	14
RI rechts zentral ± SD (minimal – maximal)	0,60 ± 0,04 (0,53 – 0,70)	0,61 ± 0,05 (0,53 – 0,69)	0,64 ± 0,04 (0,58 – 0,73)	0,64 ± 0,04 (0,56 – 0,70)
RI rechts peripher ± SD (minimal – maximal)	0,60 ± 0,04 (0,54 – 0,68)	0,61 ± 0,04 (0,55 – 0,67)	0,63 ± 0,05 (0,56 – 0,70)	0,64 ± 0,04 (0,59 – 0,70)
RI links zentral ± SD (minimal – maximal)	0,60 ± 0,04 (0,53 – 0,68)	0,61 ± 0,05 (0,51 – 0,70)	0,64 ± 0,05 (0,55 – 0,73)	0,63 ± 0,04 (0,59 – 0,70)
RI links peripher ± SD (minimal – maximal)	0,59 ± 0,04 (0,52 – 0,67)	0,60 ± 0,04 (0,53 – 0,68)	0,63 ± 0,05 (0,55 – 0,73)	0,62 ± 0,04 (0,55 – 0,71)
RI Mittelwert	0,60	0,61	0,63	0,63

Tabelle 4.6: Renale RI-Werte der Gruppe 4 nach dem Patientenalter unterteilt

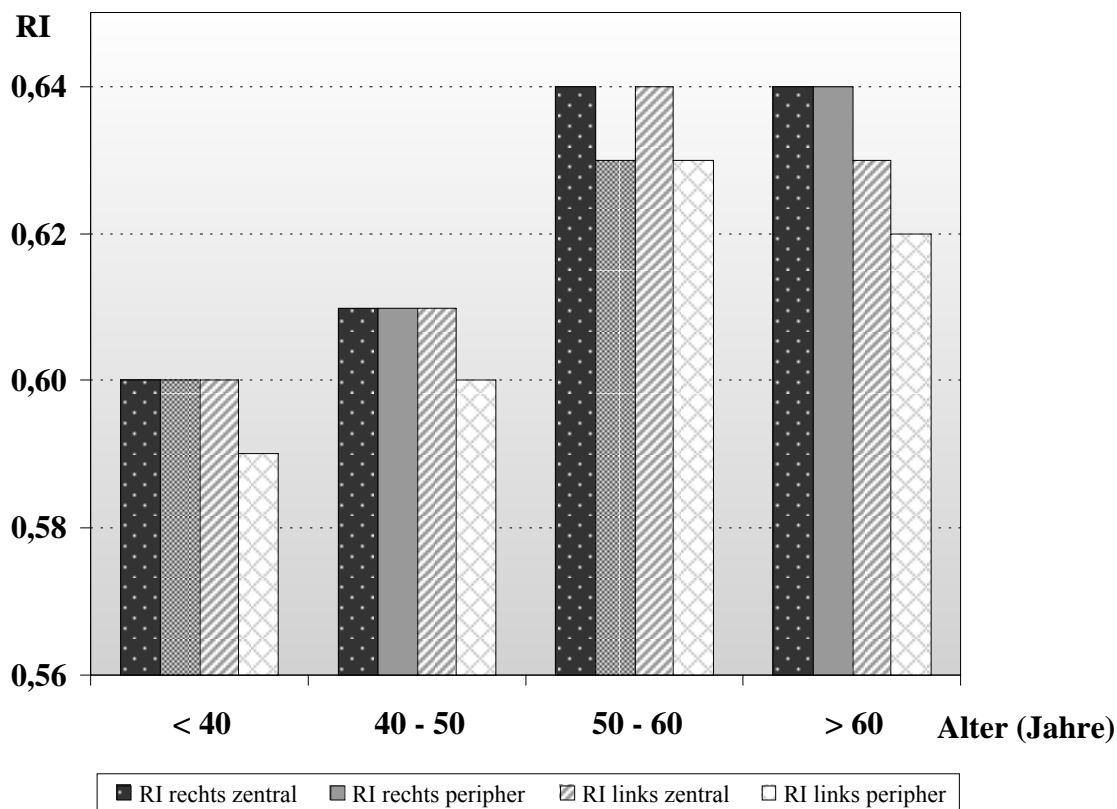


Diagramm 4.5: Renale RI-Werte der Gruppe 4 nach dem Patientenalter unterteilt

Messpunkt	Regressionsgleichung	Korrelationskoeffizient (r)	Varianzanalyse
rechts zentral	$y = 0,565 + 0,001 \cdot x$	$r = 0,35$	$p < 0,01$
rechts peripher	$y = 0,561 + 0,001 \cdot x$	$r = 0,37$	$p < 0,01$
links zentral	$y = 0,575 + 0,001 \cdot x$	$r = 0,26$	$p < 0,01$
links peripher	$y = 0,560 + 0,001 \cdot x$	$r = 0,29$	$p < 0,01$
Mittelung	$y = 0,565 + 0,001 \cdot x$	$r = 0,32$	

Tabelle 4.7: Regressionsanalyse zur Altersabhängigkeit des renalen RI in Gruppe 4

Anhand der ermittelten Regressionsgleichung lassen sich Beispiele für gerundete Normwerte bei gesunden Erwachsenen erstellen (siehe Tabelle 4.8, S. 41). Für 25-Jährige beispielsweise ergibt sich für den renalen RI ein Wert von 0,59, für 45-Jährige ein Wert von 0,61 und für 65-Jährige ein Wert von 0,63. Aufgrund der Streuung, die sich aus dem r-Wert ergibt (siehe Tabelle 4.7, S. 41), sind exakte Voraussagen für den RI-Wert nicht möglich. Die ermittelten Werte dienen der Orientierung, stellen aber keine absoluten Richtwerte dar.

Patientenalter (Jahre)	25	35	45	55	65
errechneter RI	0,59	0,60	0,61	0,62	0,63

Tabelle 4.8: Errechnete Normwerte des renalen RI für die Patienten der Gruppe 4

4.3.3. Altersabhängigkeit des renalen RI in Gruppe 3

Auch in *Gruppe 3* wurden die Patienten in Zehnjahresschritten dem Alter nach unterteilt. Dabei zeigte sich wie bei den Patienten der *Kontrollgruppe* eine Zunahme des renalen RI in Abhängigkeit des Patientenalters. Die RI-Mittelwerte lagen in den jeweiligen Altersgruppen, beginnend bei den unter 40-Jährigen, bei 0,61, 0,61, 0,63 und 0,68 (siehe Tabelle 4.9 und Diagramm 4.6, S. 42). Auf eine statistische Auswertung wurde verzichtet.

Altersgruppe (Jahre)	< 40	40 – 50	50 - 60	> 60
mittleres Alter (Jahre)	35,2	44,5	54,8	63,6
Patientenanzahl (n)	6	13	9	7
RI rechts zentral ± SD (minimal – maximal)	0,62 ± 0,05 (0,56 – 0,72)	0,62 ± 0,05 (0,53 – 0,69)	0,63 ± 0,04 (0,57 – 0,68)	0,68 ± 0,03 (0,62 – 0,71)
RI rechts peripher ± SD (minimal – maximal)	0,60 ± 0,06 (0,54 – 0,73)	0,60 ± 0,04 (0,51 – 0,67)	0,63 ± 0,04 (0,57 – 0,69)	0,67 ± 0,04 (0,59 – 0,70)
RI links zentral ± SD (minimal – maximal)	0,61 ± 0,06 (0,54 – 0,72)	0,60 ± 0,04 (0,52 – 0,68)	0,62 ± 0,02 (0,60 – 0,67)	0,69 ± 0,03 (0,63 – 0,71)
RI links peripher ± SD (minimal – maximal)	0,60 ± 0,06 (0,52 – 0,71)	0,60 ± 0,04 (0,52 – 0,67)	0,63 ± 0,04 (0,58 – 0,73)	0,68 ± 0,04 (0,60 – 0,72)
RI Mittelwert	0,61	0,61	0,63	0,68

Tabelle 4.9: Renale RI-Werte der Gruppe 3 nach dem Patientenalter unterteilt

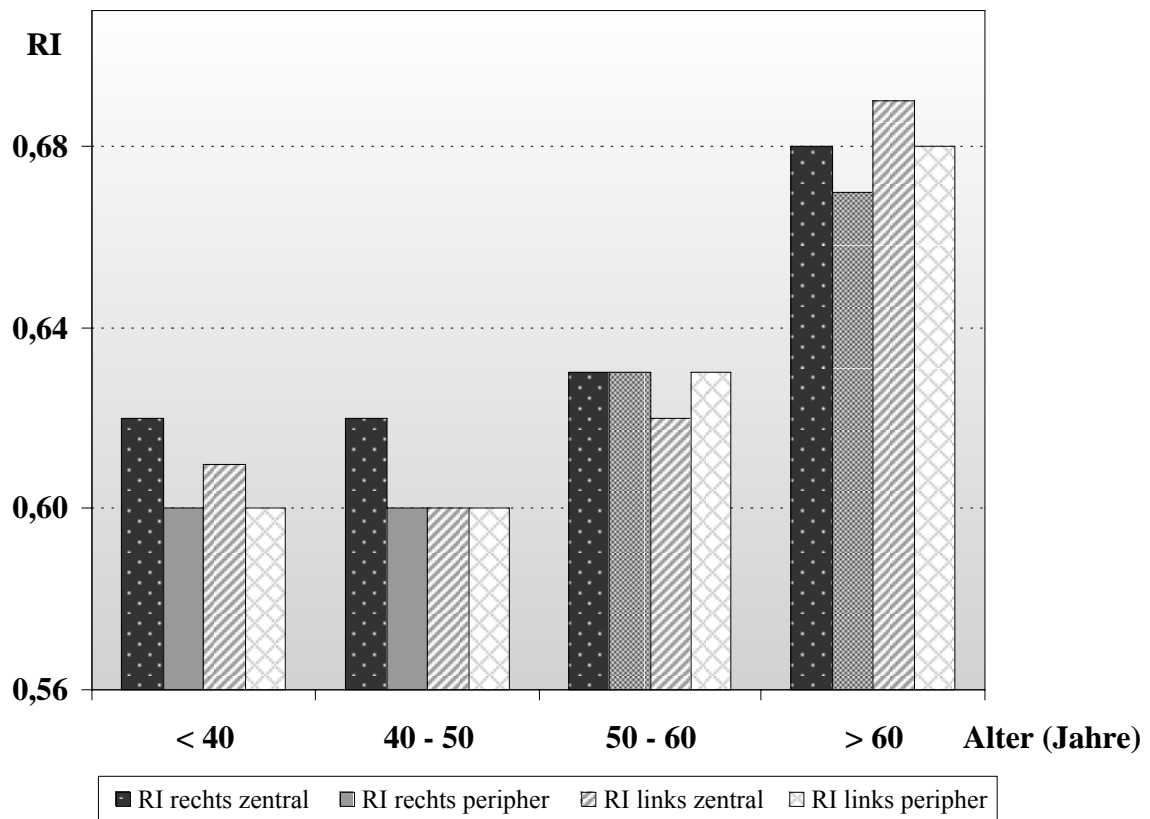


Diagramm 4.6: Renale RI-Werte der Gruppe 3 nach dem Patientenalter unterteilt

4.3.4. Geschlechtsabhängigkeit des renalen RI in Gruppe 4

Um geschlechtsspezifische Unterschiede zu eruieren, wurden bei der Auswertung die Patienten der *Kontrollgruppe* in eine Männer- und in eine Frauengruppe unterteilt. Dabei ergaben sich für Männer renale RI-Werte von $0,61 \pm 0,05$ SD, $0,61 \pm 0,04$ SD, $0,62 \pm 0,05$ SD und $0,60 \pm 0,05$ SD. Für Frauen zeigten sich renale RI-Werte von $0,63 \pm 0,04$ SD, $0,63 \pm 0,04$ SD, $0,62 \pm 0,04$ SD und $0,61 \pm 0,04$ SD (siehe Tabelle 4.10, S. 43). Wie unter 4.3.1. (S. 38) wurden die RI-Werte gemittelt. Bei den Männern folgte, bei einem etwas niedrigeren Altersmittelwert als bei den Frauen, ein mittlerer renaler RI von 0,61. Bei Frauen folgte ein mittlerer renaler RI von 0,62. Der Vergleich dieser Zahlen zeigt keinen signifikanten Unterschied.

Geschlecht	männlich	weiblich
Patientenanzahl (n)	46	32
mittleres Alter (Jahre)	44,4	48,7
RI rechts zentral \pm SD (minimal – maximal)	$0,61 \pm 0,05$ (0,53 – 0,73)	$0,63 \pm 0,04$ (0,56 – 0,70)
RI rechts peripher \pm SD (minimal – maximal)	$0,61 \pm 0,04$ (0,54 – 0,70)	$0,63 \pm 0,04$ (0,56 – 0,69)
RI links zentral \pm SD (minimal – maximal)	$0,62 \pm 0,05$ (0,51 – 0,73)	$0,62 \pm 0,04$ (0,53 – 0,71)
RI links peripher \pm SD (minimal – maximal)	$0,60 \pm 0,05$ (0,53 – 0,73)	$0,61 \pm 0,04$ (0,52 – 0,68)
RI Mittelwert	0,61	0,62
Signifikanz	_____ nicht signifikant _____	

Tabelle 4.10: Renale RI-Werte der Gruppe 4 nach dem Geschlecht unterteilt

4.3.5. RI bei Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit der Nierenfunktion

Für die Patienten mit Leberzirrhose und Serumkreatininwerten im Normbereich (*ZnK-Gruppe*) ergaben sich renale RI-Werte von $0,70 \pm 0,06$ SD, $0,68 \pm 0,06$ SD, $0,70 \pm 0,06$ SD und $0,69 \pm 0,06$ SD, für Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem Serumkreatinin (*ZeK-Gruppe*) renale RI-Werte von $0,78 \pm 0,06$ SD, $0,78 \pm 0,05$ SD, $0,77 \pm 0,08$ SD und $0,74 \pm 0,07$ SD. Auch hier wurden die vier RI-Werte gemittelt (siehe 4.3.1., S. 38). Dabei zeigte sich in der *ZnK-Gruppe* ein mittlerer renaler RI von

0,69, in der *ZeK-Gruppe* lag der mittlere renale RI bei 0,77. Bei allen 46 Patienten mit Leberzirrhose (*ZnK-Gruppe* + *ZeK-Gruppe*) resultierte für den renalen RI ein Mittelwert von 0,70 (siehe Tabelle 4.11 und Diagramm 4.7, S. 44).

	<i>ZnK</i> + <i>ZeK</i> (Leberzirrhose gesamt)	<i>ZnK-Gruppe</i>	Signifikanz <i>ZnK</i> vs. <i>ZeK</i>	<i>ZeK-Gruppe</i>
Patientenanzahl (n)	46	40 von 46		6 von 46
RI rechts zentral ± SD (minimal – maximal)	0,71 ± 0,07 (0,57 – 0,85)	0,70 ± 0,06 (0,57 – 0,83)	– p = 0,009 – p < 0,01	0,78 ± 0,06 (0,65 – 0,85)
RI rechts peripher ± SD (minimal – maximal)	0,70 ± 0,07 (0,57 – 0,85)	0,68 ± 0,06 (0,57 – 0,82)	– p = 0,003 – p < 0,01	0,78 ± 0,05 (0,69 – 0,85)
RI links zentral ± SD (minimal – maximal)	0,71 ± 0,07 (0,58 – 0,88)	0,70 ± 0,06 (0,58 – 0,83)	– p = 0,04 – p < 0,05	0,77 ± 0,08 (0,62 – 0,88)
RI links peripher ± SD (minimal – maximal)	0,70 ± 0,06 (0,58 – 0,83)	0,69 ± 0,06 (0,58 – 0,83)	– p = 0,08 – n.s.	0,74 ± 0,07 (0,60 – 0,82)
RI Mittelwert	0,70	0,69		0,77
Patienten (n) mit RI > 0,70	24/46 (52 %)	19/40 (48 %)		5/6 (83 %)

Tabelle 4.11: Renale RI-Werte (mit p-Werten) bei Leberzirrhose in Abhängigkeit des Kreatinins i.S.

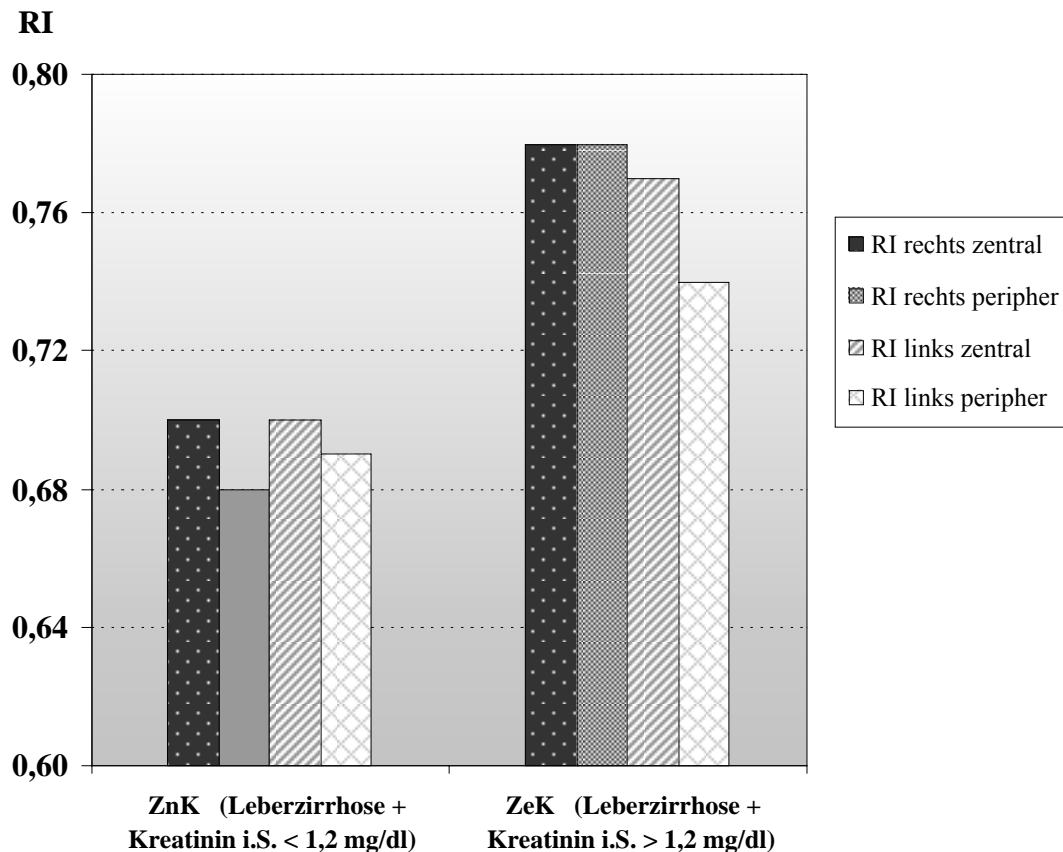


Diagramm 4.7: RI-Messung bei Patienten mit Leberzirrhose in Abhängigkeit des Kreatinins i.S.

Der Vergleich der renalen RI-Werte der *ZnK-Gruppe* mit der *ZeK-Gruppe* erbrachte an drei Messstellen ein signifikantes Ergebnis. An einer Messstelle zeigte sich ein Ergebnis am Rande der Signifikanz (siehe Tabelle 4.11, S. 44 und Diagramm 4.8, S. 45). Die Gegenüberstellung der RI-Werte der Messorte rechts zentral sowie rechts peripher erbrachte jeweils einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert < 0,01. Beim Messort links zentral zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert < 0,05. Beim Messort links peripher zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,08.

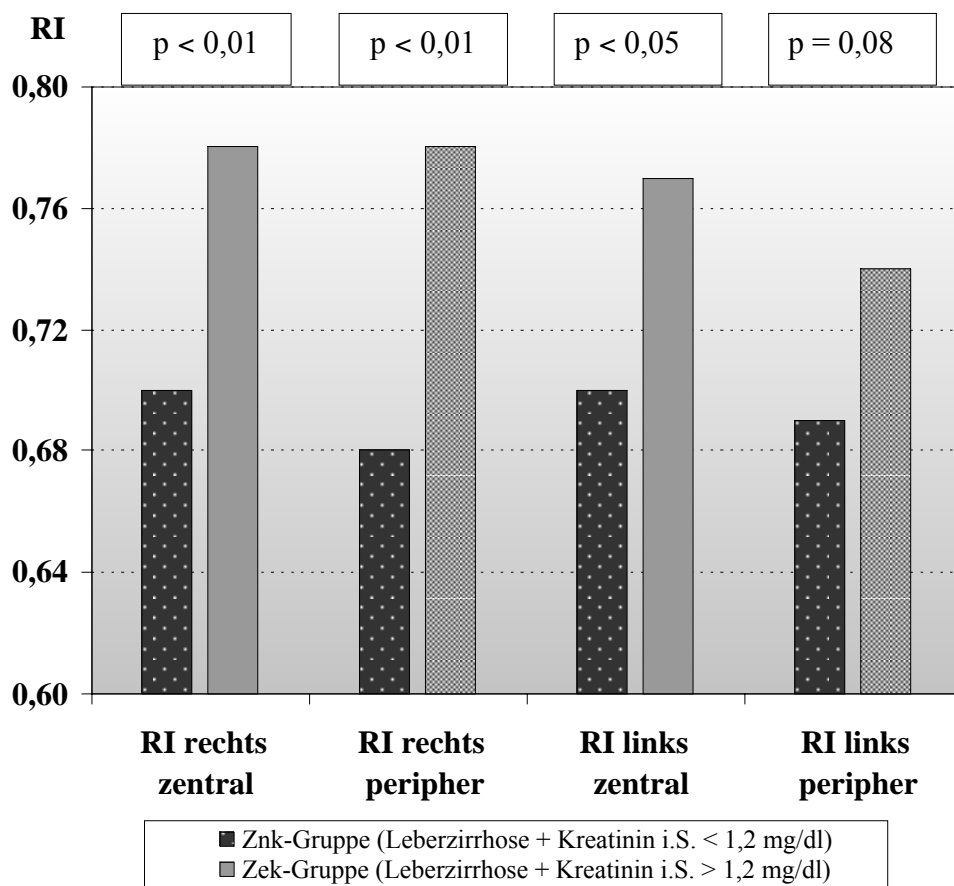


Diagramm 4.8: p-Werte aus dem Vergleich von ZnK-Gruppe mit ZeK-Gruppe

Für eine weitere statistische Untersuchung wurde die Unterteilung nach dem Vorhandensein von Aszites beibehalten, darüber hinaus wurden die Patienten der *Gruppen 1 und 2* nach der Höhe des Serumkreatinins unterteilt (Grenzwert 1,2 mg/dl). Getrennt voneinander betrachtet, zeigten die vier Patienten mit Aszites und erhöhtem Serumkreatinin sowie die beiden Patienten ohne Aszites und erhöhtem Serumkreatinin

nochmals höhere RI-Werte als Patienten in der jeweiligen Gruppe mit normalem Serumkreatinin (*Gruppe 1*: RI = 0,80 vs. 0,73; *Gruppe 2*: RI = 0,71 vs. 0,67). Eine Signifikanzprüfung wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl von Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin nicht durchgeführt.

Statistisch untersucht wurden hingegen die renalen RI-Werte der Patienten mit Leberzirrhose, Aszites und normalem Serumkreatinin (ohne Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin) sowie die RI-Werte der Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites und normalem Serumkreatinin (ohne Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin) im Vergleich zur *Kontrollgruppe*. Die RI-Mittelwerte dieser Subgruppen waren nur geringgradig niedriger als die Mittelwerte der *Gruppe 1* bzw. *2* (*Gruppe 1*: RI = 0,74 vs. 0,73; *Gruppe 2*: RI = 0,67 vs. 0,67) (siehe Tabelle 4.12, S. 46). Beide Subgruppen zeigten signifikant höhere RI-Werte im Vergleich zur *Kontrollgruppe*.

		Gruppe 1 (Leberzirrhose mit Aszites)		Gruppe 4 (Kontrollgruppe)		Gruppe 2 (Leberzirrhose ohne Aszites)	
Gesamt	RI (n)	0,74 (21)	$-p < 0,01-$	0,62 (78)	$-p < 0,01-$	0,67 (25)	
→	Kreatinin i.S. $\leq 1,2$ mg/dl	RI (n)	0,73 (17 von 21)	$-p < 0,01-$	0,62 (78 von 78)	$-p < 0,01-$	0,67 (23 von 25)
	Kreatinin i.S. $> 1,2$ mg/dl	RI (n)	0,80 (4 von 21)		- (0 von 78)		0,71 (2 von 25)

Tabelle 4.12: Vergleich der Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit von Aszites und Kreatinin i.S.

5. Diskussion

5.1. Beurteilung klinischer und laborchemischer Parameter

Bezüglich des Patientenalters wiesen die Mittelwerte der vier verschiedenen Gruppen klare Unterschiede auf. Die Altersmittelwerte der Patienten aus den *Gruppen 1 und 2* waren nahezu identisch und lagen ungefähr zehn Jahre über den Altersmittelwerten der *Gruppen 3 und 4*, die ebenso gut miteinander vergleichbar waren. Um den erwiesenen Einfluss des Alters auf die renale RI-Messung zwischen diesen Gruppen zu egalisieren, wurde das Patientenalter bei der statistischen Auswertung als Kovariate eingerechnet.

In allen vier Gruppen bildete der Anteil an männlichen Patienten die Mehrheit, jedoch variierten die Zahlen zwischen 59 % und 80 %. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Höhe der renalen RI-Werte konnten bei den Patienten der *Kontrollgruppe* nicht festgestellt werden. Dass das Geschlecht des Patienten bei der renalen RI-Bestimmung keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis hat, konnte auch in einer Untersuchung von Mastorakou et al. (38) gezeigt werden.

Bei den Blutdruckwerten zeigten die Patienten der *Gruppe 1* mit 106 / 69 mmHg sowohl systolisch als auch diastolisch im Vergleich zu den Patienten der anderen Gruppen die niedrigsten Mittelwerte. Dieses Ergebnis lässt sich mit den pathophysiologischen Veränderungen (siehe 1.2.2., S. 12f.) erklären, die bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose zu einem hyperdynamen Zirkulationssyndrom mit arterieller Hypotonie führen.

Passend zu der Unterteilung in Leberzirrhosepatienten mit und ohne Aszites zeigten sich in *Gruppe 1* ausschließlich Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-B bzw. Child-C, in *Gruppe 2* hingegen nur Patienten im Stadium Child-A bzw. Child-B. Der Ausprägungsgrad der Ösophagusvarizen war hinsichtlich Anzahl und Schweregrad erwartungsgemäß in *Gruppe 1* am höchsten. Einschränkend ist jedoch zu beachten, dass nicht bei allen Patienten mit Leberzirrhose eine ÖGD durchgeführt wurde.

Der Wert der Cholinesteraseaktivität lag bei den Patienten der *Gruppe 1* mit 3,0 U/l deutlich unter dem Normwert und um die Hälfte niedriger als bei den Patienten der *Gruppe 2*. Dieses Ergebnis spricht ebenso wie der stärkere Ausprägungsgrad von Ösophagusvarizen für ein schon weiter fortgeschrittenes Stadium der Leberzirrhose bei den Patienten der *Gruppe 1*.

Eine Verdünnungshyponatriämie mit Werten unter 135 mmol/l zeigte sich in der vorliegenden Arbeit bei 38 % der Patienten aus *Gruppe 1*. Nach Untersuchungen von Papadakis et al. (41) nimmt der Grad und die Häufigkeit einer Verdünnungshyponatriämie bei Patienten mit Leberzirrhose mit dem Schweregrad der Lebererkrankung zu und zeigt eine inverse Korrelation mit der Überlebensrate. Bei Leberzirrhosepatienten mit Aszites konnte er für die Hyponatriämie eine Prävalenz von bis zu 48 % nachweisen (41).

Die Ätiologie der Leberzirrhose war in der vorliegenden Arbeit bei beiden Gruppen nahezu gleich verteilt, mit einer alkoholtoxischen Genese als häufigste Ursache. Die zweithäufigste Ursache waren chronische Virushepatitiden. Diese Verteilung entspricht derjenigen, wie sie in größeren Kollektiven in Europa bzw. Nordamerika angetroffen wird (18).

5.2. Beurteilung der sonographischen Parameter

Leber

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Leber in der Anfangsphase vergrößert oder normal groß sein, im fortgeschrittenen Stadium ist sie verkleinert. In der vorliegenden Arbeit lag bei 43 % der Patienten mit Leberzirrhose eine Hepatomegalie vor. Anders verteilte sich dagegen die Häufigkeit einer vergrößerten Leber bei den Patienten mit einer Fettleber (*Gruppe 3*). Diese Gruppe hatte erwartungsgemäß den größten Anteil (69 %) an Patienten mit einer Hepatomegalie. Eine Vergrößerung der Leber gehört zwar nicht zwingend zu den Diagnosekriterien der Fettleber, findet sich jedoch klassischerweise bei einem Großteil der Patienten (54).

Bei den Patienten der *Gruppe 1* ergab die dopplersonographische Bestimmung des Pfortaderflusses deutliche Hinweise auf fortgeschrittene zirrhotische Umbauprozesse der Leber und stützte die Beurteilung des übrigen sonographischen Befundes. Der Pfortaderfluss war bei 72 % der Patienten aus Gruppe 1 erniedrigt, bei insgesamt einem Mittelwert von $14,1 \text{ cm/s} \pm 3,5 \text{ SD}$. Vergleichbare Ergebnisse erbrachte eine Untersuchung von T. Körner (32), der bei 24 Patienten mit Leberzirrhose ohne gastroösophageale Varizenblutung eine mittlere Strömungsgeschwindigkeit in der Pfortader von $13,3 \text{ cm/s} \pm 5,1 \text{ SD}$ ermittelte. Im Vergleich dazu waren diese pathologischen Veränderungen bei den Patienten der *Gruppe 2* der vorliegenden Arbeit deutlich seltener ausgeprägt. Bei 40 % der Patienten war der Pfortaderfluss reduziert, bei insgesamt einem Mittelwert von $16,5 \text{ cm/s}$.

Milz

Eine Splenomegalie zeigte sich in *Gruppe 1* in 80 % der Fälle. Neben dem Vorhandensein von Aszites wurde die Splenomegalie als Zeichen einer portalen Hypertension gewertet. Bei etwas über der Hälfte der Patienten aus *Gruppe 2* wurde ebenso der Befund einer Splenomegalie gestellt. Bei 14 % der Patienten aus *Gruppe 3* wurde die Milz vergrößert ausgemessen. Um diese Ergebnisse richtig einordnen zu können, wurden die absoluten Werte der Milzlänge miteinander verglichen. Bei den fünf Patienten mit Splenomegalie aus *Gruppe 3* war die Milz nur geringgradig vergrößert; dies ist eher mit der Körperkonstitution, als durch eine portale Hypertension zu erklären. Auf dieselbe Weise wurde die diskrete Milzvergrößerung bei den beiden Patienten aus der *Kontrollgruppe* (3 %) interpretiert. Bei der Mittelwertbildung der Milzlänge zeigten die Ergebnisse der *Gruppen 3 und 4* nahezu identische Werte und lagen erwartungsgemäß im Normbereich.

Nieren

Die sonographische Ausmessung der Nierengröße erbrachte in allen vier Gruppen nahezu identische Ergebnisse mit Mittelwerten von 10,9 bis 11,3 cm. Sonographisch unauffällige Nieren galten als Einschlusskriterium für die Studie. Dieses Einschlusskriterium wurde gewählt, um eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von organischen Nierenveränderungen zu verhindern. Bei 9 von insgesamt 159 Patienten wurden die Nieren zwischen 9 und 10 cm als grenzwertig klein ausgemessen. Diese Werte wurden jedoch unter Beachtung der Körpergröße dieser Patienten und der normalen Nierenkonfiguration als normal bewertet. Das Nierenparenchym zeigte sich bei allen Patienten unauffällig.

Vergleichbare Werte zur Nierengröße erzielten Knapp et al. (31) bei einer Untersuchung an 60 gesunden Personen. Dabei wurde bei dem Kontrollkollektiv im Durchschnitt eine Nierengröße von 10,4 cm gemessen.

5.3. Beurteilung der renalen RI-Werte

5.3.1. Aussagekraft der renalen RI-Werte

5.3.1.1. Interobserver-Variabilität

In einer Studie von Sacerdoti et al. (53) zeigte sich bei renalen RI-Messungen durch ungeübte Untersucher eine signifikante Interobserver-Variabilität. Diese ließ sich jedoch nach einer Anlernphase auf ein Niveau mit nicht signifikanten Unterschieden reduzieren. Bei geübten Untersuchern konnte eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse nachgewiesen werden (53). Mit diesem Wissen wurden die RI-Werte für die vorliegende Arbeit erst nach einer gewissen Anlernphase dokumentiert und im Verlauf stichprobenartig durch Kontrollmessungen anderer Untersucher überprüft. Die ermittelten RI-Werte der verschiedenen Untersucher zeigten dabei nahezu identische Ergebnisse.

5.3.1.2. Bewertung der Messorte

Der Vergleich der RI-Werte von rechter zu linker Niere zeigte erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede. Auch die Unterschiede von zentraler zu peripherer RI-Messung waren nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch die Tendenz eines geringen Abfalls der renalen RI-Werte von zentral nach peripher. Ein ähnliches Ergebnis konnte in einer Studie von Knapp et al. (31) an 60 gesunden Erwachsenen mit einem durchschnittlichen Alter von 26,4 Jahren gezeigt werden. Darin wies der renale RI ebenfalls einen Abfall vom Nierenhilus zum Cortex hin auf. In den Segmentarterien ergab sich dabei ein mittlerer RI von 0,58, in den Aa. interlobares bzw. Aa. arcuatae ein mittlerer RI von 0,57 und in den Aa. interlobulares ein mittlerer RI von 0,55. Der geringe Abfall der Flussgeschwindigkeit und des RI wurde von den Autoren durch die Abnahme des Gefäßdurchmessers vom Zentrum zur Peripherie hin erklärt (31).

Bei unkooperativen und unruhigen Patienten war der dopplersonographische Untersuchungsvorgang teilweise schwer durchführbar. Ebenso war die RI-Messung bei besonders adipösen Patienten und bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und massivem Aszites erschwert. Aus diesen Gründen konnten bei einigen Patienten der vorliegenden Arbeit die RI-Werte nicht an allen vier Messorten (rechts zentral, rechts peripher, links zentral und links peripher) ermittelt werden. In *Gruppe 1* betraf dies neun Patienten (30 %), in *Gruppe 2* sechs Patienten (19 %), in *Gruppe 3* vier Patienten (10 %) und in *Gruppe 4* zwei Patienten (3 %). Dies führte dazu, dass diese Patienten nicht mit in die Studie aufgenommen werden konnten, da eine Vollständig-

keit aller vier RI-Werte Teil der Einschlusskriterien war. Die Fallzahl der jeweiligen Gruppe wurde dadurch zwar reduziert, die strengen Einschlusskriterien verstärken jedoch die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse.

Um die Methode der RI-Messung durch die strengen Einschlusskriterien nicht einzuschränken, könnten diese bei weiteren Messungen gelockert werden. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei der Unterscheidung zwischen zentraler und peripherer Messung sowie beim Rechts-Links-Vergleich keine signifikanten Unterschiede. Somit könnte in Zukunft auf diese Unterscheidung verzichtet werden. Unabhängig davon sollte jedoch der RI-Wert weiterhin als Mittelwert aus mehreren Einzelmessungen resultieren. Wie in der Literatur beschrieben (siehe Tabelle 5.1, S. 53) sollte sich darüber hinaus jedes Einzelmessergebnis aus der Darstellung von mindestens drei aufeinanderfolgenden repräsentativen arteriellen Signalen ergeben.

In der Literatur zur renalen RI-Messung wird häufig nur ein einziger RI-Wert, gemittelt aus mindestens drei Einzelmessungen, angegeben. In der vorliegenden Arbeit wurden die vier RI-Werte (rechts zentral, rechts peripher, links zentral und links peripher) für die statistische Auswertung zunächst einzeln herangezogen. Anschließend wurden sie zu einem einzigen RI-Wert gemittelt, um einen geeigneten Literaturvergleich durchführen zu können.

5.3.1.3. Weitere Beurteilungsmöglichkeiten der Pulskurve

Neben dem RI bietet der Pulsatilitäts Index (PI) (siehe 1.3.2., S. 18) die Möglichkeit, Flussgeschwindigkeiten einer dopplersonographisch ermittelten Pulskurve zu beschreiben. In der Literatur zu renalen Widerstandsmessungen geben zwar einzelne Untersuchungsgruppen den PI an, eine Bestimmung des RI wird jedoch bei keiner dieser Arbeiten ausgelassen. In der vorliegenden Arbeit wurde bewusst auf die Berechnung des PI verzichtet, da unter anderem von Colli et al. (11) gezeigt werden konnte, dass eine zusätzliche Berechnung des PI keine Vorteile gegenüber dem RI erbringt.

5.3.2. Renaler RI bei Gesunden

5.3.2.1. Altersabhängigkeit des renalen RI und Normwerte

Die renale RI-Messung gehört im klinischen Alltag nicht zur Routineuntersuchung. Klar definierte Normwerte bei Gesunden gibt es bisher nicht. Aus bestehenden Studien sind zwar Richtwerte aus Kontrollkollektiven zu entnehmen, allerdings mit zum Teil relativ niedrigen Fallzahlen. Die renalen RI-Werte der *Kontrollgruppe* der

vorliegenden Arbeit wurden an einem Kollektiv von 78 Patienten in einem Alter zwischen 18 und 74 Jahren erfasst. In einer Varianzanalyse mit anschließender Regressionsanalyse zeigte sich für den renalen RI-Wert und das Patientenalter eine positive Korrelation mit linearem Zusammenhang. Es resultierte eine Zunahme des renalen RI von 0,001 pro Lebensjahr. Die mittels einer Regressionsgleichung errechneten Normwerte der zugrundeliegenden *Kontrollgruppe* lagen beispielsweise für 25-, 45- und 65-Jährige bei 0,59, 0,61 und 0,63 (siehe Tabelle 4.8, S. 41). Die Ausdehnung der Regressionsgeraden über die zugrundeliegenden minimalen und maximalen Alterswerte hinaus ist definitionsgemäß unzulässig. Dies wird verdeutlicht, wenn man die Veränderung des renalen RI im Kindesalter mit denen im Erwachsenenalter vergleicht (siehe 1.3.4., S. 20).

In einer Studie von Keogan et al. (29) mit 58 Probanden konnte ebenso eine Altersabhängigkeit des renalen RI festgestellt werden. Bei Erwachsenen wurde eine Zunahme des renalen RI von 0,002 pro Lebensjahr ermittelt. Für die oben genannten Altersbeispiele ergaben sich renale RI-Werte von 0,56, 0,61 und 0,66 (29). Sowohl die Untersuchungen von Keogan et al. (29) als auch die der vorliegenden Arbeit wurden an Personen ohne Leber- und Nierenerkrankungen durchgeführt und besitzen aufgrund der relativ hohen Fallzahlen eine hohe Aussagekraft. Beide Studien zeigen im Vergleich untereinander eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse.

Der mittlere renale RI der *Kontrollgruppe* lag bei $0,62 \pm 0,05$ SD, das mittlere Alter betrug $46,2$ Jahre $\pm 13,1$ SD. Nach Untersuchungen von Platt et al. (44) wird bei gesunden Erwachsenen ein renaler RI von 0,70 als oberer Grenzwert betrachtet. In der vorliegenden Arbeit zeigten in den *Gruppen 3 und 4* zusammengefasst 3 von 113 Patienten (59 bis 63 Jahre) RI-Werte zwischen 0,70 und 0,72 und lagen damit geringgradig über dem Grenzwert.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass der mittlere renale RI von gesunden Erwachsenen bei einem Wert zwischen 0,58 und 0,63 liegt (siehe Tabelle 5.1, S. 53). Bei diesen Arbeiten wurde jedoch nicht die Altersabhängigkeit des RI untersucht. Es wurde eher darauf geachtet, dass die Altersmittelwerte der zu vergleichenden Gruppen sich ähnlich waren. Um einen möglichst genauen Literaturvergleich mit diesen Studien herstellen zu können, werden hier jeweils die Altersmittelwerte zusätzlich angegeben.

Eine Untersuchung von Soldo et al. (57) zur diabetischen Nephropathie zeigte in der Kontrollgruppe ($n = 85$, Altersmittelwert $45,7$ Jahre) einen mittleren renalen RI von $0,60 \pm 0,04$ SD.

Ebenso erbrachten Studien von Keogan et al. (29) und Kuzmic et al. (35) mit jeweils 58 gesunden Erwachsenen bei einem Altersmittelwert von 42,1 Jahren bzw. 47,6 Jahren \pm 16,7 SD einen mittleren RI von 0,60.

In einer Arbeit von Kim et al. (30) wurde bei 28 gesunden Erwachsenen ein mittlerer renaler RI von $0,63 \pm 0,04$ SD ermittelt, Altersmittelwerte wurden hier nicht mit angegeben.

Von Celebi et al. (10) und Bardi et al. (7) wurde jeweils bei 23 Kontrollpatienten ein mittlerer RI von $0,63 \pm 0,05$ (Altersmittelwert 45 Jahre \pm 14 SD) bzw. ein mittlerer RI von $0,58 \pm 0,05$ (Altersmittelwert 61 Jahre \pm 6 SD) gemessen.

Weiteren Vergleichswerten anderer Untersucherguppen liegen Patientenkollektive unter zwanzig zugrunde und sind wegen einer niedrigen Fallzahl weniger aussagekräftig.

	Patientenanzahl	RI-Wert	mittleres Alter (Jahre)
eigene Daten	78	$0,62 \pm 0,05$ SD	46 ± 13 SD
Soldo et al. (57)	85	$0,60 \pm 0,04$ SD	46
Keogan et al. (29)	58	0,60	42
Kuzmic et al. (35)	58	0,60	48 ± 17 SD
Kim et al. (30)	28	$0,63 \pm 0,04$ SD	keine Angabe
Celebi et al. (10)	23	$0,63 \pm 0,05$ SD	45 ± 14 SD
Bardi et al. (7)	23	$0,58 \pm 0,05$ SD	61 ± 6 SD

Tabelle 5.1: Renale RI-Werte der Kontrollgruppe im Literaturvergleich

5.3.2.2. Geschlechtsabhängigkeit des renalen RI

In der *Kontrollgruppe* ergab sich für Männer (n = 46) ein mittlerer renaler RI von 0,61, für Frauen (n = 32) ein Wert von 0,62. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede des renalen RI waren statistisch nicht signifikant. Zu beachten war dabei auch das mittlere Alter dieser Untergruppen. In der männlichen Gruppe betrug dieses im Durchschnitt 44 Jahre \pm 13 SD und in der weiblichen Gruppe 49 Jahre \pm 13 SD. Unter Berücksichtigung der Altersmittelwerte zeigten sich somit nahezu identische RI-Werte. Diese Ergebnisse bestätigen eine Studie von Mastorakou et al. (38), die bei 23 Männern und 27 Frauen ebenso keine Signifikanz des renalen RI bei gesunden Erwachsenen hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede nachwies.

5.3.3. Renaler RI bei Patienten mit einer Fettleber

Die Gegenüberstellung der renalen RI-Werte aus *Gruppe 3* (RI = 0,63) mit den RI-Werten aus der *Kontrollgruppe* (RI = 0,62) zeigte zwar leicht höhere Werte, aber keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis ist schlüssig, handelte es sich ja bei den Patienten mit einer Fettleber (*Gruppe 3*), wie bei den Patienten aus der *Kontrollgruppe* (*Gruppe 4*), um Personen mit einem unauffälligen Nierenbefund. Bei den Patienten mit einer Fettleber bleibt eine Vasodilatation im Splanchnikusgebiet mit einer Stimulation vasokonstriktorischer Systeme und Erhöhung der renalen Gefäßwiderstände, wie es bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose vorkommt, aus.

In der Literatur wurden keine Hinweise auf Studien gefunden, in denen renale RI-Messungen an Patienten mit einer Fettleber durchgeführt wurden. Vergleichswerte bestehen somit nicht.

Die Fallzahl der *Gruppe 3* war mit 35 Patienten zwar deutlich niedriger als die Anzahl der Patienten in der *Kontrollgruppe*, dennoch wurden auch hier die Patienten in Zehnjahresschritten dem Alter nach unterteilt. Dabei zeigte sich, vergleichbar mit dem Ergebnis der *Kontrollgruppe*, ein Anstieg des renalen RI-Wertes mit zunehmendem Alter des Patienten. Die absoluten RI-Werte der ersten drei Altersgruppen waren nahezu identisch im Vergleich zu den Kontrollpatienten der entsprechenden Altersgruppe. In der Gruppe der über 60-Jährigen aus *Gruppe 3* lag der mittlere renale RI mit einem Wert von 0,68 deutlich höher als der RI-Wert (0,63) der entsprechenden Altersgruppe im Kontrollkollektiv. Der Grund dieser Abweichung im Vergleich zur *Kontrollgruppe* liegt am ehesten in der niedrigen Fallzahl der Patienten ($n = 7$) dieser Altersgruppe. Um dies zu überprüfen sind Untersuchungen an einem größeren Kollektiv notwendig. Ein Literaturvergleich muss aufgrund fehlender Studien zu renalen RI-Messungen an Patienten mit einer Fettleber ausbleiben.

5.3.4. Renaler RI bei Patienten mit Leberzirrhose

Alle 46 Patienten mit Leberzirrhose der vorliegenden Arbeit wiesen zusammen einen mittleren renalen RI von 0,70 auf. Patienten mit Leberzirrhose und Aszites (RI = 0,74) sowie Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites (RI = 0,67) zeigten jeweils signifikant höhere RI-Werte ($p < 0,01$) als die Patienten der *Kontrollgruppe* (RI = 0,62). Die RI-Werte der beiden Leberzirrhosegruppen (*Gruppe 1* vs. *Gruppe 2*) unterschieden sich ebenso signifikant voneinander ($p < 0,01$).

In Studien anderer Untersucherguppen wurden bereits renale RI-Messungen bei Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt. Die Patienten wurden dabei ebenso nach dem Vorhandensein von Aszites unterteilt (siehe Tabelle 5.2, S. 57).

Sacerdoti et al. (52) ermittelten bei 35 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites einen renalen RI von $0,70 \pm 0,05$ SD. Im Vergleich dazu wurde bei 19 Leberzirrhosepatienten ohne Aszites ein mittlerer renaler RI von $0,62 \pm 0,04$ SD gemessen. Die Kontrollgruppe mit 17 Patienten und einem vergleichbaren mittleren Patientenalter zu den vorhergehenden Gruppen wies einen mittleren renalen RI von $0,53 \pm 0,03$ SD auf. Bei normalen Retentionsparametern zeigten die Gruppen untereinander statistisch signifikante Unterschiede. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass es schon in einem frühen Stadium der Leberzirrhose, auch bei noch normalen Retentionsparametern, zu einer Vasokonstriktion der Nierengefäße kommt. In derselben Studie konnte eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem renalen RI und der Kreatinin-Clearance festgestellt werden (52). Die Einschlusskriterien waren bei diesem Studienprotokoll weniger streng als in der vorliegenden Arbeit. So gibt es keine Aussagen über die Nierengröße oder über Begleiterkrankungen. Die Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose lag mit insgesamt 54 Patienten etwas höher als in der vorliegenden Arbeit ($n = 46$). In der Kontrollgruppe sind mit 17 Patienten im Vergleich zu 78 Patienten der vorliegenden Arbeit jedoch deutlich weniger Personen erfasst worden. Hervorzuheben ist, dass bei allen Patienten die Kreatinin-Clearance gemessen wurde und somit ein aussagekräftigerer Parameter für die Nierenfunktion im Vergleich zum Serumkreatinin zur Verfügung stand.

In einer Untersuchung von Colli et al. (11) wurde bei 17 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ein mittlerer renaler RI von $0,70 \pm 0,04$ SD ermittelt (Altersmittelwert 58 Jahre ± 10 SD). Dabei zeigten 9 von 17 Patienten (53 %) bei normalem Serumkreatinin einen RI-Wert über 0,70. In der Gruppe der Leberzirrhotiker ohne Aszites wurden 16 Patienten mit normalem Serumkreatinin erfasst. Hierbei zeigte sich ein mittlerer renaler RI von $0,61 \pm 0,05$ SD (Altersmittelwert 56 Jahre ± 11 SD). Diesen beiden Gruppen stand die Kontrollgruppe ($n = 16$) mit einem mittleren RI von $0,59 \pm 0,04$ SD (Altersmittelwert 42 Jahre ± 11 SD) gegenüber. Die Patienten mit Leberzirrhose und Aszites zeigten signifikant höhere RI-Werte ($p < 0,01$) als die Patienten der Kontrollgruppe und als die Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites. Der Vergleich der Gruppe ohne Aszites mit der Kontrollgruppe erbrachte kein signifikantes Ergebnis (11). Im Gegensatz zur Studie von Sacerdoti et al. (52) wurden von Colli et al. (11) die Schlussfolgerung gezogen, dass renale Widerstands-

änderungen erst in einem Stadium der fortgeschrittenen Leberzirrhose mit Aszites auftreten. Wie bei Sacerdoti et al. (52) war auch bei Colli et al. (11) die Kontrollgruppe mit 16 Personen relativ klein. Außerdem wies sie ein deutlich jüngeres Durchschnittsalter auf als die beiden Leberzirrhosegruppen, ohne dass dies bei der statistischen Auswertung Berücksichtigung fand. Zusätzlich wurden in der Arbeit von Colli et al. (11) renale RI-Werte bei sechs Patienten ohne portale Hypertension, aber mit Aszites aufgrund einer Peritonealcarcinose, gemessen. Dies wurde durchgeführt, um zu eruieren, ob das Vorhandensein von Aszites mit einer Erhöhung des intraperitonealen Drucks einen möglichen Einfluss auf die Höhe des renalen RI-Wertes hat. Die RI-Werte ($0,58 \pm 0,06$ SD) waren jedoch nahezu identisch mit den Werten der Kontrollgruppe ($0,59 \pm 0,04$ SD), so dass allein das Vorhandensein von Aszites als Ursache für eine Widerstandserhöhung an den Nierengefäßen ausgeschlossen wurde (11).

In einer weiteren Studie zur renalen RI-Messung zeigten Celebi et al. (10), dass bei Patienten mit Leberzirrhose, Aszites und normalen Serumkreatininwerten ($n = 20$, Altersmittelwert 52 Jahre ± 14 SD, $RI = 0,70 \pm 0,06$ SD) niedrigere enddiastolische Flussgeschwindigkeiten die Ursache waren für die statistisch signifikant höheren RI-Werte ($p < 0,01$) im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites ($n = 11$, Altersmittelwert 46 Jahre ± 13 SD, $RI = 0,63 \pm 0,08$ SD) sowie im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 23$, Altersmittelwert 45 Jahre ± 14 SD, $RI = 0,63 \pm 0,05$ SD). Der Vergleich der systolischen Flussgeschwindigkeiten dieser Gruppen erbrachte keine signifikanten Unterschiede (10). Die Autoren schlossen aus diesem Ergebnis, dass der Abfall der enddiastolischen Flussgeschwindigkeit bei Patienten mit Leberzirrhose und noch normalem Serumkreatinin als Marker für eine beginnende Nierenfunktionsstörung hilfreich sein kann.

Den oben erwähnten Studien und der vorliegenden Arbeit liegt ein ähnlicher Studienaufbau zugrunde (siehe Tabelle 5.2, S. 57). Übereinstimmend zeigen die oben erwähnten Studien signifikant höhere renale RI-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites als die jeweilige Kontrollgruppe. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit mit einer relativ großen *Kontrollgruppe* bestätigt werden. Im Gegensatz zu den anderen Studien wurde in der vorliegenden Arbeit das Patientenalter als Einflussgröße auf die Höhe des renalen RI-Wertes berücksichtigt. Leberzirrhosepatienten ohne Aszites zeigten in den erwähnten Studien tendenziell höhere RI-Werte als Patienten der jeweiligen Kontrollgruppe, jedoch mit unterschiedlicher statistischer Aussagekraft.

	Patientengruppe	n	RI-Wert	Patientenalter
eigene Daten	<i>Leberzirrhose mit Aszites</i>	21	0,74 ± 0,06 SD	57 ± 14 SD
	<i>Leberzirrhose ohne Aszites</i>	25	0,67 ± 0,06 SD	57 ± 12 SD
	<i>Kontrollgruppe</i>	78	0,62 ± 0,05 SD	46 ± 13 SD
Sacerdoti et al. (52)	Leberzirrhose mit Aszites	35	0,70 ± 0,05 SD	53 ± 10 SD
	Leberzirrhose ohne Aszites	19	0,62 ± 0,04 SD	55 ± 10 SD
	Kontrollgruppe	17	0,53 ± 0,03 SD	49 ± 15 SD
Colli et al. (11)	Leberzirrhose mit Aszites	17	0,70 ± 0,04 SD	58 ± 10 SD
	Leberzirrhose ohne Aszites	16	0,61 ± 0,05 SD	56 ± 11 SD
	Kontrollgruppe	16	0,59 ± 0,04 SD	42 ± 11 SD
Celebi et al. (10)	Leberzirrhose mit Aszites	20	0,70 ± 0,06 SD	52 ± 10 SD
	Leberzirrhose ohne Aszites	11	0,63 ± 0,08 SD	46 ± 13 SD
	Kontrollgruppe	23	0,63 ± 0,05 SD	45 ± 14 SD

Tabelle 5.2: Renale RI-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose, im Literaturvergleich

5.3.5. RI bei Leberzirrhosepatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In der vorliegenden Arbeit befanden sich unter den 46 Leberzirrhosepatienten, unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien, sechs Patienten (RI = 0,77) mit erhöhtem Serumkreatininwert (*ZeK-Gruppe*). Patienten mit einem HRS befanden sich nicht darunter. Patienten mit Leberzirrhose und unauffälligen Retentionsparametern (*ZnK-Gruppe*) zeigten im Vergleich dazu einen mittleren renalen RI von 0,69. Die Statistik (*ZnK-Gruppe* vs. *ZeK-Gruppe*) wurde für jede der vier definierten Messstellen durchgeführt. Die Auswertung erbrachte an drei Messstellen einen signifikanten Unterschied. Für die Messstelle links peripher ergab sich keine statistische Signifikanz. Die starke Patientenselektion durch vergleichsweise strenge Ein- und Ausschlusskriterien führte zu einer recht niedrigen Fallzahl, insbesondere in der *ZeK-Gruppe*, was wohl die Ursache für das uneinheitliche statistische Ergebnis ist. In einer prospektiven Studie von Bardi et al. (7) wurden Patienten mit Leberzirrhose und Aszites nach der Nierenfunktion bzw. nach dem Vorhandensein eines HRS unterteilt. Bezüglich des mittleren Alters der verschiedenen Patientengruppen gab es nur geringgradige Unterschiede (siehe Tabelle 5.3, S. 58). Bei 36 Leberzirrhosepatienten mit Aszites und normalen Retentionsparametern wurde ein mittlerer renaler RI von 0,65 ± 0,05 SD ermittelt. Diese Gruppe zeigte einen signifikant höheren RI ($p < 0,05$) als die Kontrollgruppe (n = 23, RI = 0,58 ± 0,05 SD). Darüber hinaus wurden renale RI-Messungen an Patienten mit manifestem HRS durchgeführt. Der mittlere renale RI lag bei 12 Patienten mit HRS (11 Patienten mit HRS Typ-2,

1 Patient mit HRS Typ-1) bei $0,78 \pm 0,11$ SD und war signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie zu den Leberzirrhosepatienten, deren Retentionsparameter im Normbereich lagen. Bei 10 der 12 HRS-Patienten (83 %) lag der RI über 0,70, bei Patienten mit Leberzirrhose ohne HRS dagegen bei 6 von 36 Patienten (17 %). Bei Leberzirrhosepatienten mit RI-Werten über 0,70 lag das relative Risiko ein HRS zu entwickeln bei 3,32 (7). Wie schon in den vorhergehenden Studien (siehe Tabelle 5.2, S. 57) wurden damit von Bardi et al. (7) deutlich erhöhte renale RI-Werte bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose festgestellt. Außerdem wurden in dieser Studie auch Patienten mit manifestem HRS untersucht. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass bei RI-Werten $> 0,70$ das Risiko für ein HRS deutlich erhöht ist und dass RI-Werte $> 0,78$ auf die Diagnose eines HRS hinweisen, wenn andere Zustände ausgeschlossen werden können, die eine renale Vasokonstriktion verursachen.

	Patientenanzahl (n)	RI-Wert	Patientenalter (Jahre)
HRS	12	$0,78 \pm 0,11$ SD	66 ± 7 SD
Leberzirrhose + Aszites + normales Kreatinin i.S.	36	$0,65 \pm 0,05$ SD	66 ± 10 SD
Kontrollgruppe	23	$0,58 \pm 0,05$ SD	61 ± 6 SD

Tabelle 5.3: RI-Messung bei Patienten mit HRS, Bardi et al. (7)

In Anlehnung an andere Untersuchergruppen wurde auch in der vorliegenden Arbeit der Anteil an Patienten mit RI-Werten $> 0,70$ bestimmt (siehe Tabelle 5.4, S. 58). Unter den Patienten mit Leberzirrhose und normalem Kreatinin i.S. (*ZnK-Gruppe*) befanden sich 19 von 40 Patienten (48 %) mit einem mittleren renalen RI $> 0,70$. Diese 19 Patienten teilten sich auf in 13 Patienten mit Aszites (von insgesamt 21 Patienten in *Gruppe 1*, = 62 %) und 6 Patienten ohne Aszites (von insgesamt 25 Patienten in *Gruppe 2*, = 24 %). Unter den Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem Serumkreatinin befanden sich 5 von 6 Patienten (83 %) mit einem mittleren renalen RI, der über 0,70 lag. Diese 5 Patienten stammten aus der Leberzirrhosegruppe mit Aszites.

<i>Gruppe</i>	<i>ZnK</i>	<i>ZeK</i>	<i>1 + 2 (= ZnK + ZeK)</i>
Patientenanzahl (n)	40	6	46
RI Mittelwert	0,69	0,77	0,70
Patienten (n) mit RI $> 0,70$	19 (48 %)	5 (83 %)	24 (52 %)

Tabelle 5.4: Patienten mit Leberzirrhose unter Beachtung des Grenzwertes RI = 0,70 (eigene Daten)

In einer Untersuchung von Maroto et al. (37) wurden renale RI-Werte bei folgenden Gruppen untersucht: 17 Leberzirrhosepatienten mit Aszites und Einschränkung der GFR (< 60 ml/min) ($RI = 0,74 \pm 0,01$ SD), 15 Leberzirrhosepatienten mit Aszites ohne Einschränkung der GFR ($RI = 0,67 \pm 0,02$ SD), 12 Leberzirrhosepatienten ohne Aszites ($RI = 0,64 \pm 0,01$ SD) und 10 Kontrollpatienten ($RI = 0,64 \pm 0,01$ SD). Neben einem signifikant höheren renalen RI bei Leberzirrhosepatienten mit Aszites und Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu den anderen drei Gruppen, erbrachte die Statistik eine signifikante inverse Korrelation des RI zur GFR. Auch hier wurde, wie in Studien zuvor, ein renaler $RI > 0,70$ als erhöht angesehen und geprüft, ob sich prognostische Aussagen für eine Nierenfunktionsstörung machen lassen. Die Sensitivität und die Spezifität des renalen RI lag für die Aufdeckung einer Nierenfunktionsstörung bei diesen Patienten bei 71 % bzw. 80 %. Die entsprechenden Werte für Harnstoff i.S. und das Serumkreatinin lagen bei 53 % bzw. 93 % sowie bei 23 % bzw. 100 %. Um für das Serumkreatinin eine ähnliche Sensitivität wie für den renalen RI hinsichtlich einer Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites zu bekommen, müsste man den Grenzwert für das Serumkreatinin auf 0,8 mg/dl herabsetzen. Dies wäre aber nicht sinnvoll, da es zugleich zu einer niedrigeren Spezifität führen würde. In der Nachbeobachtungszeit von 434 Tagen ± 67 SD (ohne erneute RI-Messung) zeigten Patienten mit renalen RI-Werten $< 0,70$ eine signifikant längere Überlebenszeit ($p = 0,01$) als Patienten mit renalen RI-Werten $> 0,70$ (37).

	n	RI-Wert	Patientenalter
Leberzirrhose + Aszites + eingeschränkte GFR	17	$0,74 \pm 0,01$ SD	57 Jahre ± 4 SD
Leberzirrhose + Aszites + normale GFR	15	$0,67 \pm 0,02$ SD	
Leberzirrhose ohne Aszites	12	$0,64 \pm 0,01$ SD	
Kontrolle	10	$0,64 \pm 0,01$ SD	52 Jahre ± 2 SD

Tabelle 5.5: RI-Messung bei Leberzirrhosepatienten mit Nierenfunktionsstörung, Maroto et al. (37)

Von besonderem Interesse sind somit auch in der vorliegenden Arbeit diejenigen Patienten mit Leberzirrhose, normalem Serumkreatinin und bereits hohen RI-Werten. Unter den Leberzirrhosepatienten mit normalem Serumkreatinin zeigten sowohl diejenigen mit Aszites als auch ohne Aszites im Mittel signifikant höhere RI-Werte als die *Kontrollgruppe*. Erhöhte renale RI-Werte deuten hierbei möglicherweise auf eine schon bestehende eingeschränkte Nierenfunktion bei noch normalem Serumkreatinin

hin. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung ist die Aussagekraft der Retentionsparameter oftmals eingeschränkt. Die Harnstoff- und Kreatininproduktion ist aufgrund der eingeschränkten Lebersynthese, wegen einer geringen Muskelmasse sowie verminderter Protein- und Fleischaufnahme, reduziert. Dies führt dazu, dass bei Patienten mit Leberzirrhose und Retentionsparametern im Normbereich zum Teil schon eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate nachgewiesen werden kann. Selbst die Kreatinin-Clearance ist oftmals kein genauer Indikator in der Aufdeckung einer Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (11).

Eine Untersuchung an einem relativ großen Patientenkollektiv stammt von Platt et al. (43). Hierbei wurden 180 Patienten mit einer Lebererkrankung und normalem Serumkreatinin (117 Patienten mit Aszites, 63 Patienten ohne Aszites) bei einem durchschnittlichen Alter von 47 Jahren untersucht. Bei 76 von 180 Patienten (42 %) zeigten sich erhöhte renale RI-Werte $> 0,70$. Nach der dopplersonographischen Untersuchung wurde der klinische Verlauf über einen Zeitraum von mindestens vier Monaten beobachtet, die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 263 Tagen. Dabei entwickelte sich bei 48 von 180 Patienten (27 %) ein Anstieg des Serumkreatinins (Verdoppelung oder Anstieg auf über 1,5 mg/dl). 55 % der Patienten (42 von 76) mit anfangs erhöhten RI-Werten entwickelten im Beobachtungszeitraum eine Erhöhung des Serumkreatinins, aber nur 6 % (6 von 104) aus der Gruppe mit normalen RI-Werten. Insgesamt entwickelten 21 von 180 Patienten (12 %) ein HRS. Bei diesen Patienten lag der ursprüngliche renale RI-Wert im Mittel bei $0,77 \pm 0,05$ SD und war damit signifikant höher ($p < 0,01$) als bei den übrigen Patienten. Von den 21 Patienten, die im Verlauf ein HRS entwickelten, hatten 20 Patienten initial einen RI $> 0,70$. Dies entspricht 26 % der Patienten (20 von 76) mit anfangs erhöhten RI-Werten. Nur 1 Patient von 106 (1 %) mit einem RI $< 0,70$ entwickelte ein HRS. Der RI-Wert erwies sich als signifikant unabhängiger Prädiktor für ein HRS. Der RI-Wert der Patienten mit HRS war ebenso signifikant höher ($p < 0,05$) gegenüber dem RI-Wert der Patienten mit Kreatininanstieg ohne manifestes HRS ($RI = 0,72 \pm 0,04$). Mit Zunahme des Schweregrades der Lebererkrankung nahm die Häufigkeit von erhöhten RI-Werten zu. Darüber hinaus zeigte sich, dass der renale RI, in Bezug auf das Risiko ein HRS zu entwickeln, als Vorhersagewert aussagekräftiger ist als der Child-Pugh-Index. Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-C und erhöhten renalen RI-Werten besaßen das höchste Risiko ein HRS zu entwickeln (43). An dieser Studie von Platt et al. (43) ist zu bemerken, dass nur allgemein von Patienten mit Lebererkrankung

gesprochen wird, aber nicht ausschließlich Patienten mit Leberzirrhose gemeint sind. Außer einer Kreatininerhöhung zu Beginn der Untersuchung wird auf Begleiterkrankungen, die zum Ausschluss aus der Studie führten, nicht eingegangen. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass lediglich das Serumkreatinin herangezogen wurde, um eine Aussage über eine Nierenfunktionsverschlechterung zu treffen; die Kreatinin-Clearance wurde nicht bestimmt. Außerdem sind keine absoluten RI-Werte angegeben. Bei den veröffentlichten Daten wird nur dargestellt, ob es sich um erhöhte oder um RI-Werte unter 0,70 handelt. Von großem Interesse wäre gewesen, wie sich die RI-Werte nach Abschluss der Beobachtungszeit verhalten, darüber gibt es in dieser Studie keine Angaben.

In einer aktuellen Studie von Kastelan et al. (28) wurden 31 Patienten mit Leberzirrhose und normalem Serumkreatinin, 9 Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem Serumkreatinin sowie 6 Patienten mit hepatorenalem Syndrom untersucht. Die „HRS-Gruppe“ zeigte dabei mit einem renalen RI von 0,74 ein signifikant höheres Ergebnis als die Leberzirrhosegruppe mit erhöhtem Serumkreatinin aber ohne HRS (RI = 0,67) und als die Leberzirrhosegruppe mit normalen Retentionswerten (RI = 0,64). Die renalen RI-Werte der beiden letztgenannten Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In der „HRS-Gruppe“ wurden bei allen Patienten renale RI-Werte über 0,70 gemessen. In der Leberzirrhosegruppe mit normalen Retentionswerten wurde nur bei 1 von 31 Patienten (3 %) ein renaler RI-Wert über 0,70 gemessen, in der Gruppe mit erhöhtem Serumkreatinin bei 2 von 9 Patienten (22 %) (28). RI-Messungen an einer Kontrollgruppe wurden nicht durchgeführt. Dies erschwert die Einordnung dieser Zahlen sowie den Vergleich mit der Literatur. Weiterhin ist an Kritikpunkten zu nennen, dass die Ausschlusskriterien weniger streng gewählt wurden als in der vorliegenden Arbeit. Außerdem werden keine zusätzlichen Informationen über den Schweregrad der Leberzirrhosepatienten in den verschiedenen Gruppen angegeben. Der Altersmittelwert wurde nur für alle 46 Patienten angegeben und nicht für die einzelnen Gruppen. Der Einfluss des Alters auf den renalen RI-Wert fand keine Berücksichtigung.

Bisher liegt keine Studie vor, die renale RI-Werte an Patienten mit Leberzirrhose im Verlauf untersucht hat. Bei Patienten mit HRS fehlen Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven. Patienten mit normalem Serumkreatinin und RI-Werten $> 0,70$ scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung, eines HRS sowie ein schlechteres outcome aufzuweisen, unabhängig von der Child-Pugh-Klassifikation.

5.4. Schlussfolgerung und Ausblick

Die renale RI-Messung kann bei der Selektion von Leberzirrhosepatienten mit einem erhöhten Risiko für ein hepatorenales Syndrom hilfreich sein. Um weitere Aussagen über den renalen RI als Prognoseparameter treffen zu können, ist es notwendig eine Langzeitbeobachtung der Patienten mit erneuter RI-Messung im Verlauf durchzuführen. Von besonderem Interesse sind dabei die Patienten mit Leberzirrhose und erhöhten renalen RI-Werten bei normalem Serumkreatinin. Hierbei stellt sich die Frage, welchen Einfluss ein erhöhter renaler RI-Wert auf die Überlebenszeit bzw. auf die Entwicklung eines HRS hat. Aufgrund der schlechten Prognose ist es wichtig, das Risiko für ein HRS möglichst früh einschätzen zu können, um rechtzeitig Präventionsmaßnahmen durchzuführen oder um eine Lebertransplantation planen zu können.

Die renalen RI-Werte der vorliegenden Arbeit dienen als Ausgangsbasis für eine bereits begonnene follow-up Untersuchung der Patienten mit Leberzirrhose (*Gruppe 1 und 2*). Als Endpunkt dient dabei die erneute RI-Messung nach mindestens 12-monatiger Nachbeobachtungszeit mit Bestimmung laborchemischer Parameter, Urindiagnostik und weiteren Verlaufsuntersuchungen. HRS oder Tod zählen als weitere Endpunkte. Langzeitbeobachtungen mit erneuter renaler RI-Messung bei Patienten mit Leberzirrhose sind in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Die Ergebnisse der *Kontrollgruppe* können zukünftig als Richtwerte für weitere RI-Messungen an anderen Patientenkollektiven herangezogen werden. Da die Gruppe der Patienten mit einer Fettleber (*Gruppe 3*) und die Gruppe der Kontrollpatienten (*Gruppe 4*) untereinander keine signifikanten Unterschiede zeigten, ist es denkbar, die renalen RI-Werte der Patienten mit einer Fettleber und unauffälligem Nierenbefund mit in die *Kontrollgruppe* aufzunehmen.

6. Zusammenfassung

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist ein akutes, funktionelles Nierenversagen und stellt eine häufige und schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose dar. Die Diagnose wird dabei meist recht spät gestellt, wobei die Prognose sehr schlecht ist.

Wünschenswert wäre es, das Risiko für die Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms möglichst früh einschätzen zu können. Pathophysiologisch wurde bei Patienten mit HRS eine ausgeprägte Vasokonstriktion im Bereich der Nierenrinde nachgewiesen. Wegen der erst im späten Stadium einsetzenden Veränderung der Retentionsparameter und der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit Leberzirrhose stellte sich die Frage nach nichtinvasiven Techniken, um den Grad der renalen Vasokonstriktion zu bestimmen. Die dopplersonographische Bestimmung des Resistance Index (RI) an arteriellen Gefäßen ist die gängige Methode zur indirekten Bestimmung des Gefäßwiderstandes. Der RI wird nach folgender Formel berechnet:

$$RI = (v_{max\ Systole} - v_{max\ Diastole}) / v_{max\ Systole}$$

Der klinische Nutzen und Stellenwert der renalen RI-Messung bei Patienten mit Leberzirrhose wurde bisher nicht klar definiert.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erhebung von renalen RI-Werten sowie von Begleitparametern bei Patienten mit Leberzirrhose. Dabei stellte sich die Frage, ob der renale RI-Wert mit dem Schweregrad der Leberzirrhose korreliert und wie sich die RI-Werte in Abhängigkeit zur Nierenfunktion verhalten. Als Nebenzielkriterien galten die Evaluierung von renalen RI-Normwerten bei Patienten ohne Leber- und Nierenerkrankungen, die Prüfung auf Altersabhängigkeit und geschlechtsspezifische Unterschiede sowie der Vergleich der definierten Messstellen. Darüber hinaus wurde der renale RI bei Patienten mit einer Fettleber im Vergleich zur *Kontrollgruppe* gemessen.

Die ermittelten Werte dienen weiterführend als Ausgangsbasis einer als Verlaufsbeobachtungsstudie angelegten Untersuchung.

Von Januar bis Oktober 2003 wurden 224 Patienten untersucht. 159 Patienten wurden in die prospektiv-kontrollierte Studie eingeschlossen und in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: 21 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites

Gruppe 2: 25 Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites

Gruppe 3: 35 Patienten mit einer Fettleber

Gruppe 4: 78 Patienten mit unauffälligem Leber- und Nierenbefund (*Kontrollgruppe*).

Klinische und laborchemische Parameter sowie die sonographische Untersuchung des Abdomens dienen der Diagnosesicherung und der Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose. Vervollständigt wurde die bildgebende Diagnostik durch Befunde aus der Ösophagogastroduodenoskopie sowie aus radiologischen Zusatzuntersuchungen wie CT oder MRT. In Einzelfällen wurde die Leberzirrhose durch eine Leberbiopsie histologisch gesichert.

Der RI wurde bei allen Patienten an der rechten und linken Niere jeweils an zentralen (Arteriae segmentales bzw. Aa. interlobares) und peripheren (Arteriae arcuatae bzw. Aa. interlobulares) Nierengefäßen bestimmt.

Die statistische Analyse der Messergebnisse erfolgte mittels H-Test nach Kruskal und Wallis. Der Einfluss des Alters auf den RI-Wert wurde mittels Varianz- und Regressionsanalyse statistisch erfasst.

Innerhalb der jeweiligen Gruppen waren die RI-Werte von rechter zu linker Niere sowie von zentralem zu peripherem Messort vergleichbar. Tendenziell ließen sich geringgradig niedrigere renale RI-Werte bei peripherer gegenüber zentraler Messung feststellen. Geschlechtsspezifische Unterschiede waren erwartungsgemäß nicht nachzuweisen.

Im Vergleich zur Literatur konnte an einem relativ großen Patientenkollektiv der *Kontrollgruppe* eine Altersabhängigkeit des renalen RI bestätigt werden. Erwachsene mit unauffälligem Leber- und Nierenbefund zeigten eine positive Korrelation des renalen RI mit dem Alter. Mittels Regressionsanalyse konnten Richtwerte für verschiedene Altersgruppen des Kontrollkollektivs evaluiert werden.

Der Vergleich der renalen RI-Werte zwischen den Patienten mit einer Fettleber (*Gruppe 3*) und der *Kontrollgruppe* ergab keinen signifikanten Unterschied. Das Ergebnis ist schlüssig, da mit einer Vasokonstriktion der Nierengefäße bei Patienten mit einer Fettleber nicht zu rechnen war.

Im Gegensatz dazu ließen sich bei den Patienten mit Leberzirrhose aus *Gruppe 1* sowie *Gruppe 2* an allen vier renalen Messorten (rechts zentral, rechts peripher, links zentral und links peripher) signifikant höhere RI-Werte im Vergleich zu den Patienten der *Kontrollgruppe* (jeweils $p < 0,01$) feststellen. Darüber hinaus lagen die renalen RI-Werte der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites im Vergleich zu den Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites (*Gruppe 1* vs. *Gruppe 2*) signifikant höher ($p < 0,01$). Bei diesen Berechnungen wurde das Patientenalter als Kovariate eingerechnet, um den Einfluss des Alters auf den renalen RI-Wert zu egalisieren.

Unter den 46 Patienten mit Leberzirrhose befanden sich 6 Patienten, die unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien mit erhöhten Serumkreatininwerten in die Auswertung aufgenommen wurden. Patienten mit HRS befanden sich nicht darunter. Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem Serumkreatinin wiesen höhere renale RI-Werte gegenüber Patienten mit Leberzirrhose und normalem Serumkreatinin auf. An drei Messstellen waren die Unterschiede signifikant, an einer Messstelle lag der p-Wert am Rande der Signifikanz. Die Begründung für diese Ergebnisschwankung liegt vermutlich in der niedrigen Anzahl von Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem Serumkreatinin.

Unter den Leberzirrhosepatienten mit normalem Serumkreatinin zeigten sowohl diejenigen mit Aszites als auch ohne Aszites im Mittel signifikant höhere RI-Werte als die *Kontrollgruppe*. Unter den Patienten mit Leberzirrhose und normalem Serumkreatinin zeigten 48 % renale RI-Werte $> 0,70$. In der Literatur wird häufig ein RI $> 0,70$ mit einem erhöhten Risiko für eine Nierenfunktionsstörung bzw. ein HRS in Verbindung gebracht, Verlaufsuntersuchungen mit erneuter RI-Messung fehlen jedoch bisher. Möglicherweise stellt die renale RI-Messung einen sensibleren Parameter für eine beginnende Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose dar. Um diese Frage zu klären und zu prüfen, welche Relevanz die renale RI-Messung bei der Früherkennung von Risikopatienten für ein HRS aufweist, ist eine Beobachtung der Patienten mit Leberzirrhose im Langzeitverlauf notwendig.

Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse dienen einer bereits begonnenen Verlaufsstudie als Ausgangsbasis. Nach mindestens 12-monatiger Nachbeobachtungszeit werden bei den Patienten mit Leberzirrhose erneute RI-Messungen und weitere Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Patienten mit Leberzirrhose und erhöhten renalen RI-Werten bei normalem Serumkreatinin sind dabei von besonderem Interesse.

7. Verzeichnisse und Anhang

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) **Aikimbaev KS, Canataroglu A, Ozbek S, Usal A:**
Renal vascular resistance in progressive systemic sclerosis: Evaluation with duplex Doppler ultrasound.
Angiology 2001; 52: 697-701
- 2) **Almdal T, Gross V, Sorensen TIA:**
The Danish Association for the study of the liver. Incidence of parenchymal liver disease in Denmark, 1981-1985. Analysis of hospitalization registry data.
Hepatology 1991; 13: 650-655
- 3) **Arroyo V, Colmenero J:**
Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathophysiological basis of therapy and current management.
Journal of Hepatology 2003; 38: 69-89
- 4) **Arroyo V, Guevara M, Ginès P:**
Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathogenesis and treatment.
Gastroenterology 2002; 122: 1658-1676
- 5) **Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley F, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J:**
Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis.
Hepatology 1996; 23: 164-176
- 6) **Bankl H:**
Woran sie wirklich starben. Krankheiten und Tod historischer Persönlichkeiten.
4. Auflage, Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, 1999
- 7) **Bardi A, Sapunar J, Oksenberg D, Poniachik J, Fernandez M, Paolinelli P, Orozco R, Biagini L:**
Intrarenal arterial doppler ultrasonography in cirrhotic patients with ascites, with and without hepatorenal syndrome.
Revista medica de Chile 2002; 130 (2): 173-180
- 8) **Biecker E, Brensin KA, Perz J, Woitas R, Sauerbruch T:**
Therapie des hepatorenen Syndroms bei Leberzirrhose.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1999; 124: 1039-1042
- 9) **Caly WR, Strauss E:**
A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis.
Journal of Hepatology 1993; 18: 353-358

- 10) **Celebi H, Dönder E, Celiker H:**
Renal blood flow detection with Doppler ultrasonography in patients with hepatic cirrhosis.
Archives of Internal Medicine 1997; 157: 564-566

- 11) **Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E:**
Abnormal renovascular impedance in patients with hepatic cirrhosis: Detection with duplex ultrasound.
Radiology 1993; 187: 561-563

- 12) **Colombo M, de Franchis R, del Ninno E, Sangiovanni A, de Fazio C, Tommasini M, Donato MF, Piva A, di Carlo V, Dioguardi N:**
Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis.
New England Journal of Medicine 1991; 325: 675-680

- 13) **D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E:**
Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis.
Digestive Diseases and Sciences 1986; 31: 468-675

- 14) **Dancygier H:**
Klinische Hepatologie; Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2003

- 15) **Dupont PJ, Dooldeniya M, Cook T, Warrens AN:**
Role of duplex Doppler sonography in diagnosis of acute allograft dysfunction - time to stop measuring the Resistive Index?
Transplant International 2003; 16: 648-652

- 16) **Flint A:**
Clinical report on hydro-peritoneum based on an analysis of forty six cases.
American journal of the medical sciences 1863; 45: 306-339

- 17) **Frerichs T:**
Tratado Práctico de las Enfermedades del Hígado, de los Vasos Hepáticos y de las Vías Biliares.
Madrid: Liberia Extranjera y Nacional, científica y Literaria, 1877, 362-353

- 18) **Gerok W, Blum HE:**
Hepatologie, 2. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München, 1995

- 19) **Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Salo J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V, Rodés J:**
Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome.
Gastroenterology 1993; 105: 229-236

- 20) **Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, Rodés J, Rozman C:**
Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors.
Hepatology 1987; 7: 122-128

- 21) **Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J:**
Hepatorenal syndrome.
Lancet 2003; 362: 1819-1827
- 22) **Götzberger M, Kaiser HC, Weber C, Müller-Lisse U, Heldwein W, Schiemann U:**
Die Lebergröße im sonographischen Bild: Vergleich von interkostalen und subkostalen Messmethoden.
Ultraschall in der Medizin 2003; (9), Suppl 1, Abstract
- 23) **Hasin DS, Grant B, Harford TC:**
Male and female difference in liver cirrhosis mortality in the United States, 1961-1985.
J. Stud. Alcohol 1990; 51: 123-129
- 24) **Heldwein W, Rösch T:**
Endoskopische Terminologie – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.
Zeitschrift für Gastroenterologie 1999 Supplement 3, 26
- 25) **Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP:**
Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics.
Hepatology 1987; 7: 660
- 26) **Ingee A, Gebel M, Caspary WF, Dietrich CF:**
Duplexsonographie der Lebergefäße – eine Übersicht.
Zeitschrift für Gastroenterologie 2002; 40: 21-32
- 27) **Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, Starzl TE:**
Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation.
New England Journal of Medicine 1973; 289: 1155-1159
- 28) **Kastelan S, Ljubicic N, Kastelan Z, Ostojic R, Urvic M:**
The role of duplex Doppler ultrasonography in the diagnosis of renal dysfunction and hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis.
Hepato-Gastroenterology 2004; 51: 1408-1412
- 29) **Keogan M, Kliewer M, Hertzberg B, de Long D, Tupler R, Carroll B:**
Renal resistive indexes: Variability in Doppler ultrasound measurement in a healthy population.
Radiology 1996; 199: 165-169
- 30) **Kim SH, Kim WH, Choi BI, Kim CW:**
Duplex Doppler ultrasound in patients with medical renal disease: Resistive index vs serum creatinine level.
Clinical Radiology 1992; 45: 85-87

- 31) **Knapp R, Plötzeneder A, Frauscher F, Helweg G, Judmaier W, zur Nedden D, Recheis W, Bartsch G:**
Variability of Doppler parameters in the healthy kidney.
Journal of Ultrasound in Medicine 1995; 14: 427-429
- 32) **Körner T:**
Der diagnostische Wert der portalen Duplexsonographie bei Leberzirrhose.
Ultraschall in der Medizin 1996; 17: 79-84
- 33) **Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME:**
Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome.
Evidence of the functional nature of renal failure in advanced liver disease.
New England Journal of Medicine 1969; 280: 1367-1371
- 34) **Krumme B, Kirschner T, Gondolf K, Schollmeyer P, Keller E:**
Altersabhängigkeit des intrarenalen Resistance Index (RI) bei essentiellen Hypertonikern.
Bildgebung Imaging 1994; 61 Supplement 2: 55, Abstract
- 35) **Kuzmic AC, Brk Ijacic B, Ivankovic D, Galesic K:**
Doppler sonographic renal resistance index in healthy children.
European Radiology 2000; 10: 1644-1648
- 36) **Ludewig R, Seufert S:**
Beethoven und das Gift im Wein.
Ärzteblatt Sachsen 2002; 11: 546-547
- 37) **Maroto A, Ginès A, Salo J, Claria J, Ginès P, Anibarro L, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J:**
Diagnosis on functional kidney failure of cirrhosis with doppler sonography:
Prognostic value of resistive index.
Hepatology 1994; 20: 839-844
- 38) **Mastorakou I, Lindsell D, Piepoli M, Adamopoulos S, Ledingham J:**
Pulsatility and Resistance Index in intrarenal arteries of normal adults.
Abdominal Imaging 1994; 19: 369-373
- 39) **Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K:**
Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and hepatorenal syndrome.
New England Journal of Medicine 1992; 327: 1774-1778
- 40) **Moreau R:**
Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis.
Journal of Gastroenterology and Hepatology 2002; 17: 739-747
- 41) **Papadakis M, Fraser C, Arieff A:**
Hyponatraemia in patients with cirrhosis.
Quarterly Journal of Medicine 1990; 76: 675-688

- 42) **Patriquin H, O'Regan S, Robitaille P, Paltiel H:**
Hemolytic-uremic syndrome: Intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy.
Radiology 1989; 172: 625-628
- 43) **Platt J, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM, Lucey MR:**
Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease.
Hepatology 1994; 20: 362-369
- 44) **Platt J, Ellis J, Rubin J:**
Examination of native kidneys with duplex Doppler ultrasound.
Seminars in Ultrasound, CT and MRI 1991; 12: 308-318
- 45) **Platt J, Rubin J, Ellis J:**
Lupus nephritis: Predictive value of conventional and Doppler ultrasound and comparison with serologic and biopsy parameters.
Radiology 1997; 203: 82-86
- 46) **Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R:**
Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.
British Journal of Surgery 1973; 60: 646-649
- 47) **Rademacher J:**
Sonographie der Nieren und Nieregefäße.
Der Internist 2003; 11: 1413-1429
- 48) **Rademacher J, Mengel M, Ellis S, Stucht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H:**
The renal arterial Resistance Index and renal allograft survival.
New England Journal of Medicine 2003; 349: 115-124
- 49) **Reuben A:**
Out came copious water.
Hepatology 2002; 36: 261-264
- 50) **Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, Castagnone D, Panzeri A, Solenghi D, Lorenzano E, Quatro di Palo F, Salerno F:**
Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites.
Hepatology 1998; 28: 1235-1240
- 51) **Ros J, Jiménez W, Lamas S, Clària J, Arroyo V, Rivera F, Rodés J:**
Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats.
Hepatology 1995; 21: 554-560
- 52) **Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A:**
Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler sonography.
Hepatology 1993; 17: 219-224

- 53) **Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P, Merkel C, Zoli M, Bolondi L, Sabbà C:**
Interobserver and interequipment variability of hepatic, splenic and renal arterial Doppler Resistance Indices in normal subjects and patients with cirrhosis.
Journal of Hepatology 1997; 27: 986-992
- 54) **Schmidt G:**
Kursbuch Ultraschall, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2004, nach den Richtlinien der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschalldiagnostik) und der KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung)
- 55) **Schrier R, Arroyo V, Bernardi M:**
Peripheral arteriolar vasodilation hypothesis: Proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis.
Hepatology 1988; 8: 1151-1157
- 56) **Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS:**
Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology / Diagnosis / Management. 7th Edition, Saunders, Philadelphia, 2002
- 57) **Soldo D, Brkljacic B, Bozиков V, Drinkovic I, Hauser M:**
Diabetic nephropathy: Comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings.
Acta Radiologica 1997; 38: 296-302
- 58) **Ter Wee PM, Donker JM:**
Pharmacologic manipulation of glomerular function.
Kidney International 1994; 45: 417-424
- 59) **Terry J, Rysavy J, Frick M:**
Intrarenal Doppler characteristics of aging kidneys.
Journal of Ultrasound in Medicine 1992; 11: 647-651
- 60) **Tublin ME, Bude RO, Platt JF:**
Review: The Resistive Index in renal Doppler sonography: Where do we stand?
American Journal of Roentgenology 2003; 180: 885-892

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.1: Sonographisches Bild einer Leberzirrhose mit Aszites	6
Abbildung 1.2: Schematische Darstellung einer arteriellen Pulskurve mit RI-Bestimmung	18
Abbildung 3.1: Sonographisches Bild einer Fettleber mit Strukturverdichtung im Vergleich zur Niere ...	26
Abbildung 3.2: RI-Bestimmung bei einem Patienten aus der Kontrollgruppe (RI = 0,58)	27
Abbildung 3.3: RI-Bestimmung bei einem Leberzirrhosepatienten mit Aszites (RI = 0,84)	27

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1.1: Sonographische Leberzirrhosezeichen (54)	5
Tabelle 1.2: Schweregradeinteilung von Ösophagusvarizen (24), modifiziert nach Paquet	7
Tabelle 1.3: Klinische Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE)	10
Tabelle 1.4: Child-Pugh-Klassifikation (46)	10
Tabelle 1.5: Zwei Formen des HRS	12
Tabelle 1.6: Pathogenese des HRS (14)	14
Tabelle 1.7: Hepatorenales Syndrom, Diagnosekriterien des Internationalen Aszitesclubs (5)	15
Tabelle 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien	23
Tabelle 4.1: Klinische und laborchemische Parameter in der Übersicht	33
Tabelle 4.2: Retentionswerte der Patienten mit Leberzirrhose	34
Tabelle 4.3: Sonographische Parameter der Gruppen 1 bis 4 in der Übersicht	35
Tabelle 4.4: Mittelwerte der renalen RI-Messung der Gruppen 1 bis 4	37
Tabelle 4.5: p-Werte der einzelnen Gruppenvergleiche	38
Tabelle 4.6: Renale RI-Werte der Gruppe 4 nach dem Patientenalter unterteilt	40
Tabelle 4.7: Regressionsanalyse zur Altersabhängigkeit des renalen RI in Gruppe 4	41
Tabelle 4.8: Errechnete Normwerte des renalen RI für die Patienten der Gruppe 4	41
Tabelle 4.9: Renale RI-Werte der Gruppe 3 nach dem Patientenalter unterteilt	42
Tabelle 4.10: Renale RI-Werte der Gruppe 4 nach dem Geschlecht unterteilt	43
Tabelle 4.11: Renale RI-Werte (mit p-Werten) bei Leberzirrhose in Abhängigkeit des Kreatinins i.S.	44
Tabelle 4.12: Vergleich der Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit von Aszites und Kreatinin i.S.	46
Tabelle 5.1: Renale RI-Werte der Kontrollgruppe im Literaturvergleich	53
Tabelle 5.2: Renale RI-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose, im Literaturvergleich	57
Tabelle 5.3: RI-Messung bei Patienten mit HRS, Bardi et al. (7)	58
Tabelle 5.4: Patienten mit Leberzirrhose unter Beachtung des Grenzwertes RI = 0,70 (eigene Daten)	58
Tabelle 5.5: RI-Messung bei Leberzirrhosepatienten mit Nierenfunktionsstörung, Maroto et al. (37)	59

DIAGRAMMVERZEICHNIS

Diagramm 1.1: Überlebenskurven bei HRS Typ-1 und HRS Typ-2 (21)	17
Diagramm 1.2: RI Altersprofil bei Gesunden, Kuzmic et al. (35)	20
Diagramm 4.1: Prozentuale Verteilung der Ätiologie bei den Patienten mit Leberzirrhose	30
Diagramm 4.2: Mittelwerte der renalen RI-Messung der Gruppen 1 bis 4	36
Diagramm 4.3: Verteilung der renalen RI-Werte der Gruppen 1 bis 4	37
Diagramm 4.4: Renale RI-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Signifikanzniveau	39
Diagramm 4.5: Renale RI-Werte der Gruppe 4 nach dem Patientenalter unterteilt	40
Diagramm 4.6: Renale RI-Werte der Gruppe 3 nach dem Patientenalter unterteilt	42
Diagramm 4.7: RI-Messung bei Patienten mit Leberzirrhose in Abhängigkeit des Kreatinins i.S.	44
Diagramm 4.8: p-Werte aus dem Vergleich von ZnK-Gruppe mit ZeK-Gruppe	45

ABKÜRZUNGEN

CHE	Cholinesterase
CT	Computertomographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HE	hepatische Enzephalopathie
Harnstoff-N	Harnstoff Stickstoff
HRS	hepatorenales Syndrom
i.S.	im Serum
IU/h	Internationale Einheiten pro Stunde
K	Kalium
MAL	mittlere Axillarlinie
max.	maximaler Wert
MCL	mittlere Clavicularlinie
mg/d	Milligramm pro Tag
min	Minute
min.	minimaler Wert
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Patientenanzahl
Na	Natrium
n.s.	nicht signifikant
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PI	Pulsatilitäts Index
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RI	Resistance Index
RR	Blutdruck nach Riva-Roci
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
SD	Standardabweichung
SNS	sympathisches Nervensystem
v	Geschwindigkeit
VAL	vordere Axillarlinie
vs.	versus
ZeK	Leberzirrhose mit erhöhtem Serumkreatinin
ZnK	Leberzirrhose mit normalem Serumkreatinin

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Hans Christoph Kaiser
Wohnort: Landsberger Straße 106, 80339 München
Geburtstag und –ort: 16.05.1977 in Reutlingen
Eltern: Karin Kaiser, geb. Striffler; Reinhold Kaiser († 26.07.1991)
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1983 - 1987 Grundschule, Gauselfingen
1987 - 1993 Progymnasium, Burladingen
1993 - 1996 Gymnasium, Hechingen
06/1996 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

08/1996 - 09/1997 Kreiskrankenhaus Hechingen

Hochschulbildung

11/1997 - 10/2004 Studium der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
1999 Ärztliche Vorprüfung
2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
29.10.2004 Approbation als Arzt

Promotion

2003 - 2005
04/2003 - 10/2003 Im Rahmen der Dissertationsarbeit ganztägige Tätigkeit
im Funktionsbereich der Abdomensonographie in der
Medizinischen Klinik Innenstadt, Universität München

Götzberger M, Kaiser HC, Landauer N, Dieterle C, Heldwein W, Schiemann U:
Stellenwert der dopplersonographischen Messung des Resistance Index an arteriellen
Nierengefäßen bei Patienten mit Leberzirrhose. Z Gastroenterol 2003; 41: 949, Abstract

Götzberger M, Kaiser HC, Landauer N, Dieterle C, Heldwein W, Schiemann U:
Intrarenale Dopplersonographie zur Beurteilung der Nierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose.
Z Gastroenterol 2004; 42: 798, Abstract

Götzberger M, Kaiser HC, Landauer N, Dieterle C, Heldwein W, Schiemann U:
Stellenwert der Bestimmung des intrarenalen Resistance Index bei Patienten mit Leberzirrhose
zur frühzeitigen Detektion von Nierenfunktionsstörung. Med Klin 2005; 100: P920, Abstract

Berufliche Tätigkeiten

seit 01/2005 Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik Innenstadt der
Universität München, Direktor: Prof. Dr. M. Reincke
Gastroenterologische Abteilung, Leiter: Prof. Dr. W. Heldwein

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. W. Heldwein danke ich herzlich für die Ermöglichung, in der gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Klinik zu promovieren und zu arbeiten sowie für die Durchsicht meiner Arbeit.

Bei Herrn PD Dr. Uwe Schiemann durfte ich den Umgang mit dem Sonographiegerät und dem Schallkopf erlernen. Für die hervorragende Einarbeitung und Betreuung während der Tätigkeit im Funktionsbereich der Abdomensonographie bedanke ich mich ganz herzlich. Im Klinikalltag und auch außerhalb der Klinik lernte ich ihn sehr schätzen und bin froh um diese Zeit. Danken möchte ich ihm auch für die gründliche und zügige Durchsicht meiner Arbeit.

Frau Dr. Manuela Götzberger hat mich bei der Entstehung dieser Arbeit ausgezeichnet betreut. Ich bedanke mich ganz herzlich für das überaus große Engagement, für zahlreiche Gespräche und für rasche und sehr hilfreiche Korrekturen. Sie war mir stets eine wichtige Ansprechpartnerin und gab mir wertvolle Ratschläge und wohlwollende Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. A. König, Frau H. Beranek und Herrn Peter Behl danke ich ganz besonders für die äußerst hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, danke ich herzlich, auch für die vielen ungenannten Kleinigkeiten, ohne die eine erfolgreiche Durchführung nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter und meinen Geschwistern für den Rückhalt in der Familie und die Unterstützung während der Zeit des Studiums und der Durchführung der Promotion.