

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Ebert)

Prospektiver Vergleich der sonografisch bestimmten Steifigkeit und
Perfusion des Nierenparenchyms als Marker unterschiedlicher renaler
Auswirkungen der Leberzirrhose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Christian Nikolaus Hagel

aus
Wiesbaden
2022

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Matthias Ebert

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN	4
2.1 Leberzirrhose	4
2.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie	4
2.1.2 Pathophysiologie	5
2.1.3 Klinik, Diagnostik und Therapiegrundlagen	5
2.1.4 Klassifikationen	6
2.1.5 Folgen der Leberinsuffizienz.....	8
2.1.6 Portale Hypertension	10
2.1.7 Aszites.....	11
2.1.8 Niereninsuffizienz bei Leberzirrhose und das hepatorenale Syndrom.	13
2.1.9 Problematik des Kreatininspiegels bei Leberzirrhose	17
2.2 Elastografie und Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI).....	19
2.2.1 Technische Grundlagen	19
2.2.2 Anwendung von ARFI an Leber und Niere	20
2.2.3 Einflussfaktoren auf die Nierensteifigkeit.....	21
2.3 Perfusionsmessung mittels Duplex-Ultraschall	22
2.3.1 Technische Grundlagen	22
2.3.2 Anwendung und Aussagekraft des Duplex-Ultraschalls.....	23
2.4 Kontrastmittel-gestützte Durchblutungsmessung im Ultraschall.....	23
2.4.1 Technische Grundlagen	23
2.4.2 Aussagekraft von quantitativen CEUS-Messungen	24
2.4.3 Anwendungsgebiete und Anwendungssicherheit	24
3 ZIELSETZUNG UND FORSCHUNGSFRAGEN.....	26
4 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	27
4.1 Studiendurchführung	27
4.2 Untersuchungskollektiv	27
4.2.1 Stichprobe	27
4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	28
4.3 Untersuchungsmethodik	29
4.3.1 Erfassung von Patientendaten und Anonymisierung.....	29
4.3.2 Grundprinzipien der Ultraschalluntersuchung	30
4.3.3 Steifigkeitsmessung des Nierenparenchyms mittels ARFI.....	30
4.3.4 Duplex-Perfusionsmessung der Niere.....	31
4.3.5 Aszitespunktion und Besonderheiten bei Punktionspatienten.....	33

4.3.6	Kontrastmittelgestützte Evaluation der Nierendurchblutung	33
4.4	Statistische Methoden.....	36
5	ERGEBNISSE.....	37
5.1	Klinische und laborchemische Parameter	37
5.1.1	Demografische Merkmale.....	37
5.1.2	Laborchemische Nierenretentionsparameter.....	37
5.1.3	Schweregrad der Zirrhose.....	38
5.2	Sonografische Parameter	39
5.2.1	Morphologische Resultate.....	39
5.2.2	Quantitative Resultate	39
5.2.3	Messungen vor und nach Aszitespunktion.....	40
5.3	Gruppenunterschiede und Korrelationen.....	42
5.3.1	Unterschiede zwischen den Patientengruppen	42
5.3.2	Unterschiede nach Child-Stadien.....	46
5.3.3	Quantitative Korrelationen.....	48
5.3.4	Alters- und Geschlechtsabhängigkeit	54
5.4	Renale Veränderungen nach therapeutischer Aszitespunktion	58
6	DISKUSSION.....	60
6.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	60
6.2	Diskussion der Methoden.....	61
6.2.1	Zusammenfassung der Methoden	61
6.2.2	Allgemeine methodische Aspekte	61
6.2.3	ARFI	62
6.2.4	Duplex-Sonografie	63
6.2.5	Messungen vor und nach Aszitespunktion, CEUS	63
6.3	Diskussion der Ergebnisse	63
6.3.1	ARFI	63
6.3.2	Duplex.....	65
6.3.3	Veränderung nach therapeutischer Aszitespunktion, CEUS	66
6.4	Ausblick.....	67
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	71
8	LITERATURVERZEICHNIS	73
8.1	Zitierte Literatur	73
8.2	Eigene Publikationen	81
9	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	82
10	LEBENS LAUF.....	85
11	DANKSAGUNG	86

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ADH	Antidiuretisches Hormon, Vasopressin
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
CEUS	Kontrastmittelgestützter Ultraschall (contrast enhanced ultrasound)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepatorenales Syndrom
HVPG	Hepatic venous pressure gradient (Lebervenen-Druckgradient)
INR	International Normalized Ratio (Gerinnungswert)
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
KI	Konfidenzintervall
LVP	Large volume paracentesis (großvolumige Aszitespunktion)
MELD	Model for end-stage liver disease
mTTI	Mean transit time local
NGAL	Neutrophilengelatinase-assoziiertes Lipocain
NO	Stickstoffmonoxid
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PI	Pulsatilitätsindex (pulsatility index)
PICD	Parazentese-induzierte Kreislaufdysfunktion
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
pSWE	Point shear wave elastography (Scherwellenelastografie)
PW	Pulsed wave Doppler
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RI	Widerstandsindex (resistive index)
ROI	Region of interest
RT	Rise time
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis

SD	Standardabweichung (standard deviance)
SE	Strain elastography
TAMn	Time average velocity mean (Mittlere Durchschnittsgeschwindigkeit)
TE	Transiente Elastografie (zum Beispiel FibroScan®)
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
V_{ed}	Enddiastolische Flussgeschwindigkeit
V_{sys}	Maximale systolische Flussgeschwindigkeit
WiAUC	Area under the curve (wash-in)
WiPI	Wash-in perfusion index

Hinweise:

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text stets die männliche Form gewählt, nichtsdestotrotz gelten die jeweiligen Angaben, sofern nicht ausdrücklich spezifiziert, geschlechtsunabhängig.

FibroScan® ist eine eingetragene Marke von ECHOSSENS, Paris, Frankreich.

SonoVue® und VueBox™ sind eingetragene Marken von Bracco Suisse S.A., Manno, Schweiz.

ACUSON S2000™ und HELX™ sind eingetragene Marken von Siemens Medical Solutions USA, Inc., Malvern, PA, USA.

1 EINLEITUNG

„The person was about 25 years of age, a soldier in one of his Majesty’s Regiments here in town; who contracted his distemper with drinking much water. [...] A paracentesis [...] was made by me [...] whereby we drew from the patient about 3 pints of brinish liquor, and within 4 days after as much more, the next day morning he dyes [...]”¹

Dies schrieb John Brown, englischer Anatom und Chirurg, im Jahr 1685 in einem Brief an die Royal Society. Darauffolgend berichtete er über den Obduktionsbefund des Patienten: Neben mehr Aszites fand er in der eröffneten Bauchhöhle des Patientenleichenams eine großflächige Peritonitis und eine vergleichsweise kleine Leber mit unregelmäßiger Oberfläche. Damit war John Brown der Erste in der Medizingeschichte, der das klinische Bild der Leberzirrhose und die Punktion des als Komplikation der Zirrhose aufgetretenen Aszites beschrieb – auch wenn er dabei irrtümlicherweise einen hohen Wasserkonsum für das Krankheitsbild verantwortlich machte.¹

Dass es möglicherweise nicht Wasser war, welches der Soldat im Übermaß getrunken hatte, postulierte der Pathologe Matthew Baillie über ein Jahrhundert später, als er die „Tuberkel der Leber“, wie er die Krankheit nannte, erstmals mit erhöhtem Alkoholkonsum in Verbindung brachte.² Schlussendlich war es jedoch erst René Laennec, der Erfinder des Stethoskops, der in seiner 1819 veröffentlichten Abhandlung „De l’auscultation médiante“ den Begriff „Zirrhose“ prägte – angelehnt an das griechische Wort *kirrhos*, auf deutsch „gelbbraun“³ – und noch heute ist „Laennec’s cirrhosis“ ein in Nordamerika gebräuchlicher Eigenname der Leberzirrhose.⁴

Zweihundert Jahre nach Laennec haben die medizinische Wissenschaft und Praxis enorme Fortschritte gemacht – die komplexe Pathophysiologie der Leberzirrhose gehört genau wie ihre gezielte Diagnostik und Behandlung zur Grundausbildung eines jeden Internisten – und doch gibt es noch zahlreiche offene Fragen. Diese sind nicht zuletzt motiviert von den auch heute noch sehr hohen Prävalenz- und Mortalitätsraten der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen, sowohl europa- als auch weltweit. Ein besseres Verständnis und eine effizientere Diagnostik der Komplikationen werden entscheidend dazu beitragen, diese Fragen beantworten und damit die nach wie vor schlechte Prognose der Leberzirrhose und ihrer Folgen verbessern zu können.

2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Leberzirrhose

2.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Die Leberzirrhose ist die gemeinsame Endstrecke verschiedener Lebererkrankungen in Form einer Vernarbung des Leberparenchyms, die mit einer Destruktion der Parenchymstruktur der Leber und der Ausbildung bindegewebiger Septen einhergeht.⁵ Sie führt zu portaler Hypertension, die sich auch auf diverse andere Organsysteme auswirken kann, und letztendlich im schlechtesten Fall zu terminalem Leberversagen.⁶ Außerdem stellt Leberzirrhose den größten Risikofaktor für die Entstehung eines hepatozellären Karzinoms dar.⁷

Im Gegensatz zur früher verbreiteten Sichtweise sollte Leberzirrhose nach aktuellem Forschungsstand allerdings nicht mehr als kategorisch irreversible, terminale Krankheit betrachtet werden, da besonders frühe Stadien der Erkrankung eine sehr gute und teilweise sogar heilbare Prognose zeigen.⁸

Dennoch stellt Leberzirrhose in der aktuellen Global Burden of Disease-Studie 2019 weltweit mit einer Million jährlicher Todesfälle und einer Mortalität von 19,0/100 000 die zehnthäufigste und deutschlandweit dreizehnhäufigste Todesursache dar.^{9, 10} Die globale Prävalenz steigt seit den 1980er Jahren stetig und liegt in Mitteleuropa heutzutage bei geschätzten 250 pro 100.000, wobei genaue Angaben aufgrund der symptomfreien Anfangsstadien der Erkrankung schwierig zu treffen sind. Männer sind im Vergleich zu Frauen ungefähr doppelt so häufig betroffen.⁵

Sowohl Prävalenz als auch Ätiologie unterscheiden sich im europaweiten Vergleich stark: Während in Italien und Osteuropa virale Ursachen, vor allem Hepatitis C, die Hauptursachen von Leberzirrhose darstellen, überwiegt in Zentral- und Westeuropa schädlicher Alkoholkonsum deutlich.¹¹ Dahingegen ist Hepatitis B in Asien und in Afrika südlich der Sahara Hauptgrund für die Entwicklung einer Leberzirrhose.⁶

Andere Ätiologien sind zum Beispiel die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, medikamentöse Auslöser wie Amiodaron und verschiedene Zytostatika, Autoimmunhepatitiden und Speichererkrankungen wie Hämochromatose oder Morbus Wilson sowie weitere, seltener zu Leberzirrhose führende Grunderkrankungen.⁵ Kann nach

ausreichender Diagnostik keine Ätiologie sicher benannt werden, spricht man von einer kryptogenen Leberzirrhose.¹²

2.1.2 Pathophysiologie

Wird die Leber chronischer parenchymaler Schädigung ausgesetzt, werden durch eine Aktivierung der Ito-Zellen (hepatische Sternzellen) und eine konsekutiv gesteigerte Kollagensynthese in der extrazellulären Matrix beschädigte Gewebereiche fibrotisch umkapselt und langfristig ersetzt.

Durch die gesteigerte Bildung von Bindegewebe werden die Gefäßstrukturen der Leber (teil-)verlegt (Kapillarisation der Lebersinusoide), hierdurch geht Leberparenchym zugrunde, der Blutdruck in der Pfortader steigt und es entstehen Umgehungskreisläufe. Folglich kommt es zu intrahepatischen (und im Verlauf auch extrahepatischen) Shunts zwischen portalen und arteriellen Gefäßen auf der einen und venösen beziehungsweise cavalen Gefäßen auf der anderen Seite. Die Gesamtheit der genannten pathologischen Veränderungen bezeichnet man als Leberzirrhose.^{6, 8}

Die Folgen der Zirrhose sind vielfältig: Der portale Blutdruck steigt und die Syntheseleistung der Leber sinkt ebenso wie ihre Metabolisierungsfunktion. All dies hat vielschichtige Konsequenzen, durch die es zu diversen intra- und extrahepatischen Komplikationen kommen kann. Diese werden ab Kapitel 2.1.5 im Detail beschrieben.

2.1.3 Klinik, Diagnostik und Therapiegrundlagen

Eine Leberzirrhose zeigt oftmals einen a- bis oligosymptomatischen Beginn des Krankheitsverlaufes. Häufig wird sie zum Beispiel als Zufallsbefund bei Blutuntersuchungen oder bildgebenden Maßnahmen, erst spät im Rahmen einer Dekompensation oder oftmals auch erst bei einer Obduktion festgestellt.^{6, 8}

Zu den Allgemeinsymptomen zählen Müdigkeit und Minderung der Leistungsfähigkeit, ein Druckgefühl im Oberbauch und Meteorismus. Verschiedene klinische Merkmale wie Leberhautzeichen oder die Klinik der verschiedenen Komplikationen (s.u.) machen die Diagnose einer Leberzirrhose wahrscheinlicher.⁵ Durch bildgebende Verfahren wie Ultraschall (B-Bild, Duplex, Elastografie, siehe unten), Computertomografie und Magnetresonanztomografie kann der Verdacht erhärtet werden. Auch wenn die Leberbiopsie nach wie vor den Goldstandard zur Diagnose der Leberzirrhose

darstellt,⁶ wird diese in der klinischen Praxis zunehmend von (non-invasiven) bildgebenden und elastografischen Methoden (siehe Kapitel 2.2) verdrängt.

An erster Stelle einer Zirrhosetherapie sollte stets die Elimination möglicher auslösender Faktoren stehen. Strikte Alkoholkarenz verbessert die Prognose und den histologischen Zustand des Leberparenchyms signifikant und sollte daher dringend erlangt werden – wenn nötig, auch mithilfe strukturierter psychotherapeutischer und/oder psychiatrischer Unterstützung.^{13, 14}

Bei viraler Genese der Zirrhose sollte eine gezielte antivirale Therapie in Betracht gezogen werden,⁸ wobei besonders die chronische Hepatitis C in jüngerer Vergangenheit mit großem Erfolg medikamentös geheilt werden konnte.¹⁵ Bei autoimmuner Genese besteht respektive eine Indikation zur immunsuppressiven Therapie und bei Speichererkrankungen sollten Maßnahmen zur Verringerung des Eisen- beziehungsweise Kupfergehalts im Blut beziehungsweise im Leberparenchym eingeleitet werden.⁸

2.1.4 Klassifikationen

Es existieren zwei im klinischen Alltag häufig genutzte Klassifikationen zur Einschätzung der Schwere einer Leberzirrhose: die Einteilung in *Child-Pugh-Turcotte-Stadien* (Child-Stadien) und der *Model of End Stage Liver Disease-Score* (MELD-Score).

Der Child-Pugh-Turcotte-Score (auch genannt Child-Pugh-Score oder Child-Score) nach Charles Gardner Child und Jeremiah G. Turcotte, modifiziert von R.N. Pugh, zieht eine Kombination von Blutwerten und klinischen Charakteristika in Betracht – neben Serumalbumin, Serumbilirubin und Quick- beziehungsweise INR-Wert fließen auch das Vorliegen von Aszites und einer hepatischen Enzephalopathie (West-Haven-Klassifikation, siehe auch Kapitel 2.1.5) semiquantitativ in die Stadieneinteilung ein. Diese klinischen Parameter sind prognostisch wichtig, jedoch aufgrund der subjektiven Beurteilung ausgesprochen fehleranfällig.

Der Child-Score wird nach den in Tabelle 1 dargestellten Punkten berechnet. Zu beachten ist dabei, dass bei PBC und PSC als Ätiologie der Leberzirrhose höhere Grenzwerte des Bilirubins gelten.

Je nach Summe der vergebenen Punkte wird die Zirrhose schließlich in eines von drei Stadien eingeteilt: Child A (5-6 Punkte), Child B (7-9 Punkte) oder Child C (10-15 Punkte).¹⁶

Tabelle 1: Child-Pugh-Score zur Klassifikation des Schweregrads einer Leberzirrhose (modifiziert nach Pugh et al.¹⁶ und Schuppan et al.⁶). Die hier aufgeführten Bilirubin-Grenzwerte gelten nicht bei PBC oder PSC als Ätiologie der Leberzirrhose.

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Grad der Enzephalopathie	keine	I - II	III - IV
Aszites	kein	gering	massiv
Bilirubin [mg/dl]	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Albumin [g/dl]	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
INR	< 1,70	1,71 – 2,20	> 2,20

Der MELD-Score wurde ursprünglich zur Abschätzung der Prognose von Zirrhosepatienten nach Anlage eines TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) entwickelt,¹⁷ im Verlauf jedoch unter anderem auch als Score zur Prognoseevaluation bei Patienten mit Leberzirrhose im Allgemeinen und zur Beurteilung des möglichen Benefits einer Lebertransplantation validiert.^{18, 19}

Der initiale MELD-Score wird aus Kreatinin-, Bilirubin- und INR-Wert im Patientenserum mittels folgender Formel berechnet:

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

Hierbei gelten u.a. diese Regeln:²⁰

- Alle Laborwerte unter 1,0 werden auf 1,0 korrigiert.
- Kreatinin-Werte über 4,0 mg/dL werden auf 4,0 mg/dL korrigiert. Bei Patienten mit zwei oder mehr Dialyse-Therapien oder unter kontinuierlicher Hämodialyse innerhalb der letzten 7 Tage wird der Kreatinin-Wert auf 4,0 mg/dL festgelegt.
- Der maximale MELD-Score ist 40.

Gemäß aktuellen Empfehlungen wird bei einem MELD-Score über 11 ein korrigierter Score unter Einbezug des Serum-Natriums mithilfe folgender Formel berechnet:

$$MELD = MELD_i + 1,32 * \left(137 - Na \left[\frac{mmol}{L} \right] \right) - \left[0,033 * MELD_i * \left(137 - Na \left[\frac{mmol}{L} \right] \right) \right]$$

Hierbei werden Natrium-Werte unter 125mmol/L auf 125mmol/L und Natrium-Werte über 137mmol/L auf 137mmol/L korrigiert.²⁰ Somit wird insbesondere bei schwer kranken Patienten ein höherer prognostischer Wert erreicht.²¹

Bei statistischen Analysen, die den MELD-Score einbeziehen, ist jedoch zu beachten, dass dieser ordinalskaliert ist. Eine Bildung von Mittelwerten ist hierbei beispielsweise unzulässig; ebenso muss bei der Frage nach der Signifikanz einer Korrelation der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (ρ) berechnet werden.²²

Metaanalyse-Daten zufolge haben Child- und MELD-Score in den meisten Situationen eine vergleichbare prognostische Wertigkeit bei Patienten mit Leberzirrhose.²³

2.1.5 Folgen der Leberinsuffizienz

Die Folgen der chronischen Schädigung des Leberparenchyms und des Untergangs der Hepatozyten sind vielfältig, lassen sich jedoch grob in drei Kategorien einteilen: Syntheseinsuffizienz, Metabolisierungsinsuffizienz und hämodynamische Komplikationen.

Die Abnahme der Syntheseleistung der Leber hat vor allem durch Mangel an pro- und antithrombotischen Mediatoren (vor allem Gerinnungsfaktoren) und Thrombopoetin eine Störung der Blutgerinnung zur Folge. Diese kann sowohl hypo- also auch hyperkoagulabile Zustände hervorrufen, sodass sowohl das Risiko für Blutungen als auch das für Thrombosen erhöht ist.²⁴

Auch die Metabolisierungsfunktion der Leber ist aufgrund des Zelluntergangs und der Ausbildung portosystemischer Shunts reduziert. Die verringerte hepatische Konjugation von Bilirubin, welches im Abbau des Hämoglobins entsteht, resultiert in einer erhöhten Bilirubinretention. Ab Serumbilirubinwerten von >2 mg/dl kann dabei oft eine typische Gelbfärbung (Ikterus, Gelbsucht) der Skleren sowie bei stärker erhöhten Werten auch der Haut und Schleimhäute beobachtet werden.

Auch Östradiol kann nicht mehr suffizient metabolisiert werden. Der folglich erhöhte Östrogenspiegel im Patientenblut hat vielfältige Folgen, u.a. Spidernävi, Palmarerytheme und eine Gynäkomastie bei männlichen Patienten.⁶

Auf gleiche Art und Weise kann das beim Abbau von Nahrungsprotein entstehende Ammoniak von der Leber nicht mehr in ausreichendem Maß in Harnstoff

umgewandelt werden. Die potentielle klinische Folge der neurotoxischen Ammoniakakkumulation mit konsekutivem Hirnödem ist eine hepatische Enzephalopathie (HE).²⁵ Das Einsetzen der HE wird oftmals zusätzlich durch zum Beispiel gastrointestinale (wie unter anderem Ösophagusvarizen-)Blutungen, bakterielle Infektionen, Elektrolytentgleisungen oder Medikamente (vor allem Sedativa) getriggert.²⁶

Die Prävalenz der manifesten HE liegt bei Patienten mit Leberzirrhose bei 30-45%²⁷, die Prävalenz der sogenannten minimalen HE sogar bei bis zu 80%.²⁸ Die minimale HE äußert sich dabei in unspezifischen Symptomen wie Aufmerksamkeitsmangel, Rechenschwäche, affektiven Störungen, Fahruntauglichkeit und/oder Fallneigung und wird oftmals nicht ärztlich diagnostiziert, unter anderem aufgrund der Überschneidung der HE-Symptomatik mit den Symptomen eines krankheitsbedingt reduzierten Allgemeinzustands, den neuropsychiatrischen Folgen eines (ehemaligen oder fortgesetzten) Alkoholabusus oder eines Alkoholentzugsyndroms.^{28, 29}

Die manifeste HE wird zusätzlich durch eine progrediente Desorientiertheit, einen *flapping tremor* (Asterixis, einziges pathognomonisches Symptom der HE) sowie in den fortgeschrittenen Stadien durch Reaktionsverlangsamung und Somnolenz bis hin zum hepatischen Koma mit Stammhirnschädigung geprägt. Als diagnostische Hilfsmittel stehen die Messung der kritischen Flimmerfrequenz sowie psychometrische Tests zur Verfügung.²⁶ Eine routinemäßige Bestimmung des Ammoniakspiegels im Patientenplasma wird nicht empfohlen.³⁰ Die Stadieneinteilung der HE geschieht meist nach den *West Haven*-Kriterien, oder alternativ, besonders bei schwerer HE, auch mithilfe des *Full Outline Of Unresponsiveness (FOUR)*-Scores.²⁵

Die hepatische Enzephalopathie ist potentiell reversibel. Therapeutisch stehen zunächst die Behandlung auslösender Faktoren (siehe oben) sowie die Therapie mit Lactulose (oder Lactilol) im Vordergrund.²⁶ Die Gabe von Lactulose senkt dabei die intestinale Ammoniakresorption und ist seit langer Zeit mit Erfolg etabliert.³¹ Als Sekundärprophylaxe bei rezidivierender HE kann Rifaximin eingesetzt werden, ein Antibiotikum, welches selektiv die Ammoniak-produzierenden Bakterien der Darmflora eliminiert.³² Auch die Nahrungsergänzung mit verzweigtkettigen Aminosäuren hat einen positiven Effekt.³³

Die Prognose von Leberzirrhosepatienten mit hepatischer Enzephalopathie variiert stark, ist jedoch tendenziell deutlich schlechter als ohne HE, weshalb Zirrhosepatienten mit HE nach Möglichkeit für eine Lebertransplantation gelistet werden sollten.³⁴

2.1.6 Portale Hypertension

Die portale Hypertension ist die wichtigste hämodynamische Komplikation der Leberzirrhose (Pathophysiologie siehe Kapitel 2.1.2) und stellt den Hauptgrund für das Auftreten der wichtigsten weiteren Komplikationen dar. Sie wird diagnostiziert, wenn der gemessene Pfortaderdruck (Hepatic venous pressure gradient, HVPG) mehr als 5mmHg beträgt.⁸

Während eine (u.a. durch ein Stickoxid(NO)-Missverhältnis und die Ausschüttung von Cannabinoiden vermittelte) Vasodilatation im Splanchnikusgebiet die portale Hypertension im Falle einer *kompensierten* Zirrhose zumindest teilweise ausgleicht,^{35, 36} wird der Pfortaderdruck bei *dekompensierter* Zirrhose ab ca. 10mmHg klinisch relevant, da sich portokavale Umgehungskreisläufe, meist in Form von Ösophagusvarizen, bilden.⁸ Varizenblutungen, die ab einem HVPG von ca. 12mmHg auftreten, sind prognostisch hochgefährliche Ereignisse, sodass jeder Patient bei Erstdiagnose einer Leberzirrhose sowie danach in Abständen von höchstens 3 Jahren ein Screening bezüglich Ösophagusvarizen erhalten sollte.³⁷

Dem Auftreten von Varizenblutungen kann zum Beispiel durch Gabe von nicht-selektiven Betablockern zur Senkung des HVPG oder durch endoskopische Gummibandligatur primärprophylaktisch vorgebeugt werden, wobei sich beide Methoden hinsichtlich der Reduktion des Blutungsrisikos in einer Metaanalyse Bias-kontrollierter Studien nicht unterschieden.³⁸

Bei akuten Blutungen stehen die Volumenstabilisation sowie die Blutungsstillung mittels Gabe eines Vasopressin-Analogons (zum Beispiel Terlipressin) und endoskopischer Gummibandligatur im Vordergrund. Primär unkontrollierbare Blutungen können mithilfe der Anlage eines TIPS (siehe unten) gestillt werden. Eine antibiotische Behandlung zur Prophylaxe von Infektionen und der HE (siehe oben) ist bei akuten Blutungen ebenfalls indiziert.^{8, 37}

2.1.7 Aszites

Eine weitere mögliche Folge der portalen Hypertension und Vasodilatation im Splanchnikusgebiet ist die Ansammlung seröser Flüssigkeit in der Bauchhöhle (Aszites).

Als Reaktion auf die Splanchnikusdilatation wird zur Aufrechterhaltung des effektiven systemischen Blutvolumens das Herzminutenvolumen gesteigert. Versagt dieser Mechanismus, werden als nächster Kompensationsversuch vasokonstriktive und antinatriuretische Mediatoren ausgeschüttet, die zur Wasser- und Kochsalzretention führen, zum Beispiel durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Teils des vegetativen Nervensystems.^{8, 39} Klinisch auffälliger Aszites kann zwar auch im Rahmen anderer Erkrankungen (zum Beispiel bei Herzinsuffizienz oder malignen Erkrankungen) auftreten, ist in 75-85% der Fälle jedoch zirrhosebedingt.^{40, 41} Dabei ist Aszites die häufigste und meist erste Komplikation, die bei Zirrhosepatienten klinisch auffällig wird⁴² und bedarf deshalb zunächst gründlicher ätiologischer Abklärung.

Zur Diagnose von Aszites empfiehlt die aktuelle S2k-Leitlinie neben einer ausführlichen Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der Bestimmung von Nieren- und Leberwerten sowie Serum- und Urinelektrolyte auch eine diagnostische Aszitespunktion mit Bestimmung von Zell- und Granulozytenzahl sowie Eiweißgehalt bei allen Patienten mit neu aufgetretenem Aszites.³⁰

Die Entwicklung von Aszites, insbesondere therapierefraktärem Aszites (siehe unten) hat mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 15% im Vergleich zu Zirrhosepatienten ohne Aszites mit 79% eine ausgesprochen starke Auswirkung auf die Prognose der Patienten.⁴³

Aus diesem Grund sollte klinisch nachweisbarer Aszites stets therapiert werden, wobei die symptomatische Kontrolle im Vordergrund steht. Bestandteile der Initialtherapie sind eine ausreichend eiweißhaltige Ernährung und die Gabe von Spironolacton (in der Regel zunächst 100mg/Tag). Ist der Therapieerfolg auch unter höheren Dosen von Spironolacton nicht zufriedenstellend, kann zusätzlich ein Schleifendiuretikum gegeben werden. Besonders bei therapierefraktärem Aszites ist außerdem eine Restriktion der Kochsalzzufuhr auf 5g/Tag empfehlenswert.^{30, 44}

Die eiweißhaltige Ernährung im Rahmen der Basistherapie von Aszites ist auch bei (drohender) hepatischer Enzephalopathie (siehe Kapitel 2.1.5) empfehlenswert – die

früher praktizierte Eiweißrestriktion bei Enzephalopathie hat keinen erwiesenen Benefit⁴⁵ und längere Nüchternphasen sollten vermieden werden.⁴⁶

Die Diuretikatherapie hingegen sollte bei HE, Nierenversagen oder schwerer Hyponatriämie eher unterlassen werden, wobei bei letzterer ein alternativer kurzfristiger Therapieversuch mit Vasopressin-V2-Rezeptorantagonisten (zum Beispiel Tolvaptan) durchgeführt werden kann, hierbei sind jedoch hohe Nebenwirkungsraten zu berücksichtigen.⁵⁰

Therapierefraktärer Aszites wird definiert als Aszites, der nicht oder nicht nachhaltig suffizient mit Diuretika in Maximaldosis therapiert werden kann, weil die diuretische Therapie entweder keine ausreichende Wirkung zeigt oder weil sie, beispielsweise bei Verschlechterung der Nierenfunktion, kontraindiziert ist.⁴⁷

In solchen Fällen wird häufig eine Punktionsdrainage des Aszites (siehe unten) durchgeführt. Jedoch sollte auch eine TIPS-Anlage in Erwägung gezogen werden, bei der das Portalstromgebiet durch direkten Anschluss an eine Lebervene permanent entlastet wird. Dabei ist ein TIPS (Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) der wiederholten therapeutischen Aszitespunktion hinsichtlich des Therapieerfolgs und des Patientenüberlebens überlegen. Die Wahrscheinlichkeit des Neuauftretens einer HE unterscheidet sich entgegen früher verbreiteter Annahmen zwischen beiden Therapieoptionen nicht, wenn auch die Gesamtprävalenz von HE bei Patienten mit TIPS höher ist.⁴⁸

Dennoch ist die therapeutische Aszitespunktion weiterhin ausgesprochen verbreitet, was sich zum einen mit den Kontraindikationen der TIPS-Anlage (u.a. vorbestehende HE \geq Grad 2, Serum-Bilirubin $>5\text{mg/dl}$, HCC, kardiale Ejektionsfraktion $<40\%$, komplette Pfortaderthrombose)⁵⁰ erklären lässt – zum anderen spielen die gute Materialverfügbarkeit, schnelle Durchführbarkeit, leichte Erlernbarkeit und der geringe Kostenaufwand der Aszitespunktion eine nicht unerhebliche Rolle.

Zur (kurzfristigen) Entlastung des Aszites wird dabei unter sterilen Bedingungen eine Kanüle (zum Beispiel eine großlumige Venenverweilkanüle) durch einen Einstich im vorzugsweise linken seitlichen Unterbauch⁴⁹ in die Peritonealhöhle eingebracht und die Aszitesflüssigkeit ohne Sog oder externen Druck abgelassen. Hierbei können bei Bedarf auch Proben zu diagnostischen Zwecken gesichert werden.⁵⁰ Zur anfänglichen Bestimmung der Punktionsstelle und zur (Re-)Evaluation der Aszitesmenge,

besonders bei schwer zu punktierenden Patienten, sollte vor der Punktion eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens durchgeführt werden.⁵⁰

Hinsichtlich der Risiken der Parazentese sind akute Komplikationen wie schwere Blutungen oder klinisch relevante Darmverletzungen selten.^{51, 52} Die bei der Leberzirrhose vorliegende Vasodilatation im Splanchnikusgebiet verursacht jedoch, wie bereits erläutert, ein niedrigeres effektives Blutvolumen und somit eine systemisch gestörte Hämodynamik. Diese Problematik kann durch eine großvolumige Aszitespunktion (LVP) aggraviert werden. Der genaue Mechanismus dahinter ist bis heute nicht vollständig geklärt, der plötzliche Abfall des intraabdominellen Drucks trägt jedoch zumindest partiell dazu bei, dass sich die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet verstärkt, wodurch sich die systemische Hämodynamik akut verschlechtert.⁵³ Diese als Parazentese-induzierte zirkulatorische Dysfunktion (PICD) bezeichnete Komplikation einer Aszitespunktion erhöht das Risiko eines Aszitesrezidivs und die Patientenmortalität im Allgemeinen. Außerdem ist die PICD mit einer prärenal bedingten Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert und kann so signifikant zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz und eines hepatorenalen Syndroms (siehe unten) beitragen.⁵⁴

Da das Volumen (im Gegensatz zur Flussgeschwindigkeit⁵⁵) der Punktion die Entstehung einer PICD signifikant beeinflusst, wird gemäß aktuellen Leitlinien bei Punktionsvolumina >5l zur Volumenexpansion eine Gabe von 6-8g Humanalbumin pro Liter drainiertem Aszites empfohlen³⁰, was die Patientenmortalität signifikant senkt.⁵⁶

Eine häufige⁵⁷ und prognostisch sehr ungünstige⁵⁸ Komplikation von Aszites ist die spontane Durchwanderung der Darmwand durch Bakterien und die Infektion des Aszites, die sogenannte spontan bakterielle Peritonitis. Diese sollte daher bei Risikopatienten primärprophylaktisch sowie beim Eintreten stets kalkuliert antibiotisch behandelt werden.³⁰

2.1.8 Niereninsuffizienz bei Leberzirrhose und das hepatorenale Syndrom

Niereninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit Leberzirrhose – sie betrifft ca. 20% aller stationär aufgenommenen Zirrhosepatienten⁵⁹ – und hat einen erheblich negativen prognostischen Einfluss (siehe unten).^{39, 60-62}

Ein akutes Nierenversagen ist im Allgemeinen unter anderem über einen Anstieg des Serumkreatinins von mindestens 0,3 mg/dl und/oder $\geq 50\%$ im Vergleich zu einem Vorwert der letzten drei Monate über einen Zeitraum von 48 Stunden definiert. Liegt dies bei Leberzirrhosepatienten vor, müssen zusätzlich folgende Bedingungen erfüllt sein, um die Diagnose eines hepatorenalen Syndroms zu stellen ⁶³:

- Sichere Diagnose von Leberzirrhose und Aszites
- Kein therapeutisches Ansprechen auf zwei Tage langes Absetzen der diuretischen Therapie und Ansetzen einer intravenösen Albumingabe
- Andere mögliche Ursachen eines Nierenschadens wie Hypovolämie, (entzündliche) Nephropathien, strukturelle Ursachen oder nephrotoxische Medikamente können ausgeschlossen werden.

Das hepatorenale Syndrom wird in einen schnell progredienten Typ I (Verdopplung des Serumkreatinins auf $\geq 2,5$ mg/dl in unter 2 Wochen) und einen deutlich langsamer progredienten und prognostisch weniger gravierenden Typ II (Serumkreatinin 1,5 bis 2,5 mg/dl) eingeteilt. ^{30, 64}

Pathophysiologisch wird davon ausgegangen, dass die oben genannte zirrrosebedingte Vasodilatation im Splanchnikusgebiet als Folge der Leberzirrhose ein sogenanntes *arterial underfilling* verursacht, welches noch zusätzlich durch eine mögliche zirrhotische Kardiomyopathie weiter verschlechtert werden kann. ^{65, 66} Dies verursacht eine kompensatorische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH, Vasopressin) und Noradrenalin. Während der Vasodilatation im Splanchnikusgebiet damit meist nicht suffizient entgegen gewirkt werden kann, führt dieser Mechanismus jedoch besonders an den arteriellen Nierengefäßen zu einer starken Vasokonstriktion und damit zu einer (potentiell reversiblen) Verschlechterung der Nierenfunktion ³⁵ (siehe Abbildung 1).

Besonders bei Typ I liegt oftmals ein klinisch feststellbarer Trigger der akuten Verschlechterung der Nierenfunktion vor. Zu den häufigsten Auslösern zählen hierbei Infektionen beziehungsweise eine Sepsis (vor allem im Rahmen einer SBP) sowie großvolumige Aszitespunktionen (siehe oben). Dabei kommt es in beiden Fällen zu einer akuten Verschlechterung der systemischen Hämodynamik. ³⁵

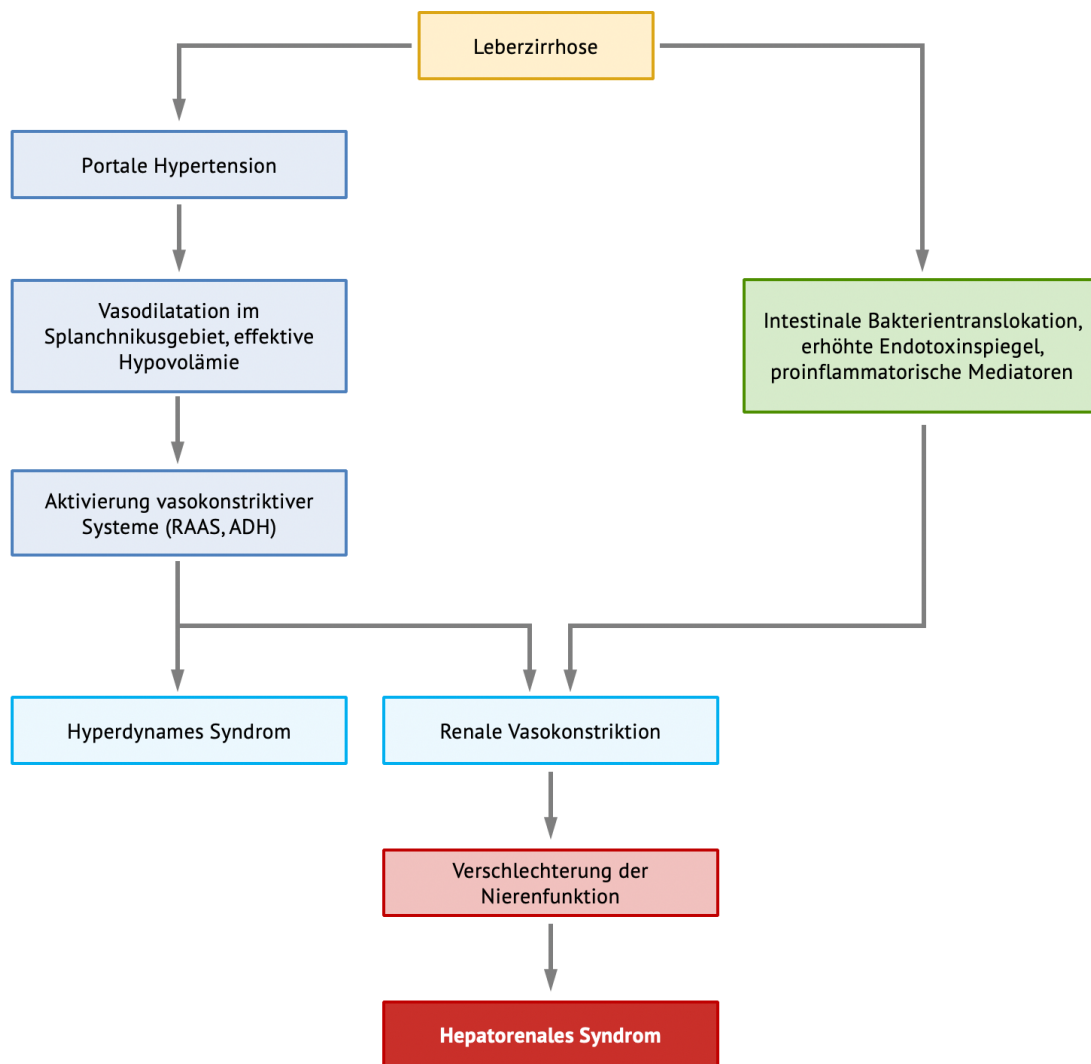


Abbildung 1: Pathophysiologische Mechanismen der Nierenfunktionsverschlechterung bei Leberzirrhose (angelehnt an Francoz et al.⁶⁷). Trigger wie Exsikkose, gastrointestinale Blutungen, Infektionen oder eine (zirrhotische) Kardiomyopathie können das Fortschreiten der dargestellten Prozesse auslösen und/oder verstärken.

Zusätzliche Faktoren wie die Hochregulierung proinflammatorischer Mediatoren (zum Beispiel *toll-like receptor 4* (TLR4)⁶⁸ und Interleukin 17A (IL-17A)⁶⁹) im Rahmen der Zirrhose sowie erhöhte Endotoxinspiegel⁷⁰ und eine verstärkte Bakterientranslokation durch die Darmwand⁷¹ werden ebenfalls als potentielle Mechanismen diskutiert, die zur Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen.

Es herrscht Uneinigkeit über die Antwort auf die Frage, ob es im Rahmen des HRS zu bleibenden strukturellen, das heißt histologisch nachweisbaren Veränderungen des Nierenparenchyms kommt. Während traditionellerweise von rein funktionellen Veränderungen ohne morphologische Konsequenzen ausgegangen wird, stellen

postmortale histopathologische Untersuchungen an HRS-geschädigten Nieren bei Menschen⁷² und am Tiermodell⁷³ dies infrage.

Die Therapie des hepatorenenalen Syndroms Typ I besteht bei Erfüllung der diagnostischen Kriterien aus einer (trotz initial fehlenden Ansprechens) fortgeführten Albumingabe (täglich 20-40g) und der zusätzlichen Gabe von Terlipressin (ADH-Analogon).^{30, 63}

Die kombinierte Therapie mit Humanalbumin und Terlipressin führt in 58-77% der Fälle zur Verbesserung der Nierenfunktion, gemessen am Kreatininspiegel.^{74, 75} Vom Einsatz alternativer Plasmaexpander anstelle von Humanalbumin wird aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgeraten.³⁰ Das HRS Typ II sollte im Gegensatz dazu gemäß der Therapieempfehlungen zu refraktärem Aszites behandelt werden (siehe oben).

Zusätzlich zu den genannten Therapieansätzen sollte bei Patienten mit HRS, analog zum therapierefraktären Aszites, eine TIPS-Anlage in Erwägung gezogen werden.³⁰

Die einzige kurative Therapie des HRS ist allerdings eine Lebertransplantation, deren Durchführbarkeit jedoch sowohl von der strengen Indikationsstellung beziehungsweise dem Fehlen von Kontraindikationen, der Erfüllung der Kriterien zur Aufnahme eines Patienten auf die Transplantationsliste, als auch in nicht unerheblichem Maße von der Verfügbarkeit eines Transplantats abhängt.³⁵

Nach erfolgreicher Lebertransplantation verbessert sich die Prognose von Patienten mit HRS stark (6-Monats-Überleben 100% bei transplantierten Patienten vs. 34% bei Patienten mit Albumin- und Terlipressintherapie).⁷⁶

Es bestehen Optionen zur Prävention des hepatorenenalen Syndroms:

Die primärprophylaktische Gabe von 400mg Norfloxacin täglich konnte in einer Studie von Fernandez et al⁷¹ die 1-Jahres-Inzidenz von SBP (7% vs. 61%; $p < 0,001$) und HRS (28% vs. 41%; $p < 0,02$) sowie die 1-Jahres-Mortalität (48% vs. 60%; $p = 0,05$) signifikant senken.

Wie bei großvolumigen Aszitespunktionen (siehe oben) kann auch im Rahmen einer SBP die prophylaktische Albumingabe die Prognose des Patienten verbessern. Metaanalysedaten hierzu zeigen bei Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis unter Albumingabe eine deutliche Reduktion der Inzidenz von akuter Niereninsuffizienz (gepoolte Odds Ratio 0,21, 95% Konfidenzintervall) und der Krankenhausmortalität (gepoolte Odds Ratio 0,34, 95% Konfidenzintervall).⁷⁷

Schlussendlich bleibt die Niereninsuffizienz im Rahmen der Zirrhose jedoch weiterhin eine hochrelevante Komplikation, die trotz adäquater Therapie zu einer erheblich gesteigerten Patientenmortalität führt.

So zeigen Patienten mit akutem Nierenversagen und Leberzirrhose eine durchschnittliche 6-Monats-Überlebensrate von nur 20%.⁵⁹ Bei Diagnose eines hepatorenen Syndroms ist die Differenzierung zwischen Typ 1 (mediane Überlebenszeit: 1 Monat) und Typ 2 (mediane Überlebenszeit: 6,7 Monate) prognoseentscheidend⁶² (siehe auch Abbildung 2).

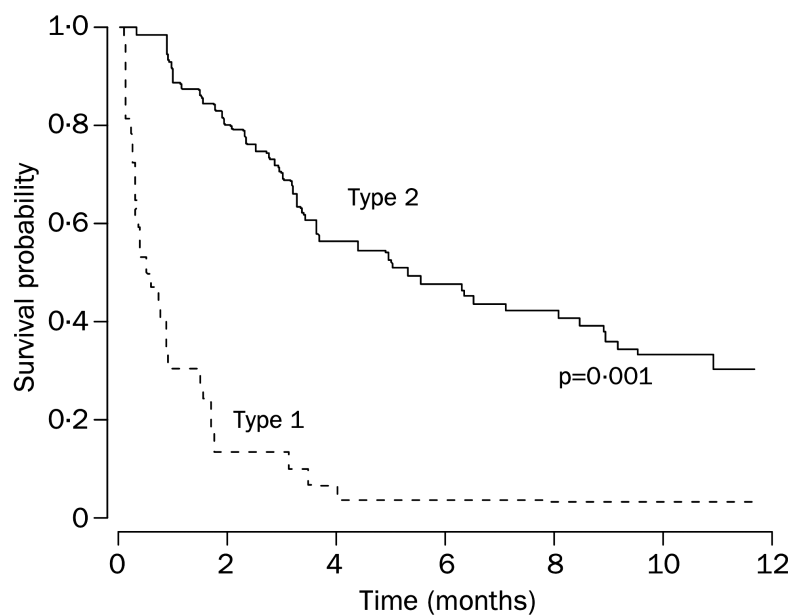


Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Leberzirrhosepatienten nach der Diagnose eines HRS Typ 1 beziehungsweise 2 (Quelle: Gines et al.⁶⁴, Wiederverwendungs-Lizenz erteilt durch Elsevier/The Lancet)

Doch selbst ein kleiner Anstieg des Serumkreatinins, der den Schwerekriterien des hepatorenen Syndroms nicht gerecht wird, kann das Überleben von Leberzirrhosepatienten beeinträchtigen, sogar wenn das erhöhte Serumkreatinin noch im Referenzbereich des jeweiligen Labors liegt.⁷⁸

2.1.9 Problematik des Kreatininspiegels bei Leberzirrhose

Bei gesunden Menschen mit einer durchschnittlichen westlichen Ernährung tragen exogenes und endogenes Kreatin jeweils ungefähr zur Hälfte der Kreatinbereitstellung bei,⁷⁹ welches bei Skelettmuskelaktivität in Kreatinin umgewandelt und schlussendlich renal eliminiert wird.⁸⁰

Verschiedene, häufig mit Leberzirrhose einhergehende Veränderungen bedingen jedoch eine geringere Kreatin- und Kreatininkonzentration im Blut. Hierzu gehört besonders die bei Alkoholabusus häufig vorliegende Mangelernährung, bei der es sowohl zu einem Mangel des direkt mit der Nahrung aufgenommenen Kreatins als auch des zur adäquaten endogenen Kreatinproduktion nötigen Eiweißsubstrates kommt.⁸¹ Die Synthesefunktion der Leber, die den Hauptproduktionsort von endogenem Kreatin darstellt, ist im Rahmen der Zirrhose außerdem vermindert.⁸⁰

Der Serummarker Kreatinin entsteht daraufhin durch Verstoffwechslung des Kreatins in Skelettmuskeln.⁸⁰ Dies wird durch die im Rahmen von Leberzirrhose hochprävalente Sarkopenie (48,1% der Zirrhosepatienten in Metaanalysedaten) weiter beeinträchtigt.⁸²

Dennoch wird auch bei Leberzirrhosepatienten die Nierenfunktion in der klinischen Praxis und gemäß geltenden Leitlinien³⁰ anhand des Serumkreatinins bewertet. Es existieren mehrere Formeln, nach denen die glomeruläre Filtrationsrate mithilfe des Serumkreatinins, teilweise unter Einbeziehung demografischer Parameter, geschätzt werden kann. Hierzu gehören die ursprüngliche Cockcroft-Gault-Formel⁸³, die Berechnung nach Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)⁸⁴ und nach Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).⁸⁵ Letztere ist nach aktuellem Stand die am besten validierte Methode.⁸⁶

Sowohl die Höhe des Serumkreatinins als auch die genannten Formeln zum Abschätzen der GFR suggerieren bei Zirrhosepatienten aus oben genannten Gründen signifikant zu hohe Filtrationsraten.⁸⁷⁻⁹⁰

Die wahre GFR (gemessen anhand der Iohexol-Clearance) hingegen betrug im Rahmen einer Studie von Francoz et al. bei Patienten auf der Lebertransplantationsliste mit einem Serumkreatininwert von unter 1 mg/dl zwischen 34 und 163 ml/min/1,73m².⁸⁷ Folglich ist die Prävalenz von Nierenschäden bei Leberzirrhosepatienten möglicherweise deutlich höher, als Serumkreatinin und daraus errechnete glomeruläre Filtrationsraten glauben lassen.

Die geringe Aussagekraft des Serumkreatinins in Bezug auf die tatsächliche Nierenfunktion von Zirrhosepatienten verdeutlicht den Bedarf eines alternativen diagnostischen Kriteriums für das hepatorenale Syndrom und seine Vorstufen, insbesondere im Hinblick auf die damit verbunden deutlich erhöhte Patientenmortalität.

Hierzu kommen möglicherweise auch verschiedene ultraschallbasierte Techniken infrage, die in den nachfolgenden Kapiteln zunächst in ihren Grundlagen erläutert werden sollen.

2.2 Elastografie und Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI)

2.2.1 Technische Grundlagen

Der Begriff *Elastometrie* umfasst verschiedene Techniken, um die Steifigkeit von Gewebe und Materialien zu bestimmen. *Elastografie* beschreibt dabei die in der Medizin meistverbreitete Unterart: Die durch zumeist sonografische Bildgebung unterstützte Elastometrie. Hierbei wird das Zielgewebe im Ultraschall dargestellt und seine Elastizität bei Einwirkung einer äußeren Kraft gemessen. Die verschiedenen Elastografie-Methoden unterscheiden sich hierbei sowohl anhand der Charakteristika dieser Kraft als auch anhand der Art, das Ergebnis darzustellen. Es existieren quasi-statische Methoden, bei denen der durch den Untersucher mit der Messsonde ausgeübte andauernde Druck auf das Gewebe als Scherkraft genutzt wird (strain elastography, SE), und dynamische Methoden, bei denen das untersuchte Gewebe einem mechanischen niederfrequenten Impuls durch die Messsonde ausgesetzt wird (zum Beispiel transiente Elastografie, TE, FibroScan®). Das Messergebnis kann dabei quantitativ und/oder qualitativ ausgegeben werden.⁹¹

Eine weitere dynamische Methode ist das *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging* (ARFI). Hierbei wird mittels einer Sequenz von fokussierten Ultraschallimpulsen eine dynamische Kraft auf ein definiertes Gewebevolumen ausgeübt. Dieses wird durch eine verschiebbare, zweidimensionale *Region of Interest* (ROI) im sonografischen B-Bild (B-Mode, brightness mode) in Form eines rechteckigen Kästchens visualisiert. Das Ausmaß der auf Knopfdruck ausgelösten Gewebeverschiebung ist dabei umgekehrt proportional zur Gewebesteifigkeit und liegt im ein- bis zweistelligen Mikrometerbereich, wobei die Kraftausübung nicht länger als eine Millisekunde und die Gewebeverschiebung wenige Millisekunden andauert. Da die mechanische Exzitation vom Ultraschallgerät selbst erzeugt wird, ist diese Methode weniger untersucherabhängig. Weitere Vorteile, besonders im Vergleich zur TE, sind unter anderem die Möglichkeit, leicht durch Aszites hindurch zu messen, etwas bessere Messbedingungen bei adipösen Patienten sowie eine erhöhte Genauigkeit bei der Ausrichtung und Fokussierung des mechanischen Impulses. Ein Nachteil ist jedoch, dass durch die hohe

Energiemenge, die für die Aussendung des Impulses nötig ist, der Ultraschallkopf erhitzt wird. Die anschließende obligatorische Kühldauer von einigen Sekunden begrenzt die Schnelligkeit der Untersuchung.^{91, 92}

Streng genommen bezeichnet der Begriff ARFI eine rein qualitative grafische Darstellung der Steifigkeit eines Gewebeabschnittes. Eine quantitative Abwandlung ist die *Point Shear Wave Elastography (pSWE)*, bei der die Geschwindigkeit der Gewebeschubung gemessen wird. Hierbei wird nur das quantitative Messergebnis und (abgesehen vom normalen B-Bild) keine grafische Darstellung ausgegeben.^{91, 93}

Da sich die pSWE in der Praxis, besonders bei der Charakterisierung von Leberparenchymkrankungen⁹⁴, bewährt hat, ist in der Literatur und klinischen Praxis der Begriff ARFI synonym zur pSWE geworden.

Auch in der vorliegenden Dissertation ist mit „ARFI“ stets die quantitative Abwandlung der ursprünglichen ARFI-Methode gemeint.

2.2.2 Anwendung von ARFI an Leber und Niere

Die Elastografie der Leber stellt eine seit einigen Jahren etablierte diagnostische Methode dar⁹⁵. Hierbei kann unter anderem anhand der durch Fierbinteanu-Braticevici et al.⁹⁶ postulierten Grenzwerte eine Einteilung einer Leberfibrose in vier Grade vorgenommen werden, wobei der vierte Grad („F4“) einer Leberzirrhose entspricht (siehe Abbildung 3).

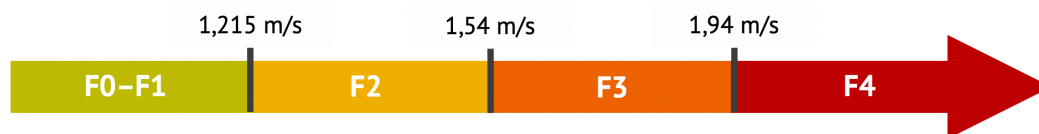


Abbildung 3: Einteilung der Leberfibrosegrade mittels ARFI-Elastografie nach Fierbinteanu-Braticevici et al.⁹⁶ Fibrosegrad F4 entspricht einer Leberzirrhose.

Der elastografisch bestimmte Fibrosegrad weist eine hohe Korrelation mit dem histologischen Fibrosegrad auf, sodass mithilfe der ARFI-gestützten Bestimmung des Schweregrads einer Leberfibrose in der Praxis häufig auf eine invasive Diagnostik in Form einer Biopsie verzichtet werden kann.

Im Gegensatz zur Elastografie der Leber existieren zur Steifigkeitsmessung am Nierenparenchym bisher jedoch nur wenig Daten.

Während in manchen Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen errechneter GFR und Nierensteifigkeit festgestellt wurde⁹⁷, konnte in mehreren anderen Studien eine signifikante Korrelation zwischen chronischer Niereninsuffizienz (unterschiedlicher Ätiologien) mit erniedrigter errechneter GFR und Scherwellengeschwindigkeit, also einem weicherem Nierenparenchym, nachgewiesen werden.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie zeigten sich im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant niedrigere Steifigkeitswerte des Nierenparenchyms, wobei das Vorliegen einer Proteinurie keinen Einfluss auf die Nierensteifigkeit hatte. Daher erscheinen glomeruläre Schäden als Ursache der niedrigeren Steifigkeit unwahrscheinlich.¹⁰⁰

Außerdem konnte bei Kindern mit vesikoureteralem Reflux eine signifikant niedrigere Nierensteifigkeit bei steigendem Refluxgrad und schwererem Nierenschaden (gemessen mittels DMSA-Nierenzintigrafie) festgestellt werden.¹⁰¹

All dies steht dabei im Kontrast zur Leberfibrose und -zirrhose, bei der eine erhöhte Steifigkeit des Leberparenchyms auf einen pathologischen Befund hinweist.^{94, 95}

Hu et al¹⁰² postulierten, die niedrigere Nierensteifigkeit sei paradoxerweise ein direktes Resultat der oftmals mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz einhergehenden Nierenfibrose, deren Einfluss auf die physikalischen Gewebeeigenschaften sich aus ungeklärten Gründen von der Leber unterscheide.

Daten von Asano et al¹⁰³ widersprechen dem und stellen eine mögliche Erklärung dar: Selbst bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit konsekutiver Fibrose überwiegt demnach die renale Durchblutung, nicht die Fibrose, im Einfluss auf die Nierensteifigkeit. Das Nierenparenchym wird bei fortschreitender Niereninsuffizienz also aufgrund der schlechteren Perfusion nicht fester, sondern weicher.

2.2.3 Einflussfaktoren auf die Nierensteifigkeit

Zur Anwendung der ARFI-Elastografie an der Niere gibt es wenig publizierte Daten, die die Methode bei nierengesunden Probanden differenziert bewerten. In einer prospektiven Studie an nierengesunden Patienten wurden allerdings das Alter und das Geschlecht der Patienten als signifikante Einflussfaktoren auf die Nierensteifigkeit identifiziert, wobei bei Männern und bei höherem Patientenalter niedrigere Scherwellengeschwindigkeiten und damit niedrigere Nierensteifigkeiten gemessen wurden.¹⁰⁴

Im Übrigen korrelieren die Steifigkeiten der rechten und linken Niere bei Abwesenheit struktureller Abnormitäten (zum Beispiel einer Schrumpfniere) stark miteinander beziehungsweise zeigen keinen signifikanten Seitenunterschied.^{98, 105}

2.3 Perfusionsmessung mittels Duplex-Ultraschall

2.3.1 Technische Grundlagen

Treffen Schallwellen auf bewegte Teilchen (zum Beispiel fließendes Blut), bewirkt der Doppler-Effekt eine Frequenzänderung. Das Ausmaß dieser Differenz zur Ursprungsfrequenz kann farblich kodiert und örtlich zugeordnet als Überlagerung des B-Bildes visualisiert werden. Dabei steht zumeist die Farbe Rot für eine auf die Sonde zugewandte, die Farbe Blau für eine von der Sonde weg gerichtete Bewegung. So können bei Ultraschalluntersuchungen Blutgefäße, genauer gesagt der Blutfluss in diesen, sein Verlauf und die Strömungsrichtung dargestellt werden. Diese farbkodierte Duplexsonografie kann bei Bedarf mit einem Spektraldoppler (PW, Pulse Wave Doppler) kombiniert werden, um den zeitlichen Verlauf des Blutflusses und Geschwindigkeitsverläufe darstellen und qualitativ sowie quantitativ analysieren zu können.¹⁰⁵

Hierbei werden über den Verlauf mehrerer Pulsschläge unter anderem folgende Geschwindigkeiten gemessen:

- Maximale systolische Flussgeschwindigkeit (V_{sys})
- Enddiastolische Flussgeschwindigkeit (V_{ed})
- Mittlere Durchschnittsgeschwindigkeit ($TAMn$, *time average velocity mean*)

Aus diesen Werten können zwei Indizes errechnet werden:

- RI: *resistive index* (Widerstandsindex) nach Pourcelot

$$RI = \frac{V_{sys} - V_{ed}}{V_{sys}}$$

- PI: *pulsatility index* (Pulsatilitätsindex) nach Gosling

$$PI = \frac{V_{sys} - V_{ed}}{TAMn}$$

Diese erlauben eine im Vergleich zu absoluten Flussgeschwindigkeits-Parametern verlässlichere Charakterisierung des Blutflusses in den untersuchten Gefäßen. Dabei sind sowohl RI als auch PI Maße für den arteriellen Gefäßwiderstand distal des Messpunktes.¹⁰⁶

2.3.2 Anwendung und Aussagekraft des Duplex-Ultraschalls

Neben der Erfassung von Gefäßstenosen und Thrombosen in diversen Körperregionen, zum Beispiel zur Diagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder einer peripher-venösen Thrombose,¹⁰⁵ ist die Verwendung zur Quantifizierung der Nierenperfusion ein gängiges Anwendungsgebiet der Duplexsonografie.

Unter anderem ist sie Teil der Diagnostik von Nierenarterienstenosen, Nierenvenenthrombosen, diabetischen Nephropathien, vaskulitischen Erkrankungen und Raumforderungen der Niere. Außerdem kann die Prognose einer Transplantatnierenfunktion anhand dopplersonografischer Kriterien spezifiziert werden.¹⁰⁷ Auch bei der duplexsonografischen Beurteilung der Nieren von Zirrhosepatienten wurden signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe, u.a. ein signifikant höherer RI, beobachtet.^{108, 109} Götzberger et al.¹¹⁰ konnten für den RI als prognostischen Parameter hinsichtlich des Überlebens von Leberzirrhose-Patienten sogar eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber des MELD-Scores in Sensitivität und Spezifität nachweisen.

2.4 Kontrastmittel-gestützte Durchblutungsmessung im Ultraschall

2.4.1 Technische Grundlagen

Um die Perfusion eines Organs noch detaillierter darzustellen, wird eine bildgebende Methode benötigt, die Gefäße und ihren Blutfluss bis auf kapillare Ebene darstellen kann. Eine Möglichkeit dazu stellt die intravenöse Gabe eines Kontrastmittels dar. Für kontrastmittelgestützte Ultraschalluntersuchungen (CEUS) sind dabei Substanzen vonnöten, die durch große Impedanzunterschiede die Schallreflektion verstärken.¹¹¹ Ideal hierfür sind Gase (zum Beispiel Perfluoropropan oder Schwefelhexafluorid), die in Kombination mit einer Hüllsubstanz (zum Beispiel Humanalbumin oder Phospholipiden) Mikrobäschen im Blutstrom bilden.¹¹² Diese Bläschen diffundieren durch ihre Größe (1 bis 10µm) nicht nach extravasal¹¹³ und weisen ähnliche Fließeigenschaften wie Erythrozyten auf.¹¹⁴

Werden besagte Mikrobläschen Ultraschallwellen ausgesetzt, reagieren sie in Form von Kontraktionen und Expansionen, also Schwingungen. Die Frequenzen dieser Schwingungen entsprechen dabei nicht nur der Grundfrequenz des einwirkenden Ultraschallsignals, sondern auch gewissen ganzzahligen Vielfachen der Ursprungsfrequenz, wodurch harmonische Schwingungen entstehen.¹¹¹ Diese können vom verwendeten, CEUS-fähigen Ultraschallgerät in Echtzeit detektiert und neben dem „normalen“ B-Bild visualisiert werden, wodurch das An- und Abfluten des Kontrastmittels im Zielorgan dargestellt und mit einer Auswertungssoftware quantifiziert werden kann.¹¹⁵ Dabei ist es möglich, sowohl den Blutfluss in einzelnen Gefäßen als auch die kapillare Perfusion von Parenchymabschnitten zu beurteilen.¹¹⁶

2.4.2 Aussagekraft von quantitativen CEUS-Messungen

Wei et al. wiesen mithilfe einer Methode, die auf der Zerstörung der Gasbläschen durch einen mechanischen Impuls basiert (*Burst-Replenishment-Methode*), eine sehr hohe Korrelation von CEUS-Signalstärke und invasiv gemessenem myokardialen¹¹⁷ und renalen¹¹⁸ Blutfluss nach.

Als Alternative zur Burst-Replenishment-Methode wurde die sogenannte *Bolus-Tracing-Methode* entwickelt, bei der die Mikrobläschen nicht zerstört werden, sondern ihr eigenes An- und Abfluten in einer definierten Region of Interest (ROI) quantitativ analysiert wird.¹¹⁹ Bei letzterer Methode kann neben mehreren, die An- und Abflutungsdynamik beschreibenden Parametern, wie der *area under the curve (wash-in)* (WiAUC) und der *rising time* (RT), auch ein anflutungsbezogener Perfusionsindex (*wash-in perfusion index*, WiPI) als Quotient von WiAUC und RT berechnet werden.

Parameter der beiden Methoden, die hämodynamisch ähnliche Qualitäten abbilden, korrelieren dabei stark miteinander, insbesondere der relative Blutfluss (rBF) der Burst-Replenishment-Methode mit dem WiPI der Bolus-Tracing-Methode.¹²⁰

2.4.3 Anwendungsgebiete und Anwendungssicherheit

Im klinischen Alltag ist die wohl gängigste Anwendung von Kontrastmittel-gestütztem Ultraschall die qualitative Beurteilung von Leberherden.¹²¹

Quantitative Methoden sind, abgesehen von der Kontrastmittel-gestützten Echokardiografie¹¹³, aktuell experimenteller Natur, wobei neben der quantitativen Beurteilung der Perfusion von Tumoren, zum Beispiel der Prostata¹¹⁹ oder des Pankreas¹²², auch die Messung der Durchblutung von nicht-neoplastischem Organewebe, zum Beispiel der Leber¹²³ oder der Nieren, einen Stellenwert hat.

Bei der Beurteilung der renalen Perfusion wurde CEUS bereits unter anderem erfolgreich zur akkuraten quantitativen Bewertung der Perfusion transplantierte Nieren und zur Vorhersage einer akuten Abstoßungsreaktion eingesetzt.¹²⁴ Außerdem wird von Schneider et al. ein Einsatz auf Intensivstationen zur genaueren Bestimmung der renalen Blutversorgung bei kritisch kranken Patienten vorgeschlagen.¹¹² In Bezug auf Patienten mit Leberzirrhose und das hepatorenale Syndrom suggerieren erste Daten eine Anwendbarkeit in der Frage nach dem Therapieerfolg einer Terlipressin-Gabe.¹²⁵ Auch hier ist jedoch weitere Forschung nötig, um klare Aussagen über die Interpretierbarkeit der durch CEUS ermittelten Perfusionsparameter treffen zu können.

Bei der Applikation von Kontrastmitteln jeglicher Art sind stets die möglichen Nebenwirkungen der verwendeten Substanz zu beachten. So resultierten auch bei der kontrastmittelgestützten Sonografie erste Versuche, durch das Einbringen von kleinen Gasbläschen in den Blutstrom von Patienten mit kardialen Rechts-Links-Shunt diesen darzustellen, in einer erhöhten Rate von Schlaganfällen. Da hierbei eine geschüttelte Kochsalzlösung verwendet wurde, ist dies wahrscheinlich auf eine Gasembolie durch die starken Größenschwankungen der Luftbläschen zurückzuführen.¹²⁶

Die Entwicklung moderner Ultraschall-Kontrastmittel hat seitdem jedoch zu einer hohen Anwendungssicherheit geführt. Die Gasbläschen der heute verwendeten Substanzen weisen eine deutlich höhere Stabilität und Größenuniformität auf, sodass als einzige unerwünschte Nebenwirkungen allergische Reaktionen mit einer Inzidenz von ca. 1 in 10.000 Fällen relevant bleiben.¹¹³ Insbesondere im Bereich der kontrastmittelgestützten Echokardiografie konnte in verschiedenen Studien mit hohen Fallzahlen keine erhöhte Patientenmortalität festgestellt werden.¹²⁷⁻¹²⁹

3 ZIELSETZUNG UND FORSCHUNGSFRAGEN

Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es, ultraschallbasierte Methoden zur Diagnostik von Nierenschäden im Rahmen einer Leberzirrhose in Bezug auf ihre Umsetzbarkeit und Aussagekraft explorativ zu untersuchen.

Hierbei steht neben der Duplexsonografie der Nierengefäße und der kontrastmittelgestützten Sonografie insbesondere die Steifigkeitsmessung des Nierenparenchyms mittels ARFI im Vordergrund.

Dies ist aufgrund der weltweit hohen Prävalenz der Leberzirrhose, der hohen Mortalität und der schlechten Prognose von Nierenfunktionsverschlechterungen im Rahmen einer Leberzirrhose bis hin zum hepatorenenalen Syndrom hochrelevant. Außerdem erschwert die mangelhafte diagnostische Wertigkeit des bisher genutzten Kreatininwertes die immens wichtige Diagnostik hierzu.

Daher ist die Entwicklung einer aussagekräftigen und leicht umsetzbaren diagnostischen Methode eine Herausforderung, deren Bewältigung einen potentiell essentiellen Einfluss auf die Gesundheit vieler Patienten haben wird.

Ziel der vorliegenden prospektiv-klinischen Studie ist

- die Ermittlung der Umsetzbarkeit und diagnostischen Aussagekraft routinemäßiger Messungen der Nierensteifigkeit mittels ARFI sowie der Nierenperfusion mittels Duplexsonografie und CEUS durch den Vergleich von Patientengruppen ohne und mit unterschiedlich schweren Lebererkrankungen hinsichtlich der erfassten renalen Parameter
- eine zusätzliche Evaluation der grundsätzlichen Durchführbarkeit einer Untersuchung der Veränderungen der genannten renalen Parameter nach therapeutischer Aszitespunktion

4 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

4.1 Studiendurchführung

Die Studie wurde vom Verfasser dieser Dissertation unter der Leitung und Aufsicht von Dr. med. Christoph Antoni, Oberarzt der II. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim, durchgeführt. Die kontrastmittelgestützten Messungen der Nierendurchblutung (siehe unten) wurden von Dr. Antoni vorgenommen. Untersuchungsort war die gastroenterologische Ambulanz der Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim.

Die Ethikkommission II der Universität Heidelberg (Vorsitzender: Prof. Dr. med. Jens P. Striebel) erteilte unter dem Aktenzeichen 2018-517N-MA am 20.02.2018 ein positives Votum zur Durchführung der Studie.

4.2 Untersuchungskollektiv

4.2.1 Stichprobe

In der vorliegenden Studie wurden prospektiv Daten einer Gelegenheitsstichprobe von 123 (sowohl ambulanten als auch stationären) Probanden und Patienten ausgewertet. Es erfolgte eine Gruppenzuordnung nach folgenden Merkmalen:

- *Gruppe 1 („Ko“)*: Gesunde Probanden
- *Gruppe 2 („F0-1“)*: Patienten mit Lebererkrankung und Fibrosegrad F0 oder F1 in der Elastografie
- *Gruppe 3 („F2-3“)*: Patienten mit Lebererkrankung und Fibrosegrad F2 oder F3 in der Elastografie
- *Gruppe 4 („LZ“)*: Patienten mit diagnostizierter manifester Leberzirrhose ohne Aszites
- *Gruppe 5 („LZ-A“)*: Patienten mit diagnostizierter manifester Leberzirrhose mit Aszites

10 gesunde Probanden bildeten die erste Kontrollgruppe („Ko“).

Die zweite Gruppe („F0-1“) bestand aus 10 Patienten, bei denen eine chronische Lebererkrankung (zum Beispiel toxische oder virale Hepatitis, Fettleber) bekannt war. Es wurde jedoch mittels ultraschallbasierter Elastografie am selben Tag, wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, gemäß der in Abbildung 3 dargestellten Grenzwerte ein Leberfibrosegrad von F0 bis F1 festgestellt, also keine oder nur eine sehr leichte Fibrose.

Die dritte Gruppe („F2-3“) setzte sich aus 11 Patienten mit signifikanter Leberfibrose ohne sonografische Anzeichen einer Leberzirrhose zusammen. Der elastografisch festgestellte Fibrosegrad betrug am selben Tag F2 bis F3.

Die vierte und größte Gruppe („LZ“) bestand aus 59 Patienten mit sonografisch und klinisch diagnostizierter Leberzirrhose, einem Fibrosegrad F4 in der Elastografie und keiner sonografisch ersichtlichen freien Flüssigkeit (Aszites) im Morison-Pouch (recessus hepatorenalis) in Rückenlage, was im Rahmen der Messung der Nierensteifigkeit (siehe unten) erneut überprüft wurde.

Die fünfte und letzte Patientengruppe („LZ-A“) setzte sich aus 33 Patienten zusammen, die unter diagnostizierter Leberzirrhose (mit Fibrosegrad F4 in der durchgeführten Elastografie) mit Aszites als Komplikation dieser litten, was ebenfalls im Rahmen der Steifigkeitsmessung der rechten Niere mittels Darstellung des Morison-Pouches überprüft wurde.

Von allen Probanden und Patienten wurde die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben.

4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Neben den oben genannten Haupteinschlusskriterien (Fibrose-/Zirrhosegrad, Aszites) und dem vorausgesetzten Einverständnis der Patienten beziehungsweise Probanden zur Studienteilnahme wurden Ausschlusskriterien festgelegt, bei deren Vorliegen mögliche Teilnehmer nicht in die Studie aufgenommen wurden:

- Alter zum Untersuchungszeitpunkt unter 18 Jahren oder über 85 Jahren
- Mangelnde Aufklärbarkeit (zum Beispiel Sprachbarriere oder fehlende Geschäftsfähigkeit)
- Richterlich angeordnete Betreuung

- Schwangerschaft
- aktuelles oder ehemaliges Vorliegen einer malignen Erkrankung, insbesondere eines HCC
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Zustand nach Nieren- oder Lebertransplantation
- bekannte Nephropathie, einschließlich signifikante (morphologische oder funktionelle) renale Seitenunterschiede
- Dialysepflicht
- unbehandelter arterieller Hypertonus
- Vorliegen eines funktionierenden TIPS
- akute Infektion
- akute Blutung

In folgenden Fällen wurde ein vorzeitiger Abbruch der Studienteilnahme von Patienten beziehungsweise Probanden geplant:

- Rückzug der Einwilligung oder Abbruch der Studienteilnahme seitens des Patienten
- Unzureichende Durchführbarkeit der Ultraschalluntersuchung durch patientenbedingte Faktoren, zum Beispiel Adipositas, Tremor, mangelnde Compliance
- Unerwartete Feststellung des Vorliegens eines Ausschlusskriteriums (siehe oben)
- Tod des Patienten

4.3 Untersuchungsmethodik

4.3.1 Erfassung von Patientendaten und Anonymisierung

Bei jedem Patienten wurden Name, Geburtsdatum und das Datum der Untersuchung dokumentiert und einer laufenden Nummer (Patienten-ID) mit Gruppen-Präfix zugeordnet. Die Patientenliste mit Klarnamen wurde zu jeder Zeit von den Messwerten getrennt, passwortgesichert und unzugänglich für Unbefugte aufbewahrt. Alle Messdaten wurden in einer separaten Datei anonym, lediglich der Patienten-ID zugeordnet, gespeichert.

Bei allen Patienten wurde auf die neusten im Uniklinikum Mannheim bestimmten Blutwerte zugegriffen, um folgende Werte zu dokumentieren:

- Serumkreatinin
- GFR (Berechnet nach CKD-EPI⁸⁵)
- Serumalbumin
- Serumbilirubin
- Quick-Wert und INR

Waren keine Werte der letzten 48 Stunden verfügbar, wurden diese aus einer am selben Tag entnommenen venösen Blutprobe des Patienten nachbestimmt. Bei den Probanden der Gruppe *Ko* wurden keine Laborparameter erfasst.

Die Child-Pugh-Scores der Patienten der Gruppen *LZ* und *LZ-A* wurden anhand Tabelle 1 in Kapitel 2.1.4 berechnet. Hierfür wurden die zuvor dokumentierten Laborwerte Quick, Serumalbumin und Serumbilirubin, die sonografisch semiquantitativ bestimmte Aszitesmenge (siehe unten) sowie der aktuell bestehende Grad einer hepatischen Enzephalopathie genutzt. Die MELD-Scores wurden unter Verwendung von Serumkreatinin, Serumbilirubin, INR und gegebenenfalls Natrium nach den in Kapitel 2.1.4 aufgeführten Formeln und Regeln berechnet.

4.3.2 Grundprinzipien der Ultraschalluntersuchung

Nach Erfassung der Basisdaten wurde die Ultraschalluntersuchung begonnen. Als Ultraschallgerät wurde stets das Modell ACUSON S2000TM HELXTM von Siemens mit einem 6C1HD-Abdomenschallkopf (curved array) verwendet. Die Patienten wurden in Rückenlage untersucht, je nach Möglichkeit und Ultraschallbedingungen mit dem rechten Arm über den Kopf eleviert. Die rechte Niere wurde im Längsschnitt im B-Bild eingestellt und das Vorliegen beziehungsweise Nichtvorliegen von Aszites wurde durch Beurteilung des Recessus hepatorenalis (Morison-Pouch) validiert.

4.3.3 Steifigkeitsmessung des Nierenparenchyms mittels ARFI

Nach sonografischer Darstellung der rechten Niere wurden der ARFI-Modus des Ultraschallgeräts aktiviert und in Rücksprache mit dem Patienten in Atemanhalt zehn Messungen der Nierensteifigkeit vorgenommen. Dafür wurde der durch die Ultraschallsonde auf das Gewebe ausgeübte Druck minimal gehalten. Anschließend wurde

die sogenannte *Region Of Interest (ROI)*, auf dem Bildschirm als kleines, verschiebbares Rechteck visualisiert, in das Nierenparenchym mittig zwischen Nierenkapsel und Nierenkelchen navigiert und per Knopfdruck die Scherwellengeschwindigkeit (shear wave velocity) gemessen (siehe Abbildung 4).

Nach zehn gültigen Messungen wurde das Auswertungsfenster geöffnet und ein Screenshot dessen in der digitalen Ultraschallakte des Patienten in der Software Clinic WinData (E&L medical systems GmbH, Erlangen, Deutschland) gespeichert. Im Auswertungsfenster wurden alle gültigen ARFI-Einzelmessungen, das arithmetische Mittel, der Median, die Standardabweichung und die IQR angezeigt. Diese statistischen Maße wurden vom Ultraschallgerät automatisch berechnet.

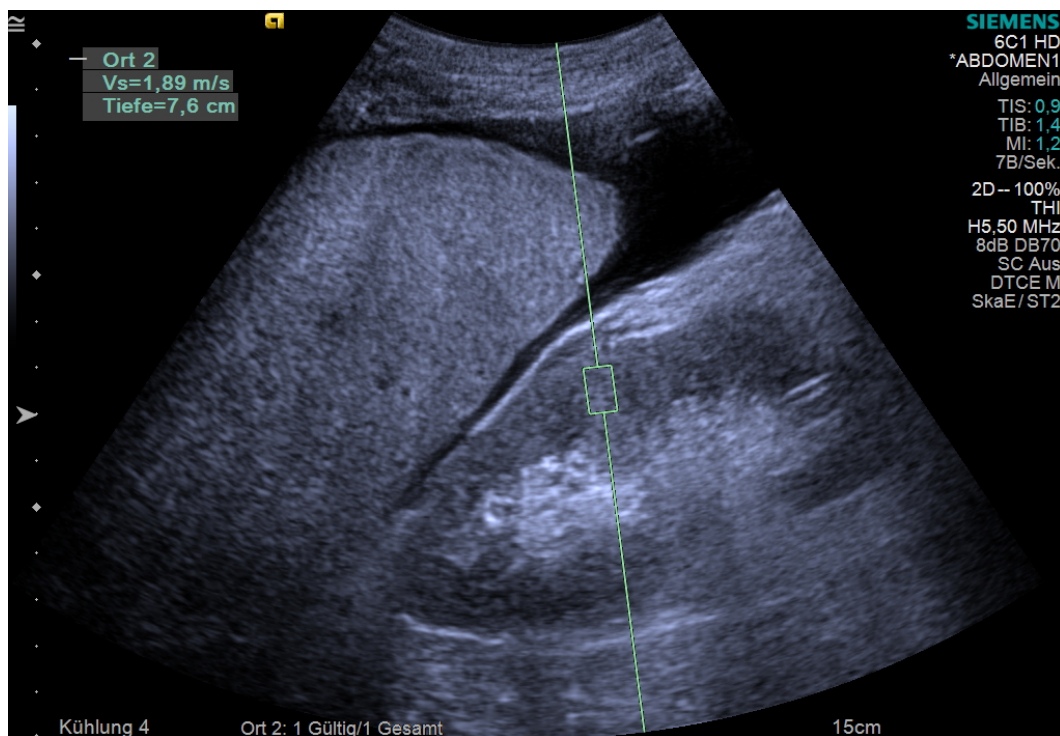


Abbildung 4: Steifigkeitsmessung der rechten Niere eines Zirrhosepatienten mit Aszites

4.3.4 Duplex-Perfusionsmessung der Niere

Im Anschluss an die Steifigkeitsmessung des Nierenparenchyms wurde die Durchblutung der Arterien der rechten Niere mittels Duplex-Ultraschall untersucht. Dazu wurden zunächst im Farbdopplerbild in der Nierenlängsachse die Arteriae interlobares renis beziehungsweise arcuatae renis aufgesucht und daraufhin die ROI auf einer vorzugsweise gut und stabil beobachtbaren, längs zum Schallkopf verlaufenden Arterie

platziert. Der Patient wurde nun dazu aufgefordert, nach bester Möglichkeit den Atem anzuhalten, um durch die Atemverschieblichkeit der Niere bedingte Messfehler zu vermeiden. Anschließend wurde das arterielle Dopplersignal über die Länge von mindestens drei Pulsschlägen auf der Flusskurve aufgezeichnet. Die Richtung des Blutflusses wurde in der Winkeleinstellung möglichst genau nachempfunden.

Danach wurden die maximale systolischen Geschwindigkeit und die minimale enddiastolische Geschwindigkeit markiert. Die verschiedenen Duplexparameter und -indizes wurden vom Ultraschallgerät automatisch errechnet und angezeigt (siehe Abbildung 5):

- V_{sys} : Maximale systolische Flussgeschwindigkeit
- V_{ed} : Enddiastolische Flussgeschwindigkeit
- TAMn: *time average velocity mean* (Mittlere Durchschnittsgeschwindigkeit)
- RI: *resistive index* (Widerstandsindex)
- PI: *pulsatility index* (Pulsatilitätsindex)

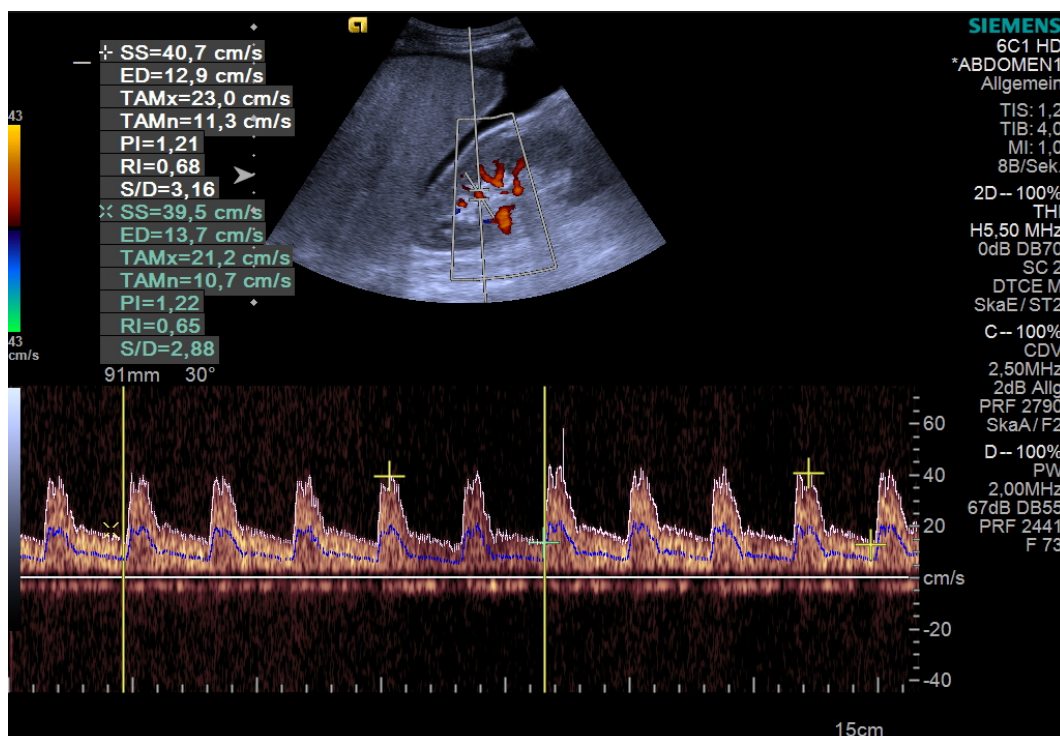


Abbildung 5: Duplex-Sonografie der rechten Niere eines Zirrhosepatienten mit Aszites. Der obere Werteblock (weiß) stellt die manuell gemessenen Daten dar, während im unteren Werteblock (grün) die automatisch bestimmten und in dieser Studie nicht verwendeten Daten aufgeführt werden.

Diese Messung wurde an drei verschiedenen Arterien der rechten Niere, nach Möglichkeit in der Nähe des kranialen und kaudalen Nierenpols sowie mittig dazwischen, durchgeführt. Es wurden Bilder der Flusskurven und der berechneten Werte in der elektronischen Ultraschallakte des Patienten in Clinic WinData (siehe oben) gespeichert. Die Resultate der drei Messungen wurden arithmetisch gemittelt.

4.3.5 Aszitespunktion und Besonderheiten bei Punktionspatienten

Bei den Patienten der Gruppe „LZ-A“, bei denen aufgrund des mangelnden Ansprechens auf Diuretikatherapie eine Indikation zur Parazentese bestand, wurde diese im Rahmen ihres geplanten Termins in der gastroenterologischen Ambulanz nach entsprechender Aufklärung und gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie³⁰ durchgeführt. Alle oben genannten sonografischen Messungen wurden sowohl unmittelbar vor der Aszitespunktion sowie unmittelbar danach durchgeführt. Nach der Parazentese wurde das Punktionsvolumen dokumentiert.

4.3.6 Kontrastmittelgestützte Evaluation der Nierendurchblutung

Allen Studienpatienten, bei denen eine Aszitespunktion durchgeführt wurde, wurde die Möglichkeit einer sowohl direkt vor als auch nach erfolgter Parazentese zusätzlichen kontrastmittelgestützten Ultraschalluntersuchung des Nierenparenchyms angeboten. Die Patienten wurden über die möglichen Risiken der Kontrastmittelinjektion (vor allem allergische Reaktionen) aufgeklärt. Alle Patienten, die das Kontrastmittel für diese Studie erhielten, waren im Rahmen einer bei HDI Global SE abgeschlossenen Patientenversicherung für den Fall eines durch die Kontrastmitteluntersuchung verursachten Gesundheitsschadens versichert.

Als Kontrastmittel wurde *SonoVue*® (Bracco S.p.A, Mailand, Italien) genutzt. Hierbei handelt es sich um 25mg gefriergetrocknetes Schwefelhexafluorid-Pulver, das in 5ml physiologischer Kochsalzlösung (Natriumchlorid 0,9%) gelöst wird.¹³⁰ Bei schriftlich dokumentiertem Einverständnis der Patienten wurde das Kontrastmittel mittels einer bereits liegenden oder hierfür gelegten peripher-venösen Verweilkanüle intravenös appliziert. Zum Zeitpunkt der Injektion wurde am Ultraschallgerät im Zwei-Bild-Modus (siehe Abbildung 6, die rechte Bildhälfte zeigt das normale B-Bild, die linke das Bild der durch das Kontrastmittel verstärkten Signale) eine Videoaufnahme gestartet.

Anschließend wurde das An- und Abfluten des Kontrastmittels beobachtet und nach vollständigem Auswaschen des Kontrastmittels die Aufzeichnung beendet. Die Patienten wurden dabei stets klinisch überwacht, um mögliche Nebenwirkungen des Kontrastmittels frühzeitig zu erkennen. Die beschriebene Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittel wurde, wie bereits erwähnt, vor und nach der Aszitespunktion durchgeführt.

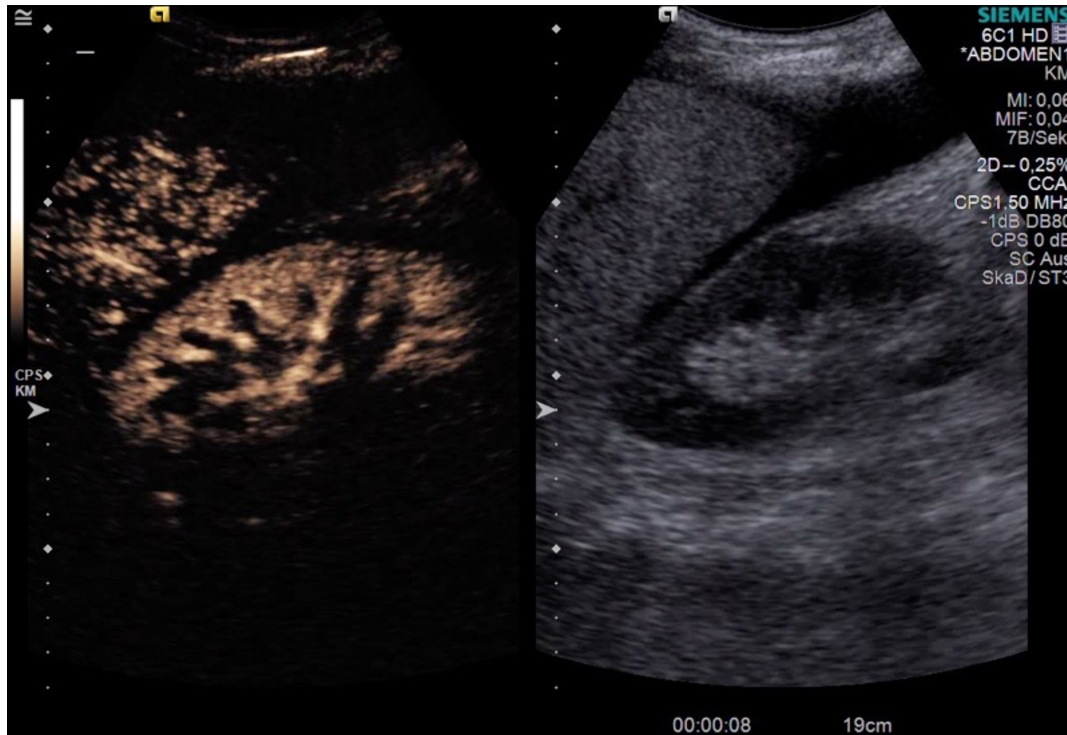


Abbildung 6: Kontrastmittelgestützte Ultraschalluntersuchung der Nierenperfusion

Die aufgezeichneten Ultraschallvideos der Kontrastmittelapplikation wurden mithilfe der Software *VueBox™* (Version 6.0.4)¹¹⁵ (Bracco S.p.A, Mailand, Italien) auf einem Computer der Ambulanz ausgewertet. Nach automatischer Stabilisation des Videos (insbesondere zur Kompensation der Atembewegungen des Patienten) wurden hierfür auf dem Videomaterial zwei kreisförmige ROIs platziert, eine über einer Arteria interlobaris beziehungsweise arcuata renis sowie eine über einem gut darstellbaren Abschnitt des Nierenrindenparenchyms (siehe Abbildung 7).

Anhand der Pixelhelligkeit in den definierten ROIs wurden von der Software Zeit-Intensitäts-Kurven (siehe Abbildung 8) berechnet, deren Analyse folgende für die Studie relevante Daten ausgab:

- WiAUC (area under the curve (wash-in))
- RT (rise time)
- WiPI (wash-in perfusion index)
- mTTL (mean transit time local)

Die obigen Daten wurden anschließend händisch in die Studiendatenbank übertragen und stichprobenartig auf ihre Plausibilität überprüft.

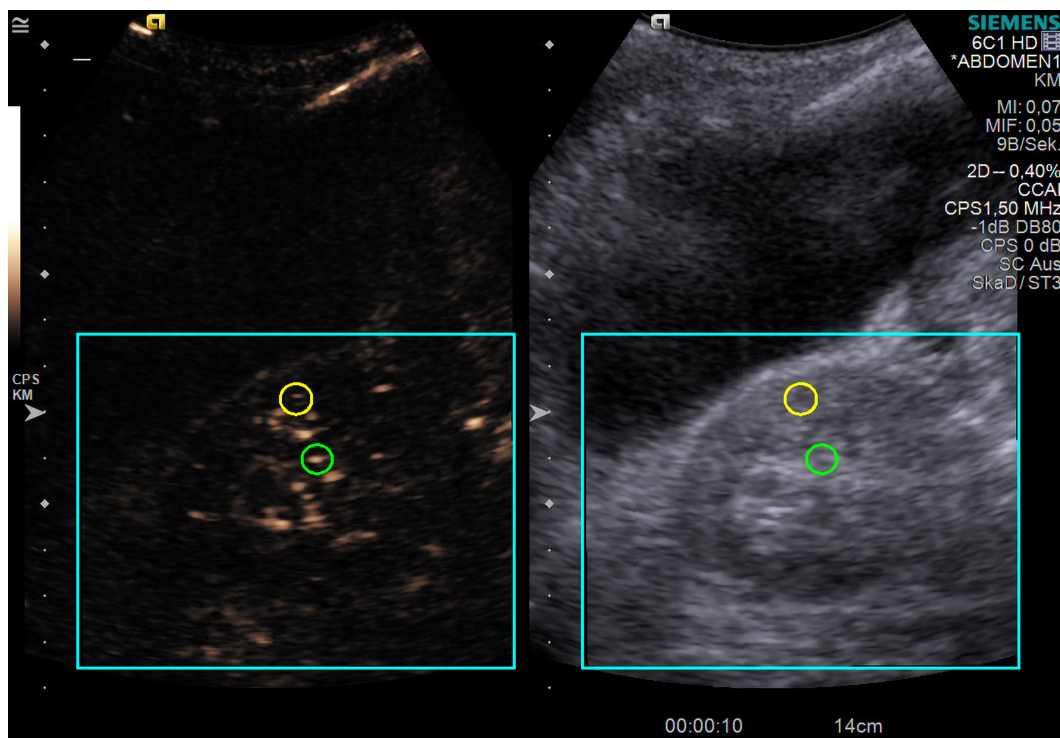


Abbildung 7: Auswertung der Bilddaten und Platzierung der ROIs mittels VueBox™-Software (arterielle ROI in Grün, parenchymale ROI in Gelb)

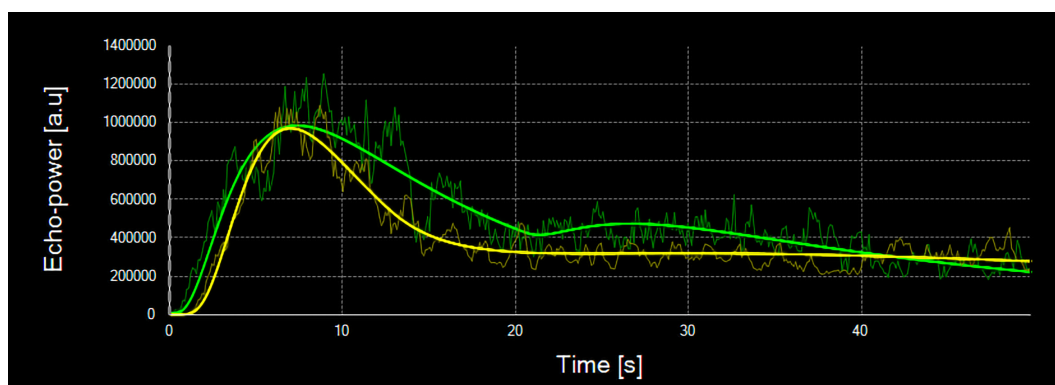


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Zeit-Intensitäts-Kurven der CEUS-Messung. X-Achse: Zeit [s], Y-Achse: Pixelhelligkeit (Echo-Power) [arbitrary unit, a.u.], arterielle Messung in Grün, parenchymale Messung in Gelb

4.4 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde die Software SAS (Version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA) unter Zuhilfenahme von Microsoft Excel (Version 16.4, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) verwendet. Bei der Erstellung von Diagrammen zur Visualisierung der Daten wurde GraphPad Prism (Version 9.0.0, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) eingesetzt.

Von allen gemessenen Werten wurden, getrennt nach Gruppen und unter Zusammenfassung einzelner Gruppen, die deskriptiven Statistiken wie Häufigkeit, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum berechnet. Bei möglichen Einflussgrößen wurden Korrelationen mit abhängigen Variablen mithilfe des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten (beziehungsweise Spearman-Korrelation bei Berechnungen, die den ordinalskalierten MELD-Score involvieren) überprüft.

Die Signifikanz des Unterschieds zwischen den Gruppen bezüglich der Mittelwerte der einzelnen Messparameter wurde zunächst im Rahmen einer Varianzanalyse überprüft. Unterschieden sich mindestens zwei Gruppen signifikant voneinander, erfolgte ein Post-hoc-Test im Sinne von Paarvergleichen (2-Stichproben-T-Test) zur Untersuchung der genauen Gruppenzugehörigkeit, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf die Wertausprägung der abhängigen Variable hatte.

Wenn sinnvoll, wurden Kovariate zur Elimination eines unerwünschten Einflusses mit einbezogen. Abschließend wurde das Signifikanzlevel nach Scheffé korrigiert.

Zur Bestimmung der Signifikanz von Gruppenunterschieden mit Einbeziehung des ordinalskalierten MELD-Scores wurde ein Wilcoxon-Test als nichtparametrisches Verfahren angewendet.

5 ERGEBNISSE

5.1 Klinische und laborchemische Parameter

5.1.1 Demografische Merkmale

Das mittlere Alter der ersten Gruppe *Ko* (gesunde Patienten, n=10) betrug $25,1 \pm 2,5$ (Standardabweichung) Jahre, 6 (60%) waren männlich, 4 (40%) weiblich.

Das Durchschnittsalter der Gruppe *FO-1* (Patienten mit Lebererkrankung ohne signifikante Fibrose, n=10) betrug $60,6 \pm 14,4$ Jahre, ein Patient (10%) war männlich, 9 Patientinnen (90%) weiblich.

Die Patienten der Gruppe *F2-3* (Patienten mit Leberfibrose, n=11) waren im Durchschnitt $55,1 \pm 11,9$ Jahre alt, 6 (54,5%) waren männlich, 5 (45,5%) weiblich.

Die zur Gruppe *LZ* gehörenden Patienten (Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites, n=59) waren durchschnittlich $60,3 \pm 11,1$ Jahre alt, 35 (59,3%) davon waren Männer, 24 (40,7%) Frauen.

Die Patienten der Gruppe *LZ-A* (Patienten mit Leberzirrhose und Aszites, n=33) die durchschnittlich $56,7 \pm 14,0$ Jahre alt waren, setzten sich aus 24 (72,7%) männlichen und 9 (27,3%) weiblichen Patienten zusammen.

5.1.2 Laborchemische Nierenretentionsparameter

In den Gruppen *FO-1*, *F2-3*, *LZ* und *LZ-A* wurde der Serumkreatininwert erfasst und daraus nach CKD-EPI⁸⁵ die glomeruläre Filtrationsrate errechnet.

In der Gruppe *FO-1* betrug der durchschnittliche Kreatininwert $0,72 \pm 0,179$ mg/dl, die GFR betrug durchschnittlich $85,7 \pm 25,1$ ml/min/1,73m².

Die Retentionsparameter der Gruppe *F2-3* lagen in einem ähnlichen Bereich, mit einem durchschnittlichen Serumkreatinin von $0,72 \pm 0,137$ mg/dl und einer Durchschnitts-GFR von $99,4 \pm 12,4$ ml/min/1,73m².

Bei Patienten mit Leberzirrhose, jedoch ohne Aszites (*LZ*), fanden sich im Vergleich zu den beiden zuvor genannten Gruppen leicht schlechtere Nierenfunktionswerte – das durchschnittliche Serumkreatinin betrug $0,86 \pm 0,271$ mg/dl, die durchschnittliche GFR $81,3 \pm 23,6$ ml/min/1,73m².

Hingegen zeigten Patienten mit Aszites (*LZ-A*) erhöhte Kreatininwerte mit einem Mittelwert von $1,19 \pm 0,690$ mg/dl und eine vergleichsweise niedrige durchschnittliche GFR von $69,1 \pm 31,9$ ml/min/1,73m².

Bei keinem Patienten lag zum Untersuchungszeitpunkt ein manifestes hepatorenales Syndrom vor.

5.1.3 Schweregrad der Zirrhose

Bei den 59 Patienten der Gruppe *LZ* wiesen 43 (72,9%) eine Leberzirrhose im Stadium Child A auf, bei 14 Patienten (23,7%) wurde das Stadium Child B diagnostiziert und bei 2 Patienten (3,4%) das Stadium Child C.

Die 33 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites (*LZ-A*) wiesen höhere Child-Stadien auf – im Detail nahm nur ein Patient (3,0%) im Stadium Child A mit Aszites an der Studie teil, jedoch 18 Child B-Patienten (54,5%) und 14 Patienten (42,4%) im Stadium Child C. Hierbei ist zu erwähnen, dass das Vorliegen von Aszites unmittelbarer Bestandteil des Child-Pugh-Scores ist.

Jedoch auch bezüglich des MELD-Scores unterschieden sich beide Gruppen: Der mediane MELD-Score der Gruppe *LZ* betrug 8, der der Gruppe *LZ-A* 14.

Eine Übersicht der grundlegenden klinischen und laborchemischen Parameter der untersuchten Probanden und Patienten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht der klinischen und laborchemischen Parameter, aufgeteilt nach Gruppen. Alter, Kreatinin, GFR: Mittelwerte und Standardabweichungen.

Gruppe		Ko	F0-1	F2-3	LZ	LZ-A
Anzahl (n)		10	10	11	59	33
Alter [Jahre] ± SD		25,1 ± 2,5	60,6 ± 14,4	55,1 ± 11,9	60,3 ± 11,1	56,7 ± 14,0
Geschlecht	weiblich [%]	40,0	90,0	45,5	40,7	27,3
	männlich [%]	60,0	10,0	54,5	59,3	72,7
Kreatinin [mg/dl] ± SD		-	0,72 ± 0,18	0,72 ± 0,14	0,86 ± 0,28	1,19 ± 0,69
GFR [ml/min/1,73m ²] ± SD		-	85,7 ± 25,1	99,4 ± 12,4	81,3 ± 23,6	69,1 ± 31,9
Child-Pugh-Stadium	A [%]	-	-	-	72,9	3,0
	B [%]	-	-	-	23,7	54,5
	C [%]	-	-	-	3,4	42,4
MELD-Score (Median)		-	-	-	8	14

5.2 Sonografische Parameter

5.2.1 Morphologische Resultate

Die Echogenität des Nierenparenchyms war, ebenso wie die Parenchymbreite und die generelle makroskopisch-sonografische Konfiguration der Niere, bei allen Patienten unauffällig. Eine Nierenbeckenkelchektasie als potentieller Hinweis auf einen Harnstau wurde bei keinem Patienten festgestellt.

5.2.2 Quantitative Resultate

In der Kontrollgruppe *Ko* betrug die durchschnittliche Nierensteifigkeit (ARFI, Mittelwert der Mediane von jeweils 10 Messungen pro Patient) $2,3 \pm 0,2$ m/s, in der Gruppe *FO-1* betrug sie $2,6 \pm 0,4$ m/s und in der Gruppe *F2-3* $2,4 \pm 0,8$ m/s. In der Gruppe *LZ* wurde eine durchschnittliche Nierensteifigkeit von $2,3 \pm 0,7$ m/s gemessen, in der Gruppe *LZ-A* betrug sie $1,8 \pm 0,7$ m/s.

Die Messung der Duplexparameter ergab für die Gruppe *Ko* eine durchschnittliche V_{sys} von $40,3 \pm 6,2$ cm/s und eine durchschnittliche V_{ed} von $16,6 \pm 2,7$ cm/s, die durchschnittliche TAMn betrug $12,7 \pm 1,7$ cm/s. Im Mittelwert lag der sich daraus errechnete PI bei $0,94 \pm 0,11$ und der RI bei $0,59 \pm 0,04$.

In der Gruppe *FO-1* betrug der Durchschnitt von V_{sys} $41,7 \pm 11,5$ cm/s, der von V_{ed} $14,9 \pm 5,5$ cm/s, der der TAMn $11,5 \pm 4,2$ cm/s, der des PI $1,24 \pm 0,34$ und der des RI $0,65 \pm 0,06$.

Die Patienten der Gruppe *F2-3* zeigten eine durchschnittliche V_{sys} von $44,6 \pm 11,8$ cm/s, eine durchschnittliche V_{ed} von $15,8 \pm 5,5$ cm/s und eine durchschnittliche TAMn von $12,5 \pm 4,2$ cm/s. Daraus ergab sich im Durchschnitt ein PI von $1,22 \pm 0,23$ und ein RI von $0,64 \pm 0,08$.

Die Messungen bei der Gruppe *LZ* ergaben Mittelwerte der V_{sys} von $41,3 \pm 12,4$ cm/s, der V_{ed} von $12,2 \pm 5,0$ cm/s und der TAMn von $10,0 \pm 4,0$ cm/s. PI und RI lagen im Durchschnitt bei $1,53 \pm 0,57$ und $0,70 \pm 0,07$.

Im Durchschnitt betrug die V_{sys} von Patienten mit Leberzirrhose und Aszites (*LZ-A*) $46,0 \pm 13,2$ cm/s, die V_{ed} $11,9 \pm 4,9$ cm/s und die TAMn $10,3 \pm 3,3$ cm/s, sodass der durchschnittliche PI bei $1,72 \pm 0,46$ und der durchschnittliche RI bei $0,73 \pm 0,08$ lag. In Tabelle 3 ist eine Übersicht dieser sonografischen Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 3: Elastografische und duplexsonografische Ergebnisse, aufgeteilt nach Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen.

Gruppe		Ko	F0-1	F2-3	LZ	LZ-A
ARFI [m/s] \pm SD		2,3 \pm 0,2	2,6 \pm 0,4	2,4 \pm 0,8	2,3 \pm 0,7	1,8 \pm 0,7
DUPLIX	V _{sys} [cm/s] \pm SD	40,3 \pm 6,2	41,7 \pm 11,5	44,6 \pm 11,8	41,3 \pm 12,4	46,0 \pm 13,2
	V _{ed} [cm/s] \pm SD	16,6 \pm 2,7	14,9 \pm 5,5	15,8 \pm 5,5	12,2 \pm 5,0	11,9 \pm 4,9
	TAMn [cm/s] \pm SD	12,7 \pm 1,7	11,5 \pm 4,2	12,5 \pm 4,2	10,0 \pm 4,0	10,3 \pm 3,3
	PI \pm SD	0,94 \pm 0,11	1,24 \pm 0,34	1,22 \pm 0,23	1,53 \pm 0,57	1,72 \pm 0,46
	RI \pm SD	0,59 \pm 0,04	0,65 \pm 0,06	0,64 \pm 0,08	0,70 \pm 0,07	0,73 \pm 0,08

5.2.3 Messungen vor und nach Aszitespunktion

Bei 17 Patienten der Gruppe LZ-A wurde eine Aszitespunktion durchgeführt. Unmittelbar zuvor und unmittelbar danach wurden oben genannte Werte erhoben. Die Vorher-Werte stellen dabei einen Teil der oben genannten Messwerte der Gruppe LZ-A dar. Bei 13 der Patienten wurde zusätzlich Ultraschallkontrastmittel appliziert, woraufhin die aufgenommenen Bilddaten wie in Kapitel 4.3.6 beschrieben analysiert wurden. Die in diesem Zusammenhang untersuchten Patienten waren im Durchschnitt $54,1 \pm 12,7$ Jahre alt und zu 82,4% männlich. Es wurden durchschnittlich $4,8 \pm 1,46$ Liter Aszites punktiert.

In diesem Zusammenhang zeigten sich folgende Veränderungen (siehe Tabelle 4): Der Mittelwert des vor Aszitespunktion gemessenen Serumkreatinins betrug $1,29 \pm 0,74$ mg/dl, der der errechneten GFR betrug $58,4 \pm 20,8$ ml/min/1,73m². Nach der Punktion lag der durchschnittliche Kreatininwert bei $1,14 \pm 0,67$ mg/dl, die durchschnittliche GFR bei $62,8 \pm 21,6$ ml/min/1,73m².

Nach der Aszitespunktion stieg die Nierensteifigkeit im Mittelwert von $1,78 \pm 0,58$ m/s auf $1,97 \pm 0,60$ m/s an.

V_{sys} und V_{ed} fielen von durchschnittlich $42,6 \pm 14,4$ cm/s und $11,65 \pm 4,6$ cm/s auf $37,9 \pm 13,3$ cm/s und $10,6 \pm 3,6$ cm/s. TAMn fiel ebenfalls von $10,1 \pm 3,3$ cm/s auf $8,7 \pm 3,1$

cm/s. Daraus errechnete sich ein geringer Abfall von PI und RI von $1,57 \pm 0,53$ und $0,72 \pm 0,08$ auf $1,54 \pm 0,46$ und $0,70 \pm 0,09$.

In der Analyse der Bilddaten zum Flussverhalten des Kontrastmittels in den arteriellen Nierengefäßen (Arteria interlobaris beziehungsweise arcuata renis) fiel die parenchymal gemessene Mean transit time local (mTTl) im Vergleich zum Vor-Mittelwert von 97491 ± 57636 s auf 61819 ± 29878 s, während die arteriell gemessene mTTl von 56884 ± 29717 s auf 60466 ± 43615 s anstieg.

Außerdem zeigten sich nach erfolgter Aszitespunktion ein niedrigerer Wash-in perfusion index (WiPI). In der parenchymalen Messung fiel der Index von durchschnittlich $1,72 \cdot 10^{11} \pm 1,94 \cdot 10^{11}$ auf $1,29 \cdot 10^{11} \pm 2,01 \cdot 10^{11}$, in der arteriellen Messung kam es zu einem Abfall von durchschnittlich $2,57 \cdot 10^{11} \pm 2,46 \cdot 10^{11}$ auf $2,09 \cdot 10^{11} \pm 2,38 \cdot 10^{11}$.

Tabelle 4: Durchschnittliche Änderung der renalen Parameter nach therapeutischer Aszitespunktion, Mittelwerte und Standardabweichungen.

	Vor Punktion	nach Punktion	mittlere Differenz	
Kreatinin [mg/dl] \pm SD	$1,29 \pm 0,74$	$1,14 \pm 0,67$	$- 0,14 \pm 0,33$	
GFR [ml/min/1,73m ²] \pm SD	$58,44 \pm 20,82$	$62,80 \pm 21,62$	$+ 4,40 \pm 22,62$	
ARFI [m/s] \pm SD	$1,78 \pm 0,58$	$1,97 \pm 0,60$	$+ 0,19 \pm 0,73$	
DUPLIX	V_{sys} [cm/s] \pm SD	$42,60 \pm 14,43$	$37,86 \pm 13,28$	$- 4,74 \pm 11,54$
	V_{ed} [cm/s] \pm SD	$11,65 \pm 4,57$	$10,60 \pm 3,64$	$- 1,05 \pm 4,21$
	TAMn [cm/s] \pm SD	$10,05 \pm 3,27$	$8,68 \pm 3,09$	$- 1,37 \pm 3,17$
	PI \pm SD	$1,57 \pm 0,53$	$1,54 \pm 0,46$	$- 0,04 \pm 0,45$
	RI \pm SD	$0,72 \pm 0,08$	$0,70 \pm 0,09$	$- 0,02 \pm 0,06$
CEUS	mTTl (Parenchym) [s] \pm SD	97491 ± 57636	61819 ± 29878	$- 35672 \pm 57003$
	mTTl (Arterie) [s] \pm SD	56884 ± 29717	60466 ± 43615	$+ 3583 \pm 55182$
	WiPI (Parenchym) [10 ¹¹] \pm SD	$1,72 \pm 1,94$	$1,29 \pm 2,01$	$- 0,43 \pm 1,62$
	WiPI (Arterie) [10 ¹¹] \pm SD	$2,57 \pm 2,46$	$2,09 \pm 2,38$	$- 0,48 \pm 2,54$

5.3 Gruppenunterschiede und Korrelationen

5.3.1 Unterschiede zwischen den Patientengruppen

Die Gruppe *LZ-A* unterschied sich klinisch von allen anderen Gruppen durch das Vorliegen von zirrrosebedingtem Aszites. Bei diesen Patienten war im Vergleich zu den Zirrhosepatienten ohne Aszites ein deutlich erhöhter medianer MELD-Score feststellbar ($p < 0,0001$).

Als Bestandteil des MELD-Scores stellte sich auch ein signifikanter Unterschied des Serumkreatinins zwischen *LZ-A* auf der einen und *FO-1* ($p = 0,05$) sowie *LZ* ($p = 0,01$) auf der anderen Seite dar. Auch bei Zusammenfassung der Probanden und Patienten ohne Leberzirrhose (*Ko*) *FO-1* und *F2-3* als *NZ_{ges}* zeigte sich ein deutlicher Unterschied des Kreatininspiegels zu *LZ-A* ($p = 0,002$).

Interessanterweise konnte zwischen den genannten Einzelgruppen in Hinblick auf die nach CKD-EPI errechnete GFR kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dieser zeigte sich nur zwischen *LZ-A* und *F2-3* ($p = 0,04$), zwischen denen sich der Serumkreatinin-Wert jedoch nicht signifikant unterschied. Auch bei der GFR präsentierte sich allerdings eine signifikante Differenz (niedrigere GFR) zwischen *LZ-A* und *NZ_{ges}* ($p = 0,02$) (siehe Abbildung 9).

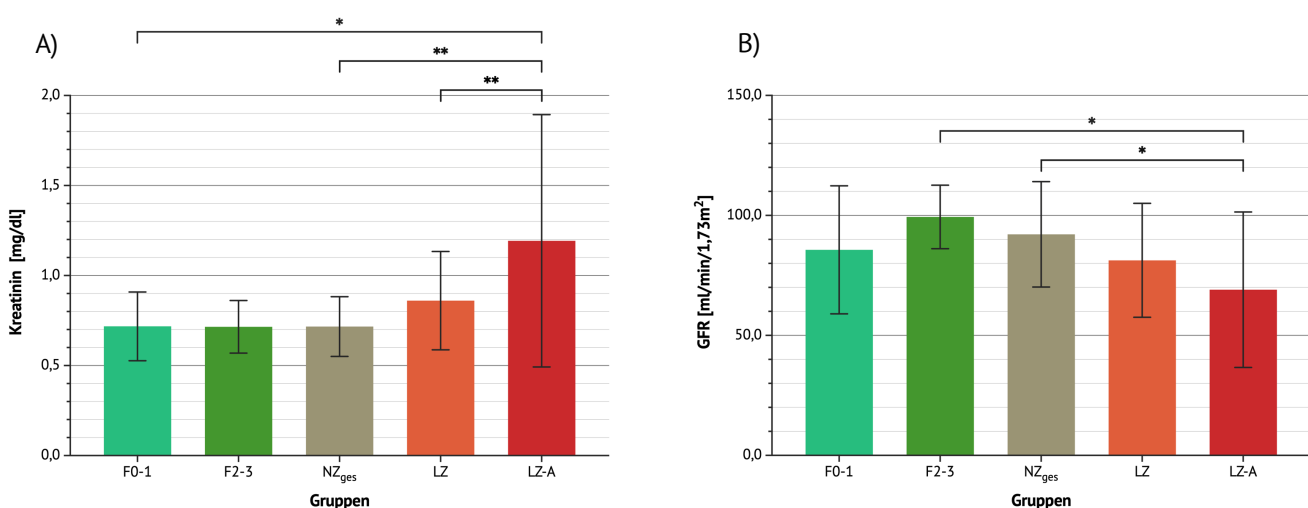


Abbildung 9: Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanz der Gruppenunterschiede A) des Serumkreatinins und B) der errechneten glomerulären Filtrationsrate. Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Die Auswertung der sonografisch erfassten Parameter ergab folgende Resultate: Die Varianzanalyse der Daten zeigte eine signifikant höhere durchschnittliche Nierensteifigkeit von Patienten der Gruppen *FO-1* ($p = 0,02$) und *LZ* ($p = 0,006$) im Vergleich zur Patientengruppe mit Leberzirrhose und Aszites (*LZ-A*). Die Nierensteifigkeit der Gruppen *Ko* ($p = 0,28$) und *F2-3* ($p = 0,06$) waren ebenfalls höher als die von *LZ-A*, jedoch nicht signifikant.

Der Vergleich der Nierensteifigkeit von *LZ-A* mit den gepoolten Probanden und Patienten ohne Leberzirrhose *Ko*, *FO-1* und *F2-3* als NZ_{ges} ($ARFI = 2,44 \pm 0,1$ m/s) resultierte ebenfalls in einem stark signifikanten Unterschied ($p = 0,0002$). Dieser zeigte sich jedoch nicht zwischen NZ_{ges} und *LZ* ($p = 0,64$) (siehe Abbildung 10).

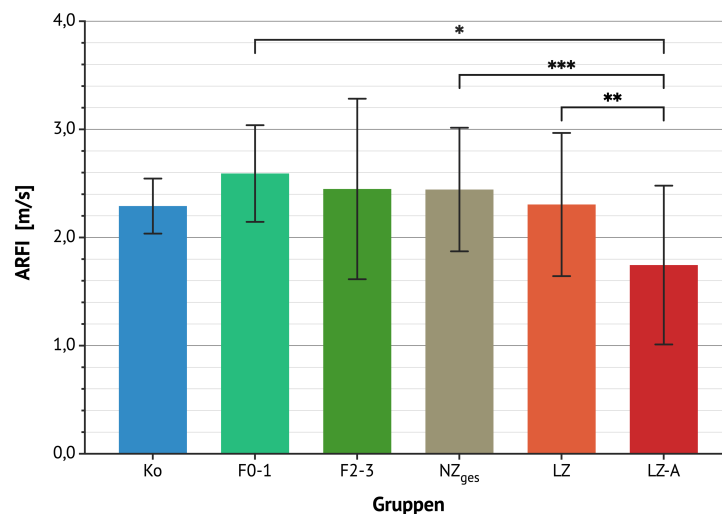


Abbildung 10: Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanz der Gruppenunterschiede der Nierensteifigkeit (ARFI). Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Während sich die einzelnen Gruppen in den Duplex-Messungen hinsichtlich der absoluten Flussgeschwindigkeiten V_{sys} und V_{ed} nicht signifikant unterschieden, konnte ein signifikanter Unterschied der enddiastolischen Geschwindigkeit V_{ed} im Vergleich von NZ_{ges} mit *LZ* ($p = 0,04$) und *LZ-A* ($p = 0,01$) nachgewiesen werden.

Da sich PI und RI als hochgradig altersabhängig erwiesen (siehe Kapitel 5.3.4), wurde bei Varianzanalysen und Berechnungen von Korrelationen, die einen der beiden Indizes betrafen, das Alter der Probanden beziehungsweise Patienten als Kovariate mit einberechnet, um dessen Einfluss zu eliminieren.

Der PI zeigte hiernach keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, im Vergleich zu NZ_{ges} konnte jedoch bei $LZ-A$ erneut ein deutlich höherer PI ($p = 0,008$) nachgewiesen werden. Auch zeigte sich nach genannter Alterskorrektur ein signifikant höherer RI bei der Gruppe $LZ-A$ als bei $F0-1$ ($p = 0,008$) und $F2-3$ ($p = 0,03$). Dieser Unterschied erwies sich auch im Vergleich von $LZ-A$ zu NZ_{ges} als signifikant ($p = 0,0006$). Zwischen $LZ-A$ und Ko sowie $LZ-A$ und LZ stellten sich kein signifikant unterschiedlichen RI dar.

Erwähnenswert ist, dass sich die Gruppe LZ in Bezug auf die genannten duplexsonografischen Parameter zu keiner der anderen Gruppen signifikant unterschied, weder im Vergleich zu den Patienten mit Leberzirrhose und Aszites noch bei Betrachtung der einzelnen Gruppen ohne Leberzirrhose noch unter der Zusammenfassung dieser als NZ_{ges} . (mit oben genannter Ausnahme von V_{ed}). Abbildungen 11 und 12 stellen die Gruppenunterschiede der duplexsonografischen Indizes dar, Tabelle 5 bietet eine Übersicht über alle bisher genannten Vergleiche.

Im Rahmen der beschriebenen Einbeziehung des Alters als Kovariate muss erwähnt werden, dass sich ein deutlicher Unterschied auch hinsichtlich des Probanden- beziehungsweise Patientenalters zwischen der Gruppe Ko und allen restlichen Gruppen (jeweils $p < 0,0001$) zeigte, während zwischen den Gruppen $F0-1$, $F2-3$, LZ und $LZ-A$ kein statistisch signifikanter Altersunterschied bestand.

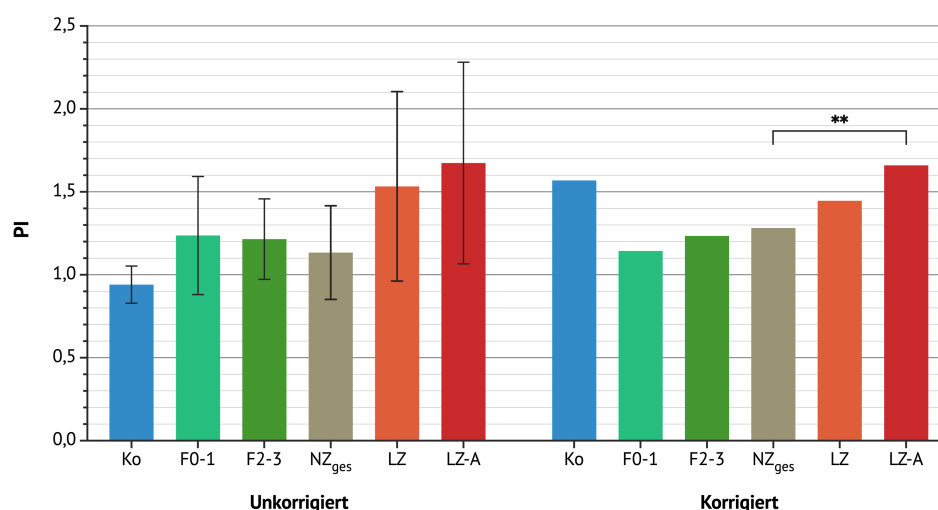


Abbildung 11: Mittelwerte des pulsatility index (PI). Links: Darstellung der gemessenen Daten mit Standardabweichungen, rechts: Darstellung der Daten nach Alterskorrektur mit Signifikanz der Gruppenunterschiede. Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

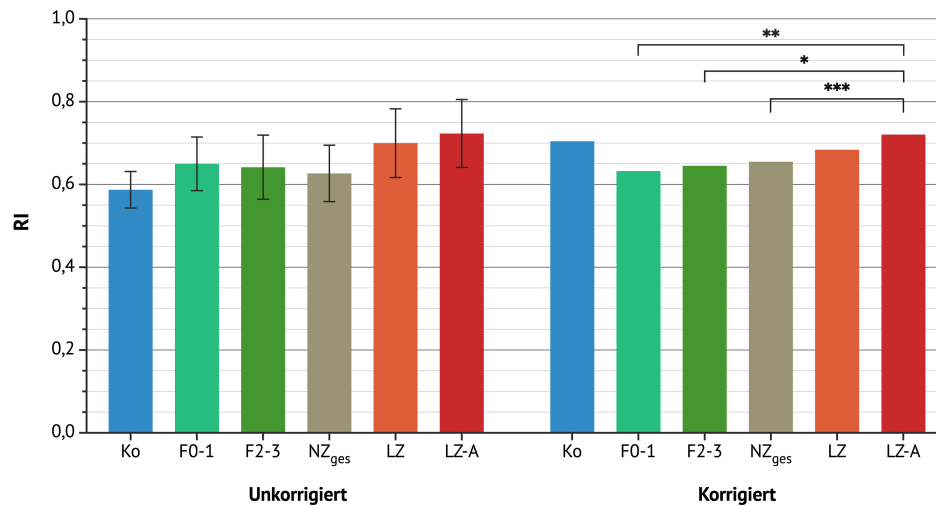


Abbildung 12: Mittelwerte des resistive index (RI). Links: Darstellung der gemessenen Daten mit Standardabweichungen, rechts: Darstellung der Daten nach Alterskorrektur mit Signifikanz der Gruppenunterschiede. Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabelle 5: p-Werte im Vergleich der laborchemischen, elastografischen und duplexsonografischen Parameter zwischen den Gruppen, signifikante Unterschiede sind unterstrichen. *PI und RI wurden unter Einbeziehung des Patientenalters als Kovariate korrigiert.

Parameter	Kreatinin	GFR	ARFI	DUPLEX			
				V _{sys}	V _{ed}	PI*	RI*
Ko vs. F0-1	-	-	0,90	1,00	0,96	0,55	0,34
Ko vs. F2-3	-	-	0,99	0,96	1,00	0,71	0,48
Ko vs. LZ	-	-	1,00	1,00	0,13	0,98	0,97
Ko vs. LZ-A	-	-	0,28	0,82	0,17	1,00	0,99
F0-1 vs. F2-3	1,0	0,77	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00
F0-1 vs. LZ	0,85	0,98	0,81	1,00	0,60	0,47	0,25
F0-1 vs. LZ-A	<u>0,05</u>	0,43	<u>0,02</u>	0,93	0,66	0,06	<u>0,008</u>
F2-3 vs. LZ	0,86	0,35	0,98	0,96	0,25	0,75	0,51
F2-3 vs. LZ-A	0,06	<u>0,04</u>	0,06	1,00	0,32	0,15	<u>0,03</u>
LZ vs. LZ-A	<u>0,01</u>	0,22	<u>0,006</u>	0,57	1,00	0,36	0,15
NZ _{ges} vs. LZ	0,49	0,33	0,64	0,94	<u>0,04</u>	0,28	0,13
NZ _{ges} vs. LZ-A	<u>0,002</u>	<u>0,02</u>	<u>0,0002</u>	0,50	<u>0,01</u>	<u>0,008</u>	<u>0,0006</u>

5.3.2 Unterschiede nach Child-Stadien

Differenzierte man alle Leberzirrhosepatienten (*LZ* und *LZ-A* zusammengefasst) nach Child-Stadien, ergaben sich signifikante Unterschiede der mittleren Nierensteifigkeit von Child C ($1,5 \pm 0,2$ m/s) im Vergleich zu Child A ($2,3 \pm 0,1$ m/s; $p = 0,0004$) und Child B ($2,1 \pm 0,1$ m/s; $p = 0,02$). Der Steifigkeitsunterschied zwischen Child A und B war nicht signifikant (siehe Abbildung 13).

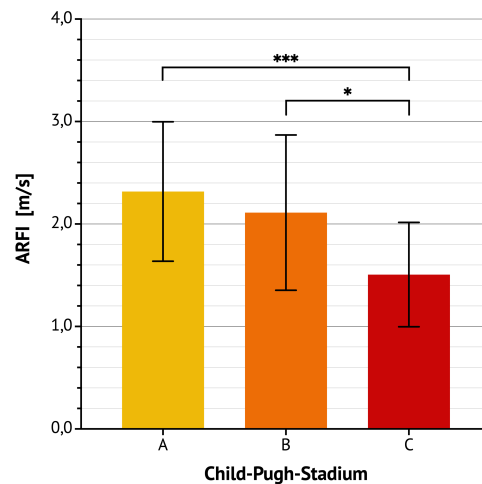


Abbildung 13: Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanz der Gruppenunterschiede der Nierensteifigkeit (ARFI), getrennt nach Child-Pugh-Stadien der Leberzirrhosepatienten (*LZ* und *LZ-A*). Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Bezüglich der mittels Duplex-Ultraschall gemessenen renalen Perfusionsdaten zeigten sich nach Elimination des Alterseinflusses (siehe oben) signifikante Unterschiede im PI und RI zwischen Child A und C (PI: $p = 0,002$; RI: $p = 0,0008$), jedoch weder zwischen A und B noch zwischen B und C (siehe Abbildungen 14 und 15). V_{sys} und V_{ed} zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Child-Pugh-Stadien.

Tabelle 6 gewährt eine Übersicht über alle genannten Unterschiede nach Child-Pugh-Stadien.

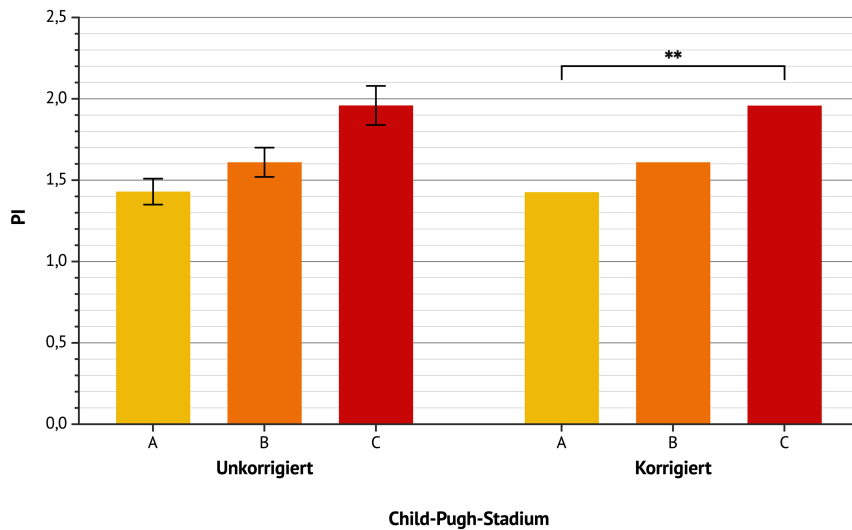


Abbildung 14: Mittelwerte des pulsatility index (PI). Links: Darstellung der gemessenen Daten mit Standardabweichungen, rechts: Darstellung der Daten nach Elimination des Patientenalters mit Signifikanz der Gruppenunterschiede, jeweils getrennt nach Child-Pugh-Stadien der Leberzirrhosepatienten (LZ und LZ-A). Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

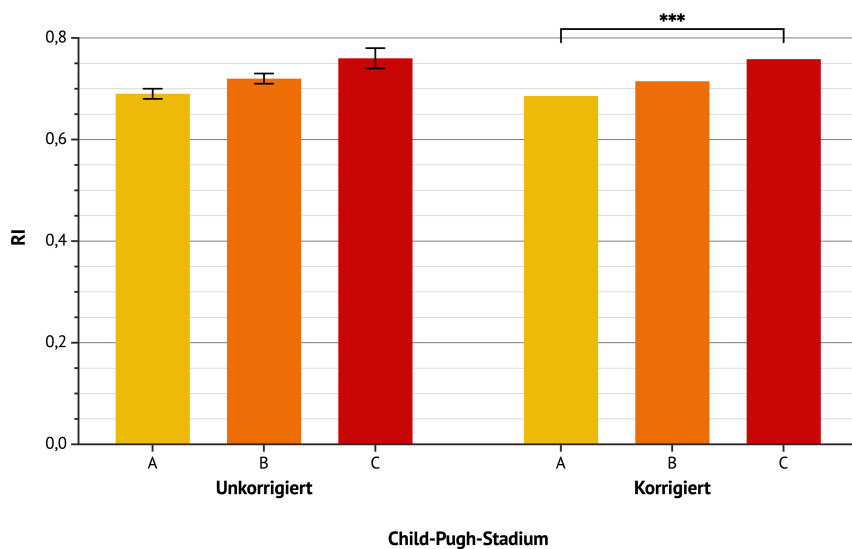


Abbildung 15: Mittelwerte des resistive index (RI). Links: Darstellung der gemessenen Daten mit Standardabweichungen, rechts: Darstellung der Daten nach Elimination des Patientenalters mit Signifikanz der Gruppenunterschiede, jeweils getrennt nach Child-Pugh-Stadien der Leberzirrhosepatienten (LZ und LZ-A). Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabelle 6: Vergleich der elastografischen und duplexsonografischen Parameter nach Child-Pugh-Stadium. In der linken Tabellenhälfte wird die deskriptive Statistik mit (unkorrigierten) Mittelwerten und Standardabweichungen der gemessenen Daten dargestellt, die rechten Tabellenhälfte zeigt die p-Werte im Vergleich dieser Mittelwerte zwischen den Patienten in unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien, signifikante Unterschiede sind unterstrichen. *Zur Varianzanalyse wurden PI und RI zum Gruppenvergleich unter Einbeziehung des Patientenalters als Kovariate korrigiert.

	Child A ± SD	Child B ± SD	Child C ± SD	A vs. B (p-Wert)	A vs. C (p-Wert)	B vs. C (p-Wert)	
ARFI [m/s]	2,32 ± 0,10	2,09 ± 0,12	1,51 ± 0,17	0,37	<u>0,0004</u>	<u>0,02</u>	
DUPEX	V_{sys} [cm/s]	40,13 ± 1,92	44,42 ± 2,32	48,02 ± 3,22	0,37	0,12	0,66
	V_{ed} [cm/s]	12,50 ± 0,69	12,12 ± 0,83	11,46 ± 1,16	0,94	0,74	0,90
	PI*	1,43 ± 0,08	1,61 ± 0,09	1,96 ± 0,12	0,29	<u>0,002</u>	0,08
	RI*	0,69 ± 0,01	0,72 ± 0,01	0,76 ± 0,02	0,14	<u>0,0008</u>	0,09

5.3.3 Quantitative Korrelationen

Weiterhin wurden die erfassten quantitativen Daten auf mögliche Korrelationen nach Pearson beziehungsweise Spearman (siehe Kapitel 4.4) überprüft. Hierbei konnte unter Zusammenfassung der Gruppen LZ und LZ-A eine signifikante inverse Korrelation zwischen Nierensteifigkeit (ARFI) und MELD-Score beobachtet werden ($n = 92$; $\rho = -0,340$; $p < 0,001$; siehe Abbildung 16).

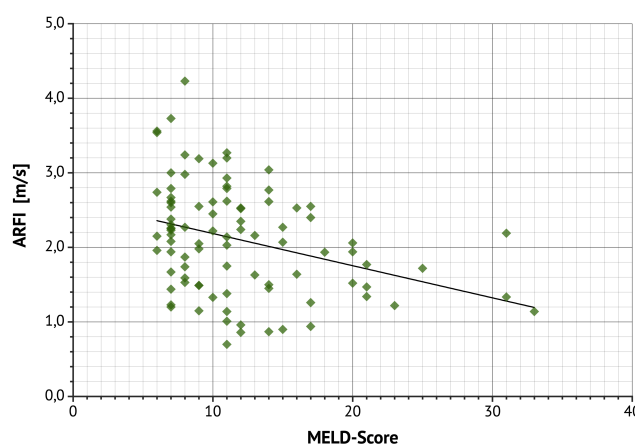


Abbildung 16: Korrelationsdiagramm mit Regressionsgerade, Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, MELD-Score vs. ARFI ($n = 92$; $\rho = -0,340$; $p < 0,001$), Korrelation nach Spearman.

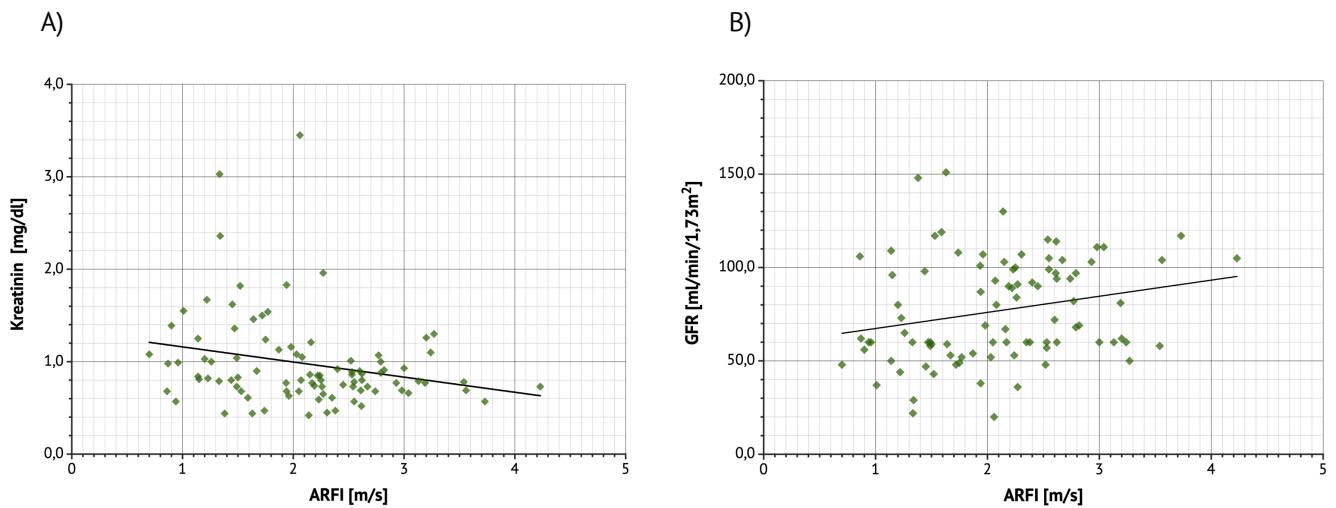


Abbildung 17: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, A) ARFI vs. Kreatinin ($n = 92$; $r = -0,243$; $p = 0,02$), B) ARFI vs. GFR ($n = 92$; $r = 0,230$; $p = 0,03$), Korrelationen nach Pearson.

Die Nierensteifigkeit korrelierte bei der Betrachtung der Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne Aszites auch mit dem Kreatininwert ($n = 92$; $r = -0,243$; $p = 0,02$) und mit der errechneten GFR ($n = 92$; $r = 0,230$; $p = 0,03$). Abbildung 17 und Tabelle 7 gewähren hierüber eine Übersicht.

Auch unter Hinzunahme der Gruppen *F0-1* und *F2-3* zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Nierensteifigkeit und dem Serumkreatinin ($n = 109$; $r = -0,264$; $p = 0,006$) beziehungsweise der GFR ($n = 109$; $r = 0,239$; $p = 0,01$) (siehe Abbildung 18 und Tabelle 8). Bei *F0-1* und *F2-3* wurde kein MELD-Score berechnet, da bei diesen Patienten keine Leberzirrhose vorlag.

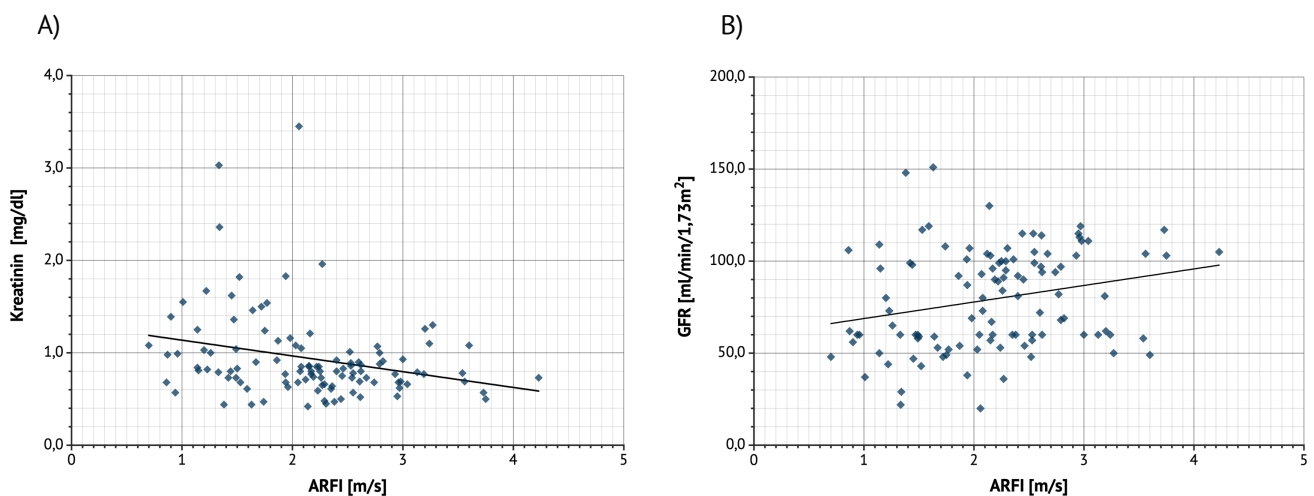


Abbildung 18: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, Betrachtung aller Patientengruppen außer *Ko*, A) ARFI vs. Kreatinin ($n = 109$; $r = -0,264$; $p = 0,006$), B) ARFI vs. GFR ($n = 109$; $r = 0,239$; $p = 0,01$), Korrelationen nach Pearson.

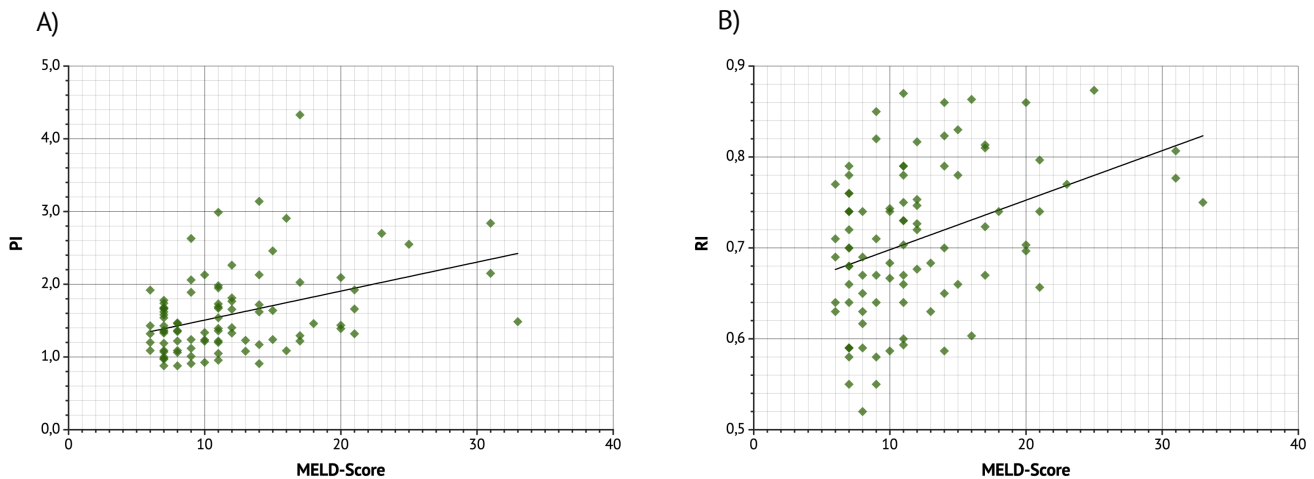


Abbildung 19: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, A) MELD-Score vs. PI ($n = 92$; $\rho = 0,351$; $p < 0,001$), B) MELD-Score vs. RI ($n = 92$; $\rho = 0,365$; $p < 0,001$), Korrelationen nach Spearman.

Wie in Abbildung 19 und Tabelle 7 dargestellt, korrelierten die MELD-Scores der Gruppen *LZ* und *LZ-A* signifikant mit den Duplex-Indizes PI und RI ($n = 92$; PI: $\rho = 0,351$; $p < 0,001$; RI: $\rho = 0,365$; $p < 0,001$).

PI und RI der Patienten mit Leberzirrhose zeigten außerdem eine signifikante Korrelation mit der errechneten GFR ($n = 92$; PI: $r = -0,248$; $p = 0,02$; RI: $r = -0,358$; $p = 0,0005$). Eine signifikante Korrelation zwischen PI beziehungsweise RI und dem Serumkreatinin-Wert stellte sich bei Untersuchung der Patienten mit Leberzirrhose (*LZ* und *LZ-A*) allerdings nicht dar (siehe Tabelle 7).

Bei Betrachtung aller Patienten der Gruppen *F0-1*, *F2-3*, *LZ* und *LZ-A* korrelierten sowohl Kreatinin als auch GFR signifikant mit PI ($n = 109$; Kreatinin: $r = 0,200$; $p = 0,04$; GFR: $r = -0,299$; $p = 0,002$) und RI ($n = 109$; Kreatinin: $r = 0,222$; $p = 0,02$; GFR: $r = -0,398$; $p < 0,0001$) (siehe auch Tabelle 8).

Abbildung 20 auf Seite 52 stellt die genannten Korrelationen grafisch dar.

Tabelle 7: Übersicht der Korrelationen zwischen ausgewählten Parametern bei Betrachtung der Patienten mit Leberzirrhose (LZ und LZ-A, n = 92). Korrelationen unter Einbezug des MELD-Scores nach Spearman anstatt Pearson, die p-Werte signifikanter Korrelationen sind unterstrichen.

	MELD	Kreatinin	GFR	ARFI
MELD	-	$\rho = 0,434$ <u>$p < 0,0001$</u>	$\rho = -0,395$ <u>$p < 0,0001$</u>	$\rho = -0,340$ <u>$p = 0,0009$</u>
ARFI	$\rho = -0,340$ <u>$p = 0,0009$</u>	$r = -0,243$ <u>$p = 0,02$</u>	$r = 0,230$ <u>$p = 0,03$</u>	-
PI	$\rho = 0,351$ <u>$p = 0,0006$</u>	$r = 0,157$ $p = 0,14$	$r = -0,248$ <u>$p = 0,02$</u>	$r = -0,117$ $p = 0,26$
RI	$\rho = 0,365$ <u>$p = 0,0004$</u>	$r = 0,180$ $p = 0,09$	$r = -0,358$ <u>$p = 0,0005$</u>	$r = -0,122$ $p = 0,25$

Tabelle 8: Übersicht der Korrelationen zwischen ausgewählten Parametern bei Betrachtung aller verfügbarer Probanden und Patienten. Die p-Werte signifikanter Korrelationen sind unterstrichen.

	Kreatinin	GFR	ARFI
ARFI	n = 109 $r = -0,264$ <u>$p = 0,006$</u>	n = 109 $r = 0,239$ <u>$p = 0,01$</u>	-
PI	n = 109 $r = 0,200$ <u>$p = 0,04$</u>	n = 109 $r = -0,299$ <u>$p = 0,002$</u>	n = 123 $r = -0,167$ $p = 0,06$
RI	n = 109 $r = 0,222$ <u>$p = 0,02$</u>	n = 109 $r = 0,398$ <u>$p < 0,0001$</u>	n = 123 $r = -0,153$ $p = 0,09$

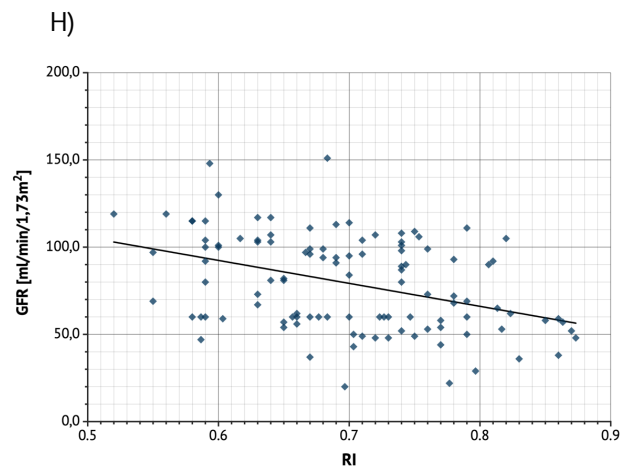
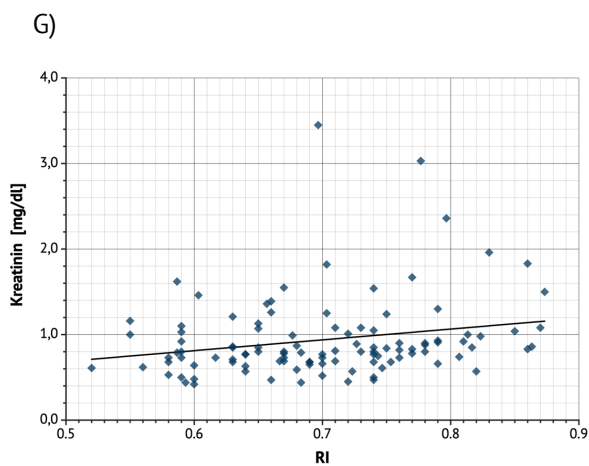
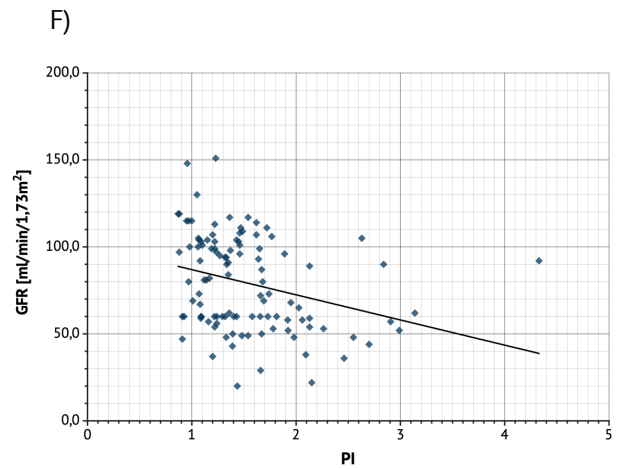
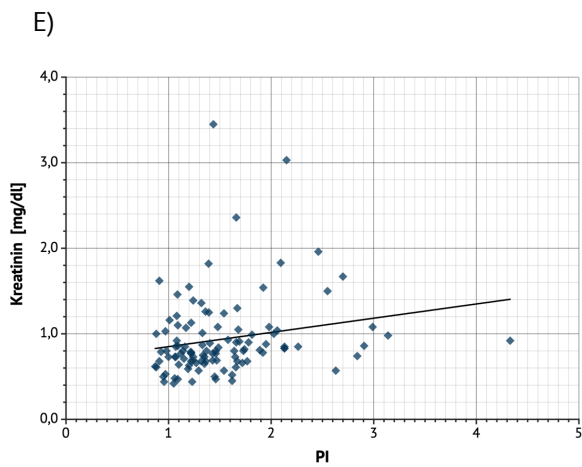
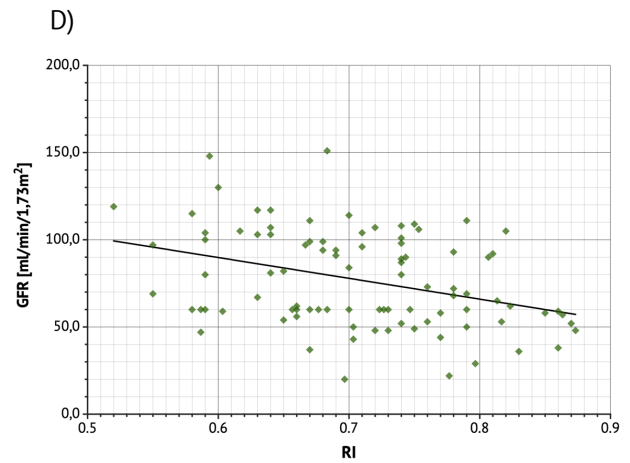
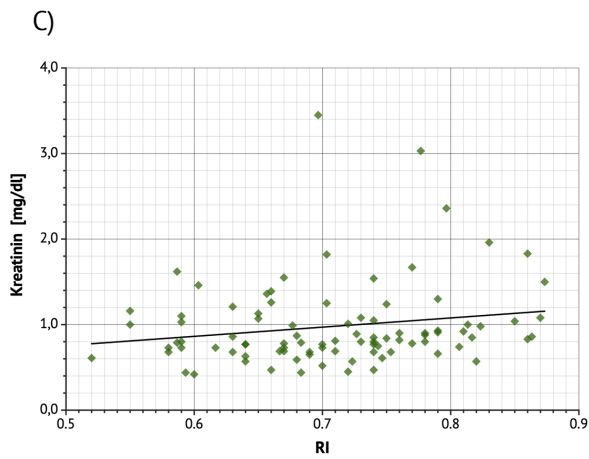
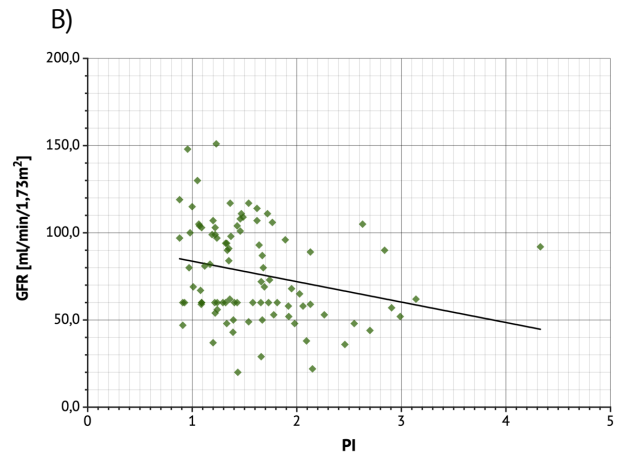
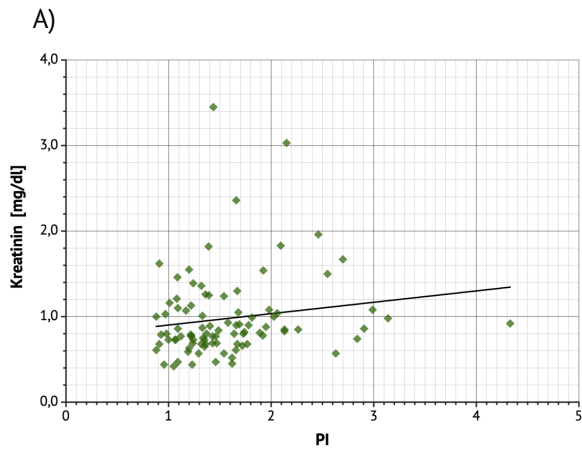


Abbildung 20: Siehe Seite 52. Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A)-D) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, E)-H) Betrachtung aller Patientengruppen außer Ko, A) PI vs. Kreatinin ($n = 92$; $r = 0,157$; $p = 0,14$), B) PI vs. GFR ($n = 92$; $r = -0,248$; $p = 0,02$), C) RI vs. Kreatinin ($n = 92$; $r = 0,180$; $p = 0,09$), D) RI vs. GFR ($n = 92$; $r = -0,358$; $p = 0,0005$), E) PI vs. Kreatinin ($n = 109$; $r = 0,200$; $p = 0,04$), F) PI vs. GFR ($n = 109$; $r = -0,299$; $p = 0,002$), G) RI vs. Kreatinin ($n = 109$; $r = 0,222$; $p = 0,02$), H) RI vs. GFR ($n = 109$; $r = -0,398$; $p < 0,0001$), Korrelationen nach Pearson.

Bemerkenswerterweise konnte keine Korrelation zwischen der Nierensteifigkeit und PI beziehungsweise RI auf signifikantem Niveau nachgewiesen werden, weder in der Analyse der untersuchten Patienten mit Leberzirrhose ($n = 92$; PI: $r = -0,117$; $p = 0,3$; RI: $r = -0,122$; $p = 0,2$; siehe Tabelle 7 und Abbildung 21) noch bei Betrachtung aller Probanden und Patienten ($n = 123$; PI: $r = -0,167$; $p = 0,07$; RI: $r = -0,153$; $p = 0,09$; siehe Tabelle 8 und Abbildung 21).

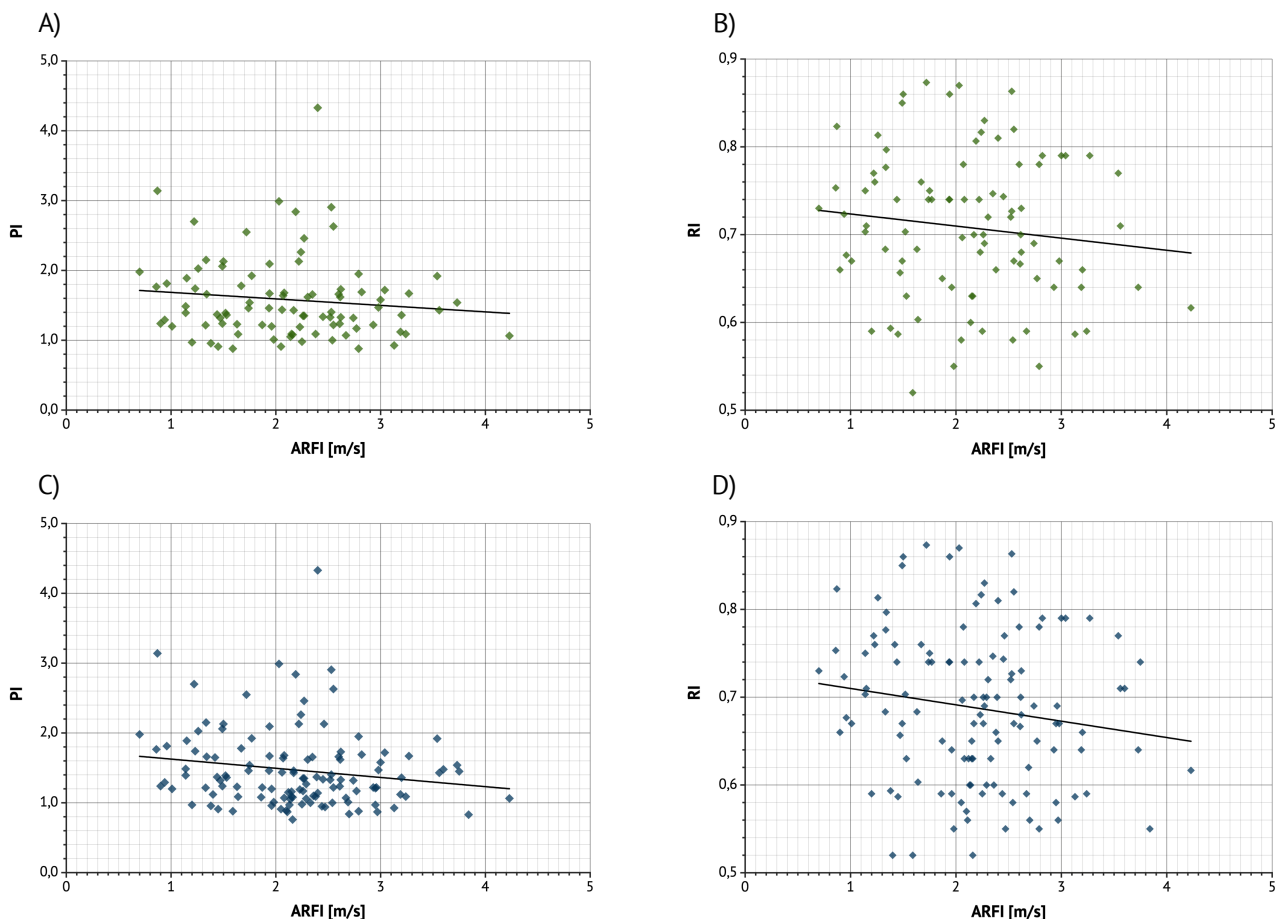


Abbildung 21: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A) und B) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, C) und D) Betrachtung aller Probanden und Patienten, A) ARFI vs. PI ($n = 92$; $r = -0,117$; $p = 0,3$), B) ARFI vs. RI ($n = 92$; $r = -0,122$; $p = 0,2$), C) ARFI vs. PI ($n = 123$; $r = -0,167$; $p = 0,07$), D) ARFI vs. RI ($n = 123$; $r = -0,153$; $p = 0,09$), Korrelationen nach Pearson.

5.3.4 Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

Wie in Kapitel 5.1.1 und 5.3.1 beschrieben, zeigten sich unterschiedliche Altersverteilungen zwischen den einzelnen Probandengruppen. Die gemessenen Parameter wurden daher auf eine statistische Altersabhängigkeit überprüft.

Zwischen Alter und MELD-Score zeigte sich keine Korrelation ($p = 1,0$), jedoch zwischen Alter und Kreatinin ($n = 109$; $r = 0,251$; $p = 0,008$) beziehungsweise Alter und errechneter GFR ($n = 109$; $r = -0,555$; $p < 0,0001$), auch bei gesonderter Analyse der Patienten mit Leberzirrhose (*LZ* und *LZ-A*, ($n = 92$; Kreatinin: $r = 0,253$; $p = 0,01$; GFR: $r = -0,528$; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 9 und Abbildung 22).

PI und RI erwiesen sich, sowohl bei gesonderter Betrachtung der Patienten mit Leberzirrhose (*LZ* und *LZ-A*) als auch alle Patientengruppen zusammenfassend, als hochgradig altersabhängig im Sinne einer positiven Korrelation (jeweils $p < 0,0001$; siehe Abbildung 23, Seite 56).

Tabelle 9: Altersabhängigkeit der wichtigsten Parameter unter Betrachtung der Patienten mit Leberzirrhose (*LZ* und *LZ-A*) sowie über alle Gruppen hinweg. Korrelation unter Einbezug des MELD-Scores nach Spearman anstatt Pearson.

	Altersabhängigkeit bei Patienten mit Leberzirrhose	Altersabhängigkeit über alle Gruppen hinweg
MELD	$n = 92$ $\rho = 0,0004$ $p = 1,00$	-
Kreatinin	$n = 92$ $r = 0,253$ <u>$p = 0,01$</u>	$n = 109$ $r = 0,251$ <u>$p = 0,008$</u>
GFR	$n = 92$ $r = -0,528$ <u>$p < 0,0001$</u>	$n = 109$ $r = -0,555$ <u>$p < 0,0001$</u>
ARFI	$n = 92$ $r = -0,040$ $p = 0,70$	$n = 123$ $r = -0,095$ $p = 0,30$
PI	$n = 92$ $r = 0,439$ <u>$p = 0,0001$</u>	$n = 123$ $r = 0,510$ <u>$p < 0,0001$</u>
RI	$n = 92$ $r = 0,572$ <u>$p = 0,0001$</u>	$n = 123$ $r = 0,619$ <u>$p < 0,0001$</u>

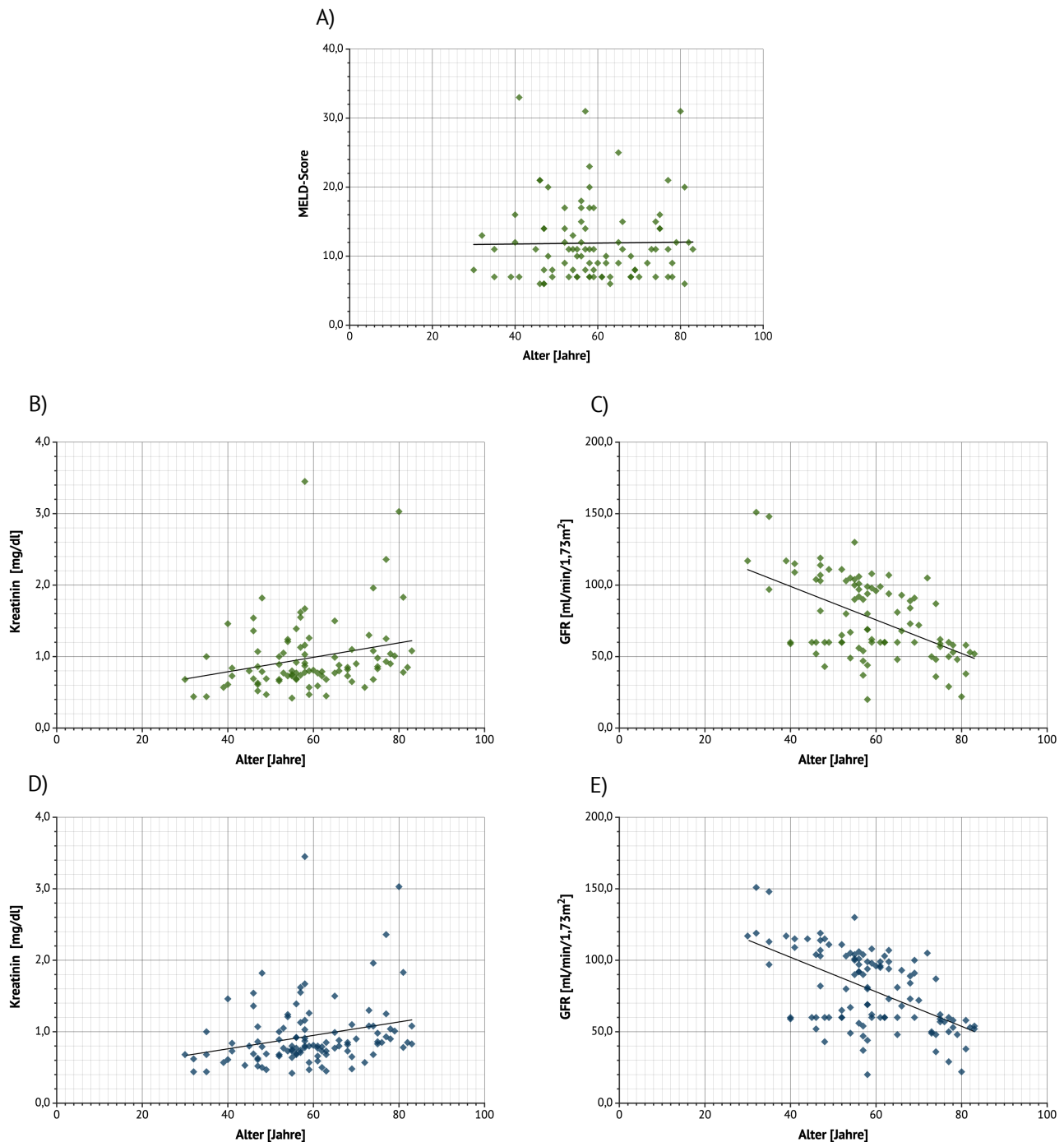


Abbildung 22: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A)-C) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, D) und E) Betrachtung aller Patientengruppen außer *Ko*, A) Alter vs. MELD-Score ($n = 92$; $r = 0,0004$; $p = 1,0$), Korrelation nach Spearman, B) Alter vs. Kreatinin ($n = 92$; $r = 0,253$; $p = 0,01$), C) Alter vs. GFR ($n = 92$; $r = -0,528$; $p < 0,0001$), D) Alter vs. Kreatinin ($n = 109$; $r = 0,251$; $p = 0,008$), E) Alter vs. GFR ($n = 109$; $r = -0,555$; $p < 0,0001$), B)-E) Korrelationen nach Pearson.

Im Gegensatz dazu stellte sich die Nierensteifigkeit, sowohl über alle Probanden und Patienten hinweg als auch bei Betrachtung der Patienten mit Leberzirrhose, nicht signifikant altersabhängig dar (gesamt: $n = 92$; $r = -0,09$; $p = 0,3$; Leberzirrhosepatienten: $n = 123$; $r = -0,04$; $p = 0,7$; siehe Abbildung 24).

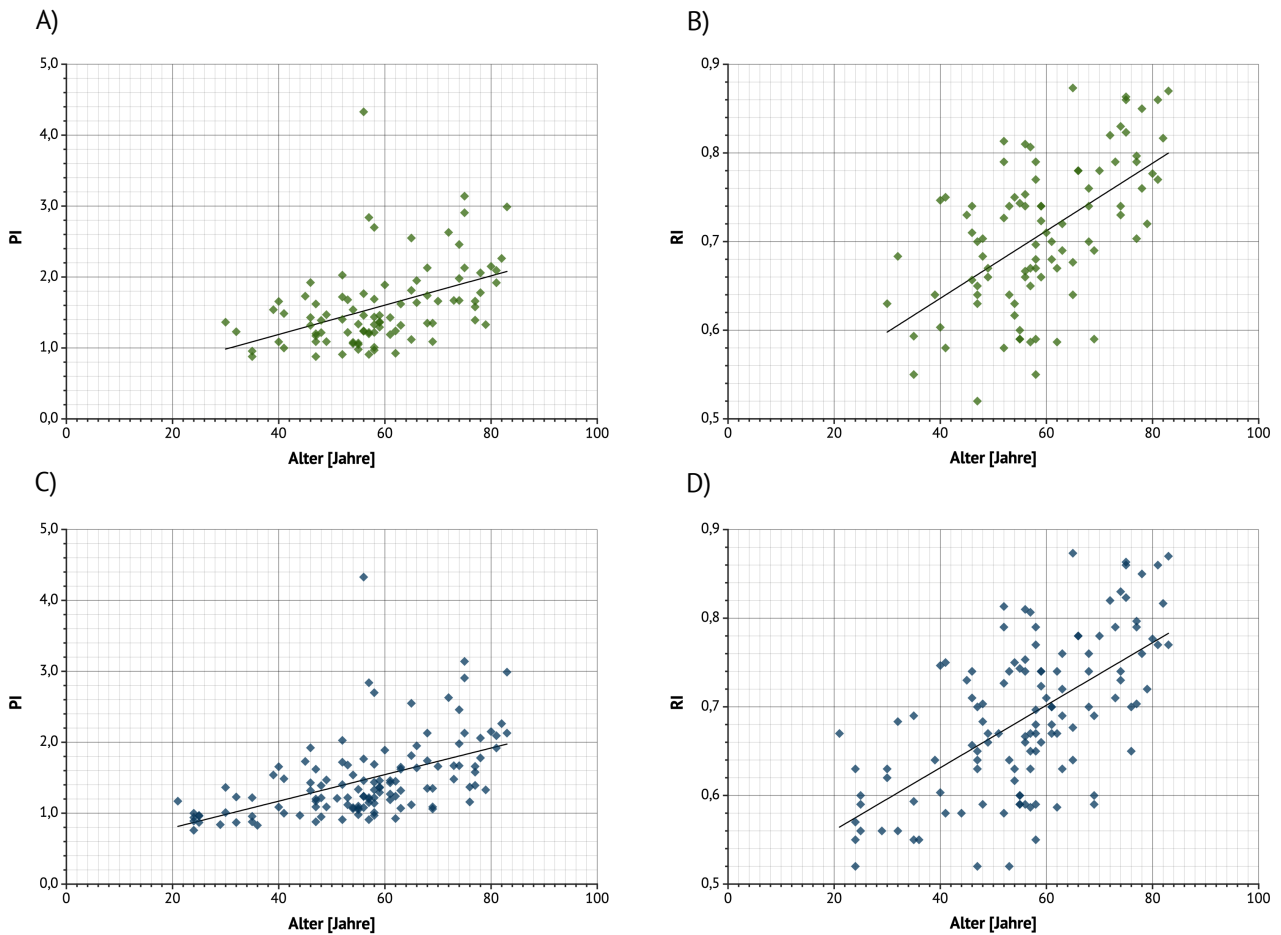


Abbildung 23: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A) und B) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, C) und E) Betrachtung aller Probanden und Patienten, A) Alter vs. PI ($n = 92$; $r = 0,439$; $p < 0,0001$), B) Alter vs. RI ($n = 92$; $r = 0,572$; $p < 0,0001$), C) Alter vs. PI ($n = 123$; $r = 0,510$; $p < 0,0001$), D) Alter vs. RI ($n = 123$; $r = 0,619$; $p < 0,0001$), Korrelationen nach Pearson.

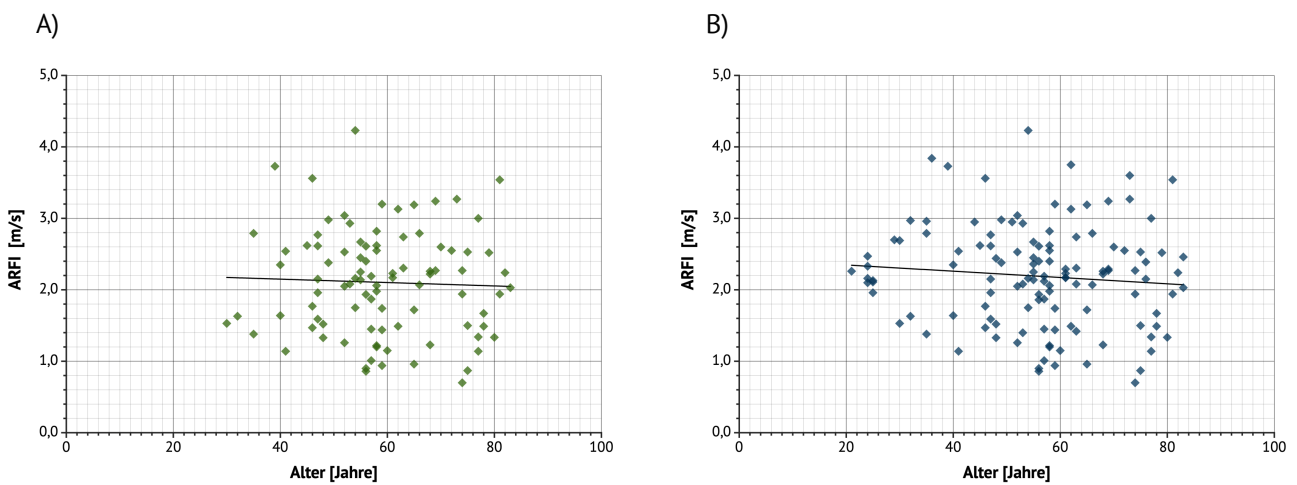


Abbildung 24: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, Alter vs. ARFI ($n = 92$; $r = -0,09$; $p = 0,3$), B) Betrachtung aller Probanden und Patienten, Alter vs. ARFI ($n = 123$; $r = -0,04$; $p = 0,7$), Korrelationen nach Pearson.

Bei den Leberzirrhosepatienten der Gruppen *LZ* und *LZ-A* zeigte sich ein signifikant höherer medianer MELD-Score bei männlichen als bei weiblichen Patienten (Wilcoxon-Test, Frauen: 10; Männer: 11; $p = 0,04$). Fasst man alle Gruppen zusammen, zeigten weibliche Probandinnen und Patientinnen eine signifikant höhere Nierensteifigkeit ($2,35 \pm 0,7$ m/s) als die männlichen Probanden und Patienten ($2,08 \pm 0,7$ m/s; $p = 0,04$). Aufgeschlüsselt in die einzelnen Probanden- und Patientengruppen stellte sich dieser Unterschied jedoch lediglich in der Kontrollgruppe *Ko* (Frauen: $2,50 \pm 0,2$ m/s; Männer: $2,16 \pm 0,2$ m/s; $p = 0,03$) und der Gruppe der Leberfibrosepatienten *F2-3* (Frauen: $3,12 \pm 0,7$ m/s; Männer: $1,89 \pm 0,4$ m/s; $p = 0,01$) als signifikant dar. Insbesondere in den Gruppen der Leberzirrhose-Patienten *LZ* und *LZ-A* zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

PI und RI zeigten sowohl über alle Gruppen hinweg als auch innerhalb der einzelnen Gruppen keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit, mit Ausnahme des RI in der Kontrollgruppe *Ko* (Frauen: $0,62 \pm 0,05$; Männer: $0,57 \pm 0,03$; $p = 0,045$). Übersichten über die Geschlechtsabhängigkeit der wichtigsten Parameter sind in Tabelle 10 und Abbildung 25 dargestellt.

Tabelle 10: Geschlechtsabhängigkeit ausgewählter Parameter. A: Geschlechtsabhängigkeit des MELD-Scores bei *LZ* und *LZ-A* (männlich: 59, weiblich: 33, Wilcoxon-Test). B: Geschlechtsabhängigkeit der Nierensteifigkeit sowie von PI und RI bei Betrachtung aller Probanden und Patienten (männlich: 72, weiblich: 51).

A		Parameter	Median	p-Wert
MELD	m		11	<u>0,04</u>
	w		10	

B		Parameter	Mittelwert	95%-KI	p-Wert
ARFI [m/s]	m		2,08	1,92 – 2,24	<u>0,04</u>
	w		2,35	2,14 – 2,55	
PI	m		1,47	1,33 – 1,61	0,91
	w		1,48	1,33 – 1,62	
RI	m		0,68	0,66 – 0,70	0,45
	w		0,69	0,67 – 0,72	

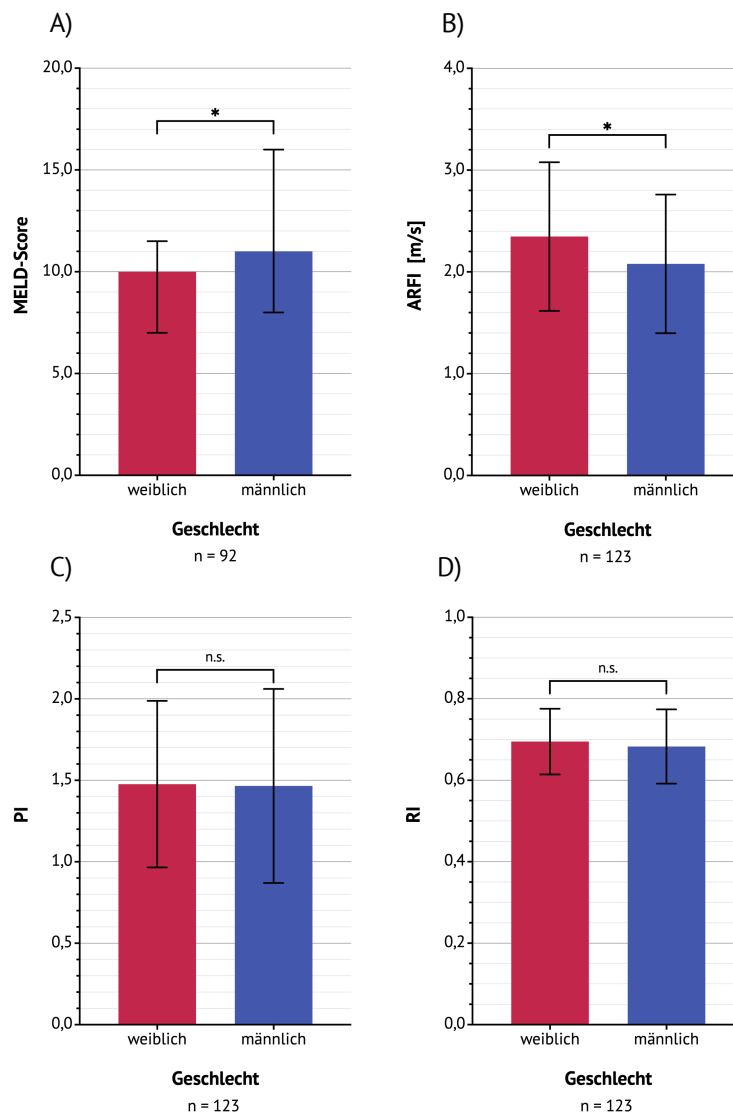


Abbildung 25: Nach Geschlecht getrennte Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanz der Geschlechtsunterschiede A) des MELD-Scores, B) der Nierensteifigkeit (ARFI), C) des pulsatility index (PI), D) des resistive index (RI). Signifikanzniveaus: n.s. nicht signifikant; * $p \leq 0,05$

5.4 Renale Veränderungen nach therapeutischer Aszitespunktion

Nach therapeutischer Aszitespunktion konnten Veränderungen der gemessenen Parameter im Vergleich zu den Ausgangswerten (siehe Kapitel 5.2.3) festgestellt werden, die bei einer geringen Kohortengröße jedoch im Vorher-Nachher-Vergleich nicht signifikant waren. Auch eine Korrelation des Punktionsvolumens mit den Veränderungen der Nierensteifigkeit ($r = -0,410$; $p = 0,1$) und des mittels CEUS im Nierenparenchym gemessenen Perfusionsindex $WiPI_{\text{par}}$ ($r = -0,469$; $p = 0,1$) erreichte nicht das erforderliche Signifikanzniveau, es zeichnete sich jedoch jeweils ein inverser Trend ab (siehe Abbildung 26).

Bei den Patienten, denen das Ultraschallkontrastmittel verabreicht wurde, konnten während oder nach der Untersuchung keine unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere keine der vorbeschriebenen allergischen Reaktionen,¹¹³ festgestellt werden. Auch sonstige Komplikationen blieben während der Durchführung der Studie aus.

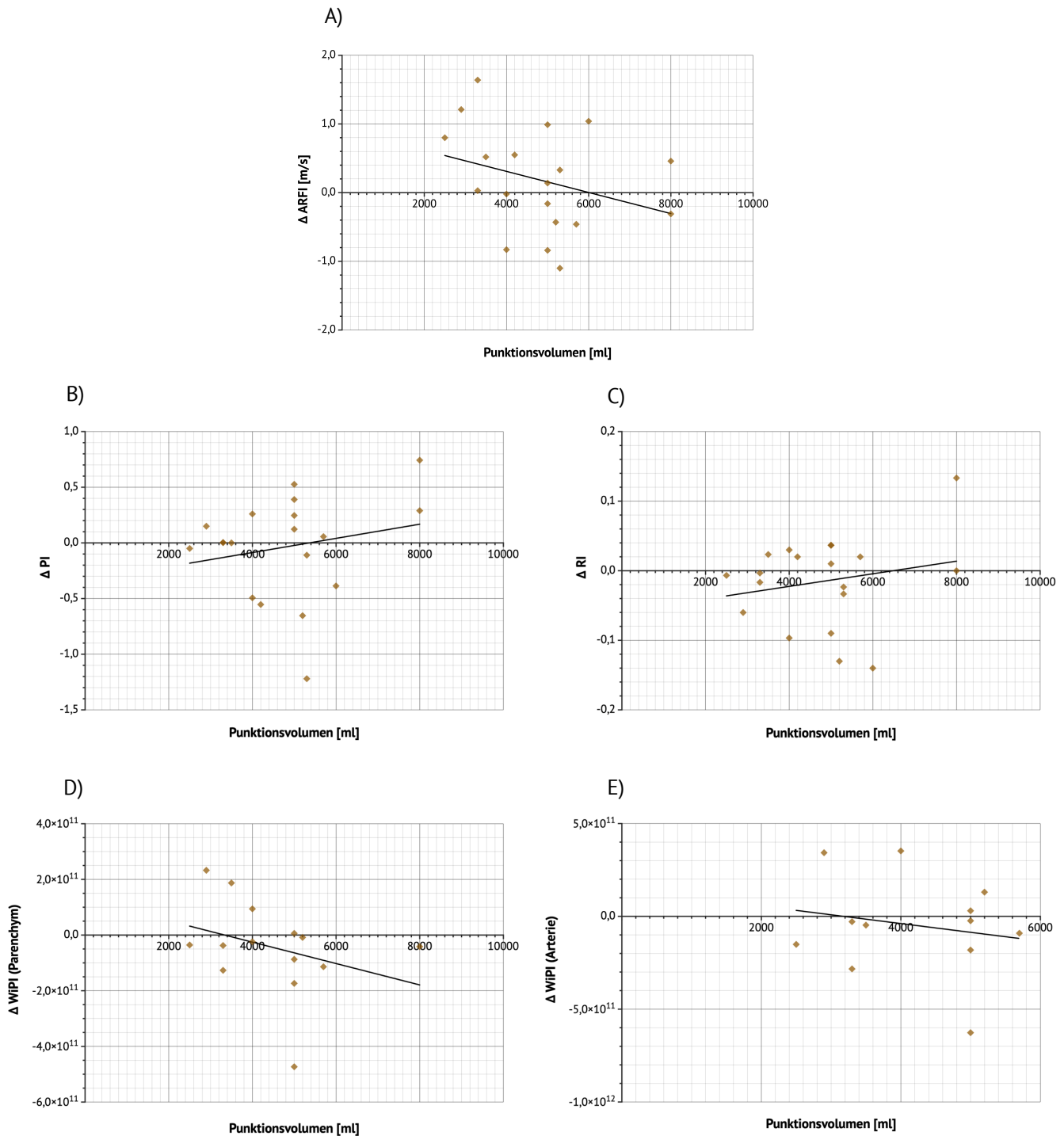


Abbildung 26: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, Aszites-Punktionsvolumen vs. Nachher-Vorher-Differenz von A) ARFI (n = 17; r = -0,410; p = 0,1), B) PI (n = 17; r = -0,187; p = 0,5), C) RI (n = 17; r = -0,229; p = 0,4), D) WiPI (Parenchym) (n = 13; r = -0,469; p = 0,1), E) WiPI (Arterie) (n = 12; r = -0,191; p = 0,6), Korrelationen nach Pearson.

6 DISKUSSION

6.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die engmaschige Überwachung der Nierenfunktion elementar, da nicht nur die Entwicklung eines manifesten HRS, sondern auch eine geringe Verschlechterung der Nierenfunktion bereits eine signifikant erhöhte Mortalität mit sich bringt.^{60,78} Da das Serumkreatinin insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose kein verlässlicher Marker ist,⁸⁷⁻⁹⁰ sind alternative diagnostische Methoden zur Evaluation der Nierenfunktion wünschenswert. Die Messung der Nierensteifigkeit mittels ARFI stellt hierfür ebenso wie die duplexsonografische Bestimmung und ferner auch die kontrastmittelgestützte Ultraschalluntersuchung der renalen Perfusion einen möglichen Kandidaten dar.

Mit dieser prospektiven klinischen Studie an insgesamt 123 Probanden und Patienten konnte zunächst eine gute praktische Umsetzbarkeit der genutzten Methoden, insbesondere von Nierensteifigkeitsmessungen, belegt werden.

Vor allem jedoch konnte erstmals eine signifikant niedrigere Nierensteifigkeit bei Leberzirrhosepatienten mit Aszites, im Child-Stadium C sowie bei hohem MELD-Score nachgewiesen werden. Auch eine Korrelation mit der anhand des Serumkreatinins geschätzten Nierenfunktion erwies sich als signifikant.

Im Vergleich dazu konnte die Duplexsonografie, speziell bei der Betrachtung von PI und RI, deutlich zwischen den Nieren von Leberzirrhosepatienten im Vergleich Patienten ohne Zirrhose unterscheiden. Insbesondere in der Differenzierung von an einer schweren Leberzirrhose erkrankten zu weniger schwer erkrankten Patienten konnten mit dieser Methode allerdings weniger aussagekräftige Resultate erzielt werden.

Die renale Untersuchung von Leberzirrhose-Patienten vor und nach Aszitespunktion konnte ebenfalls eine gute Umsetzbarkeit aufweisen. Die hier vorgestellten ersten Ergebnisse weisen auf eine möglicherweise invers von der punktierten Aszitesmenge abhängige Veränderung der Nierensteifigkeit und des kontrastmittelgestützt gemessenen Wash-In Perfusion Index (WiPI) hin, diese Trends verblieben jedoch bisher ohne Nachweis von signifikanten Korrelationen.

6.2 Diskussion der Methoden

6.2.1 Zusammenfassung der Methoden

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Probanden und Patienten in der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mannheim rekrutiert und in 5 Gruppen eingeteilt: Gesunde Probanden (*Ko*), lebererkrankte Patienten ohne ausgeprägte Leberfibrose (*F0-1*), Patienten mit signifikanter Leberfibrose (*F2-3*) sowie Leberzirrhosepatienten ohne (*LZ*) und mit Aszites (*LZ-A*).

Nach Erfassung der Basisdaten und Laborparameter wurde in der sonografischen Untersuchung zunächst die Steifigkeit des Nierenparenchyms mittels ARFI bestimmt. Danach wurden die renal-arteriellen duplexsonografischen Perfusionsparameter gemessen. Bei einem Teil der Leberzirrhosepatienten, bei denen eine therapeutische Aszitespunktion durchgeführt wurde, erfolgte die Messung der genannten Parameter ebenso wie eine zusätzliche kontrastmittelgestützte Messung der renalen Perfusion unmittelbar vor und nach der Punktion.

6.2.2 Allgemeine methodische Aspekte

Die Erfassung der sonografischen Parameter war unkompliziert umsetzbar. Die Nichtinvasivität der Messmethoden und das – abgesehen von CEUS – praktische Fehlen jeglicher Untersuchungsrisiken war zudem ein deutlicher Vorteil.

Die quantitativ-sonografischen Messungen wurden stets nur an der rechten Niere vorgenommen. Bei der Messung der Nierensteifigkeit mittels ARFI legen die vorhandenen Daten nahe, dass bei Ausschluss deutlicher anatomischer Seitenunterschiede der Nieren im konventionellen Ultraschall kein signifikanter Unterschied in der Steifigkeit beider Nieren besteht und einseitige Messungen daher aussagekräftig sind.¹⁰⁴ Dasselbe gilt für die Perfusionsmessung der Arteriae interlobares renis beziehungsweise arcuatae renis mittels Duplex, auch hier können unter o.g. Bedingungen einseitige Messungen als repräsentativ angenommen werden.¹⁰⁸

Ein einschränkender Faktor im Aussagepotential der Daten dieser Studie ist jedoch besonders der statistisch signifikante Altersunterschied zwischen den gesunden Probanden der Gruppe *Ko* und den restlichen Patientengruppen. Auch nach Elimination des Alters in den Berechnungen zu den hochgradig altersabhängigen Duplex-Indizes

PI und RI ist eine Interpretation der statistischen Unterschiede der Daten der Gruppe *Ko* zum Rest nur unter Vorbehalt möglich.

6.2.3 ARFI

Insgesamt erwies sich die Messung der Nierensteifigkeit als einfach und schnell durchführbar, insbesondere durch Untersucher mit Erfahrung in der Elastografie der Leber.

Die Verlässlichkeit der Messung erwies sich jedoch als stark patientenabhängig. Höhergradige Adipositas und Incompliance bei Atemkommandos waren die häufigsten einschränkenden Faktoren, die bei manchen Patienten zu multiplen ungültigen Messungen und vielen notwendigen Wiederholungen der Messungen führten. Bei der Bewertung der Aussagekraft der ermittelten Werte müssen diese einschränkenden Faktoren stets berücksichtigt werden.

Da die Elastizität des untersuchten Gewebes außerdem von der Frequenz des mechanischen Impulses und der gleichzeitig einwirkenden Ultraschallwellen abhängig ist, ist eine Abhängigkeit der quantitativen Untersuchungsergebnisse vom eingesetzten Ultraschallgerät und -schallkopf anzunehmen¹³¹ und damit eine Abhängigkeit der Aussagekraft nicht auszuschließen.

Ein weiterer, nicht zu vernachlässigender Faktor ist der durch die Ultraschallsonde auf das untersuchte Gewebe ausgeübte Druck. In dieser Studie wurde, wie in den meisten anderen Arbeiten^{99, 104} hierzu, der äußere Druck minimal gehalten – dies basiert jedoch auf einer subjektiven Einschätzung. Eine Druckanzeige mit festgelegtem, einzuhaltendem Intervall, wie sie beispielsweise bei der transienten Elastografie eingesetzt wird, könnte dem Abhilfe schaffen.

Um den statistischen Einfluss der Streuung der gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten zu minimieren, wurde daher nach 10 Messungen der Median gebildet, während beispielsweise Guo et al.⁹⁹ nach 7 Messungen den niedrigsten und höchsten Wert eliminierten und den Mittelwert der verbleibenden 5 Messwerte bildeten. Welche dieser Methoden die Streuung am besten kompensiert, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. Auch eine untere Grenze der „Success Rate“, also der Rate an erfolgreichen

Messungen, oder des IQR, die in dieser Studie nicht galten, könnten hierbei hilfreich sein, jedoch die effektive Größe des Patientenkollektivs stark einschränken.

6.2.4 Duplex-Sonografie

Die Duplex-Sonografie der intrarenalen Gefäße richtete sich nach seit langer Zeit etablierten Methoden, die beispielsweise bereits in multiplen Studien^{108, 132-134} auch bei Leberzirrhose-Patienten mit signifikanter Aussagekraft eingesetzt worden sind.

Auch hier war die Compliance bei Atemkommandos der entscheidende Faktor für die Durchführbarkeit der Messung und damit höchstwahrscheinlich auch für die Aussagekraft der Ergebnisse.

6.2.5 Messungen vor und nach Aszitespunktion, CEUS

Die Aussagekraft dieser Studie bezüglich des Einflusses einer großvolumigen Aszitespunktion auf die Nierensteifigkeit und -perfusion ist limitiert durch die geringe Größe der Subgruppe von Patienten, bei denen eine therapeutische Aszitespunktion durchgeführt wurde und die sich nach entsprechender Aufklärung für eine kontrastmittelgestützte Ultraschalluntersuchung der Nierenperfusion bereit erklärten.

Die frühesten negativen Veränderungen wurden außerdem bisher 3-24 Stunden nach großvolumiger Aszitespunktion beschrieben.¹³⁵ Das bisher am besten validierte Diagnosekriterium für eine PICD ist zudem ein signifikanter Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität am fünften oder sechsten Tag nach der Intervention.¹³⁶ In der vorliegenden Studie wurde aus Praktikabilitätsgründen die zweite Messung unmittelbar nach der Aszitespunktion durchgeführt. Eine dritte Messung nach 24 Stunden sowie eine Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität im weiteren Verlauf könnte weitere Klarheit in die Dynamik der Veränderungen nach Parazentese und die positiven sowie potentiell schädlichen Konsequenzen bringen.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

6.3.1 ARFI

Während keine eindeutige Studienlage zur Aussagekraft der Nierensteifigkeit über die Nierenfunktion vorliegt, konnten bereits mehrere Arbeiten eine Korrelation einer Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer sinkenden Nierensteifigkeit nachweisen.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Mit diesen Erkenntnissen sind auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vereinbar: Auch hier zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Serumkreatinin-Spiegel und der Steifigkeit des Nierenparenchyms. Zusätzlich stellte sich jedoch erstmals eine deutlich geringere Nierensteifigkeit bei Vorliegen von Aszites, Child-C-Klassifikation und höherem MELD-Score dar. Hierbei ist der MELD-Score zwar durch die ihm zugrunde liegende Formel unmittelbar abhängig vom Serumkreatinin, die anderen Parameter jedoch nicht.

Der bei Vorliegen von Aszites erhöhte intraabdominelle Druck scheint eher nicht für die Veränderung der Nierensteifigkeit verantwortlich zu sein, schließlich wäre in diesem Zusammenhang eine Erhöhung der Steifigkeit zu erwarten. Paradoxe physikalische Effekte des erhöhten intraabdominellen Drucks sind jedoch nicht auszuschließen. Eine einleuchtendere potentielle Erklärung für die niedrigere Nierensteifigkeit bei schwerer Leberzirrhose liefert die u.a. als pathophysiologische Grundlage des hepatorenalen Syndroms postulierte Vasodilatation im Splanchnikusgebiet mit konsekutivem hyperdynamem Syndrom und daraus resultierender renaler Vasokonstriktion. Dies bestärkt die Hypothese, dass die Nierenperfusion – und nicht die Fibrosierung des Parenchyms – vorrangig die Steifigkeit der Nieren beeinflusst.¹⁰³

Die Daten der vorliegenden Studie legen nahe, dass dies insbesondere bei Patienten mit schwer ausgeprägter Leberzirrhose zuzutreffen scheint, da sich der Unterschied in der Nierensteifigkeit besonders stark im Vergleich zwischen den Patienten des Child-Pugh-Stadiums C beziehungsweise mit Aszites und den restlichen Patienten und Probanden darstellte.

Eine signifikante Korrelation zwischen der Nierensteifigkeit und den duplexsonografischen Indizes RI oder PI (siehe Kapitel 6.3.2) zeigte sich in dieser Arbeit nicht. Dem gegenüber stehen die Erkenntnisse von Wang et al.¹³⁷ und Ozkan et al.⁹⁷, die bei transplantierten Nieren die Korrelation einer *höheren* Steifigkeit mit einem erhöhten duplexsonografischen RI nachweisen konnten. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Hämodynamiken nativer und transplantiertes Nieren nicht unbedingt gleich zu bewerten sind und eine Fibrose im Rahmen einer chronischen Transplantatnephropathie möglicherweise einen größeren Einfluss auf die Nierensteifigkeit hat als bei nativen Nieren.

Bemerkenswert ist auch, dass sich trotz der kleinen Größen der Gruppen *Ko* und *F2-3* in diesen Gruppen ein signifikanter Geschlechtsunterschied – mit niedrigerer Nierensteifigkeit bei den männlichen Probanden und Patienten – darstellte. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Bota et al.¹⁰⁴ überein. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich jedoch auch, dass dieser Unterschied bei Leberzirrhose-Patienten nicht besteht. Während Bota et al. (bei nierengesunden Patienten ungeachtet einer eventuell vorliegenden Lebererkrankung) jedoch auch eine inverse Korrelation der Nierensteifigkeit und des Alters feststellten, stellte sich in der vorliegenden Studie keine signifikante Altersabhängigkeit der Nierensteifigkeit dar.

Insgesamt ist die Messung der Nierensteifigkeit bei Leberzirrhose-Patienten mittels ARFI in Anbetracht der vorliegenden Daten als nicht signifikant abhängig von demografischen Parametern zu werten. Es sind weitere Studien notwendig, um diesen (Nicht-)Zusammenhang weiter aufzuklären.

6.3.2 Duplex

Generell gesehen entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Bereich der Duplexsonografie, die einen signifikant erhöhten intrarenalen Gefäßwiderstand bei Patienten mit Leberzirrhose nachweisen, der über viele Jahre in multiplen Studien bestätigten Datenlage.^{108, 132, 135} Konträr zur Nierensteifigkeit war zwischen Zirrhosepatienten der Child-Stadien B und C kein signifikanter Unterschied des PI oder RI feststellbar, dieser zeigte sich ausschließlich im Vergleich der Patienten in den Stadien A und C. In einer älteren Arbeit von Sacerdoti et al.¹⁵⁸ stellte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen A und C sowie zusätzlich zwischen A und B, jedoch nicht zwischen B und C dar. Dies weist auf eine gute Differenzierung von PI und RI zwischen leichten vs. mittelschweren Formen der Leberzirrhose hin.

Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Studie keine signifikante Veränderung von PI oder RI in Abhängigkeit des Vorliegens von Aszites. Dies widerspricht den Erkenntnissen von Kaiser¹⁰⁸, in dessen Arbeit sich ein signifikanter höherer RI beim Vorliegen von Aszites zeigte. Auch Celebi et al.¹⁰⁹ berichteten eine signifikante Differenz von PI und RI beim Vergleich von Leberzirrhosepatienten mit und ohne Aszites, jedoch geht aus dieser Studie nicht hervor, dass das Patientenalter statistisch in die Auswertung der duplexsonografischen Daten mit einbezogen wurde. Dies ist jedoch für einen validen Vergleich von Patientengruppen unterschiedlicher Altersstruktur essentiell,

denn im Gegensatz zur Nierensteifigkeit belegt die vorliegende Arbeit in der duplexsonografischen Beurteilung der Nierenperfusion mittels PI und RI eine ausgeprägte, statistisch signifikante Altersabhängigkeit – im Gegensatz zu den Ergebnissen von Popov et al.¹³², jedoch im Einklang mit denen von Kaiser¹⁰⁸ und Keogan et al.¹³⁹ sowie mit den Erkenntnissen älterer, Leberzirrhose-unabhängiger Arbeiten¹⁴⁰. Eine signifikante Geschlechtsabhängigkeit zeigte sich ebenso wie beispielsweise bei Kaiser¹⁰⁸ nicht.

Zur Methodik der renalen Duplexsonografie muss erwähnt werden, dass ihre Aussagekraft trotz langjähriger Erfahrung und Validierung^{108, 132} nicht gänzlich unumstritten ist. Wan et al.¹⁴¹ konnten in einer In-Vivo-Untersuchung am Tiermodell keine signifikante Korrelation zwischen den duplexsonografisch über den Nierengefäßen gemessenen absoluten Flussgeschwindigkeiten und des RI auf der einen und der durch direkte intravasale Messung bestimmten Flussgeschwindigkeit der Arteria renalis sinistra auf der anderen Seite nachweisen. Aus diesen Daten können jedoch nur sehr bedingt Schlussfolgerungen gezogen werden, da nach Veröffentlichung dieser Studie relevante methodische Fehler aufgezeigt wurden.¹⁴²

Weitere Forschung hierzu ist daher notwendig, um die klinische Anwendbarkeit, auch in Bezug auf die renale Konstitution von Patienten mit Leberzirrhose sowie mit und ohne Aszites, besser einschätzen zu können.

6.3.3 Veränderung nach therapeutischer Aszitespunktion, CEUS

Die Datenlage zur Quantifizierung der hämodynamischen Auswirkung einer großvolumigen Aszitespunktion auf die renale Perfusion und Funktion ist sehr lückenhaft. In mehreren Arbeiten^{134, 143} konnten bereits signifikante Auswirkungen einer therapeutischen Aszitespunktion, beispielsweise in Form eines Abfalls des RI, gezeigt werden, die Studienprotokolle unterschieden sich jedoch immens.

Diese Ergebnisse konnten anhand der vorliegenden Daten bisher nicht nachvollzogen werden, auch bei der Messung der Nierensteifigkeit und der zusätzlichen kontrastmittelgestützten Ultraschalluntersuchung zeigten sich in diesem Zusammenhang keine signifikanten Korrelationen, was wie erwähnt eventuell der geringen Gruppengröße zuzuschreiben ist.

Das Ziel dieser Arbeit war diesbezüglich jedoch auch primär, die Durchführbarkeit einer solchen Untersuchung zu belegen und damit den Weg für zukünftige Forschung zu ebnen. Dies ist zweifelsohne gelungen. Nun müssen weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven folgen, um die kurz-, mittel- und langfristigen Folgen der Aszitespunktion auf verschiedene renale Parameter – inklusive der mittels ARFI gemessenen Nierensteifigkeit sowie der mittels CEUS quantifizierten renalen Perfusion – und deren klinische Relevanz zu evaluieren. Auch die Auswirkungen der Gabe von Humanalbumin sollte hierbei weiter untersucht werden.

6.4 Ausblick

Das Serumkreatinin bei Patienten mit Leberzirrhose ist und bleibt ein wichtiger prognostischer Marker – die Zusammensetzung des MELD-Scores zeugt davon. Dennoch ist die Bewertung der Nierenfunktion bei Leberzirrhose anhand des Kreatininspiegels paradoxerweise nicht verlässlich möglich.

In dieser Studie konnten gezeigt werden, dass die Nierensteifigkeit ein hilfreiches und vielversprechendes Tool in der Identifikation von Patienten mit schwerer Leberzirrhose und Verschlechterungen der Nierenfunktion im Rahmen derer ist. Auch eine duplexsonografische Untersuchung der renalen Perfusion kann dabei helfen, diese scheint aber durch andere Faktoren beeinflusst zu sein und korreliert nicht mit der Nierensteifigkeit. Eine mögliche Interpretation ist, dass durch die beiden grundsätzlich verschiedenen Vorgehen der Duplexsonografie und Elastografie verschiedene Auswirkungen des hyperdynamen Syndroms und des Abfalls des effektiven Blutvolumens zu verschiedenen Zeitpunkten der fortschreitenden Leberzirrhose abgebildet werden. Hierbei kann durch die renale Steifigkeitsmessung insbesondere eine Differenzierung der Leberzirrhosepatienten zwischen mittelschwerer und schwerer Leberzirrhose gelingen, während dies durch PI und RI eher zwischen leichter und mittelschwerer Zirrhose möglich ist.

Pathophysiologisch erscheint dabei eine Abbildung der früh eintretenden Vasokonstriktion der mittelgroßen renalen Gefäße (Arteriae interlobares beziehungsweise arcuatae renis) durch die Duplexsonografie auf der einen sowie eine Abbildung der mikrovaskulären Veränderungen (Arteriae interlobulares und kleiner) und deren Auswirkungen auf die biomechanischen und gegebenenfalls auch histopathologischen

Eigenschaften des Nierenkortex durch ARFI auf der anderen Seite sinnvoll. Diese These wird von den Erkenntnissen dieser Arbeit gestützt.

Zu bedenken ist, dass die klinisch relevante Frage hierbei nicht die der Unterscheidung des Zustands der Nieren von Patienten mit und ohne Leberzirrhose ist, wie sie, wie hier gezeigt, durch duplexsonografische Methoden erreicht werden kann. Das Ziel einer dahingehenden Diagnostik muss vielmehr sein, die Zirrhosepatienten zu identifizieren, bei denen eine prognosebestimmende Nierenschädigung vorliegt, um daraus klinische Konsequenzen in weiterer Diagnostik und Therapie ableiten zu können. Eine solche Differenzierung könnte in Zukunft durch eine Messung der Nierensteifigkeit mittels ARFI getroffen werden. Zweifelsohne ist hierfür weitere Forschung notwendig, wobei sowohl eine Vergrößerung der Stichprobe als auch die Einbeziehung weiterer Variablen zur bivariaten und multivariaten Analyse anzustreben ist.

Zu beachten ist hierbei, dass die Wertigkeit neuer diagnostischer Tools wie ARFI zur Beurteilung der tatsächlichen Nierenfunktion von Leberzirrhose-Patienten an verlässlicheren Parametern als an der Kreatinin-Clearance gemessen werden sollte. Eine Alternative hierzu stellt beispielsweise die Messung der Clearance von exogenen, frei filtrierten und weder rückresorbierten noch sezernierten Markern wie Inulin, Kontrastmittel oder radioaktiv markierten Substanzen dar, wobei die Inulin-Clearance den Goldstandard zur Bestimmung der GFR repräsentiert.

Eine weitere Klärung der grundsätzlichen Thematik der vorliegenden Studie wäre somit beispielsweise mittels Untersuchung der Nierensteifigkeit (ARFI) und gegebenenfalls auch der intrarenalen Durchblutung (Duplex) in Korrelation zur Inulin-Clearance (oder der renalen Clearance alternativer exogener Marker) bei Patienten mit Leberzirrhose möglich. Es sind bei der Applikation der exogenen Nierenfunktionsmarker jedoch oftmals hohe Kosten sowie ein hoher zeitlicher und personeller Aufwand in Betracht zu ziehen. Bei den unterschiedlichen verwendeten Substanzen sind außerdem mögliche Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Strahlenschäden nicht außer Acht zu lassen.^{144, 145}

Gegensätzlich zu exogenen Substanzen werden seit längerer Zeit zusätzlich zum Kreatinin weitere endogene Marker diskutiert, die zur Beurteilung der Nierenfunktion hilfreich sein könnten. Hierbei konnte für das von allen kernhaltigen Zellen konstant

produzierte Cystatin C trotz einer tubulären Reabsorption im Vergleich zum Kreatinin eine bessere Aussagekraft bezüglich der tatsächlichen GFR nachgewiesen werden.¹⁴⁶ Auch bei Leberzirrhose scheint Cystatin C ein besserer Prädiktor der Nierenfunktion als das Serumkreatinin zu sein.^{147, 148} Auch das Neutrophilengelatase-assoziierte Lipocain (NGAL) im Urin und Serum hat sich bisher als verlässlicher Marker der Nierenfunktion im Allgemeinen und bei Leberzirrhose im Speziellen sowie als unabhängiger Prädiktor der Patientenmortalität herausgestellt.¹⁴⁹ NGAL zeigt insbesondere bei Leberzirrhose-Patienten eine hohe Aussagekraft bei der Diagnose einer akuten tubulären Nekrose, der Endstrecke der verschiedenen akuten Nierenschädigungen, und ist hierbei Cystatin C laut Ariza et al. überlegen.¹⁵⁰ Sowohl NGAL als auch Cystatin C scheinen insgesamt deutlich weniger durch eine Leberzirrhose beeinflusst beziehungsweise in ihrer Aussagekraft gemindert zu werden.¹⁴⁹

Bei der regelhaften Bestimmung neuer Biomarker müssen jedoch auch gesundheitsökonomische Faktoren beachtet werden. Hier bieten sonografische und damit technisch häufig bereits ohne zusätzlichen Kostenaufwand verfügbare Methoden wie ARFI oder Duplex einen deutlichen Vorteil. Auch die zeitliche Verzögerung bis zum Vorliegen des Untersuchungsergebnisses ist bei sonografischen Methoden deutlich geringer, wenngleich der tatsächliche klinische Arbeitsaufwand meist höher ist.

Eine Untersuchung der möglichen Korrelation zwischen Nierensteifigkeit und intrarenaler Durchblutung auf der einen und den genannten endogenen Biomarkern auf der anderen Seite könnte weitere Klarheit in die Wertigkeit der eingesetzten Methoden bringen. Ebenso wäre ein Vergleich der sonografischen Elastografie mit der technisch deutlich aufwendigeren magnetresonanztomografischen Elastografie, die ebenfalls bereits erfolgreich in der Diagnostik des hepatorenalen Syndroms eingesetzt wurde,¹⁵¹ sinnvoll.

Auch eine Untersuchung der Aussagekraft der Nierensteifigkeit über die Mortalität von Leberzirrhosepatienten und der mögliche Einfluss von Medikamenten wie selektiven und unselektiven Betablockern und verschiedenen Diuretikatyphen oder auch die Auswirkungen einer TIPS-Anlage auf die Nierensteifigkeit stellen interessante und bisher kaum beziehungsweise nicht erforschte Fragestellungen dar.

Insgesamt besteht die Hoffnung, in naher Zukunft klare klinische Empfehlungen entwickeln zu können, die gewährleisten, dass die prognostisch elementar wichtige Nierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose korrekter eingeschätzt werden kann und dabei nicht, wie es vermutlich aktuell noch regelhaft geschieht, überschätzt wird. Insbesondere eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion, sei es durch eine allgemeine prä- oder intrarenale Genese oder im speziellen ein hepatorenales Syndrom, könnte so früher und sicherer detektiert und behandelt werden.

Schlussendlich ist zukünftig auch eine Neudefinition des hepatorenalen Syndroms, die nicht auf dem Serumkreatinin als einzigen Marker aufbaut, erstrebenswert. Hierzu ist jedoch noch weitere, oben beispielhaft vorgeschlagene, Forschung nötig.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Leberzirrhose als Endstrecke diverser chronischer Hepatopathien ist eine Erkrankung mit ausgesprochen hoher Prävalenz und Mortalität, deren Prognose nicht zuletzt durch die Nierenfunktion der Patienten bestimmt wird. Die Ermittlung dieser stellt Ärzte wie Wissenschaftler jedoch vor enorme Herausforderungen, insbesondere in Anbetracht der durch Leberzirrhose aggravierten Unzuverlässigkeit des Serumkreatinins als Standard-Surrogatparameter der Nierenfunktion.

Die vorliegende klinisch-prospektive Studie untersucht die Messung der Steifigkeit des Nierenrindenparenchyms mittels Acoustic Radiation Force Impulse Imaging als alternative diagnostische Methode in Relation zum Schweregrad der Zirrhose, zur anhand des Serumkreatinins geschätzten Nierenfunktion und der duplexsonografisch quantifizierten renalen Perfusion. Außerdem wurde die grundlegende Durchführbarkeit einer Untersuchung der Auswirkung einer großvolumigen Aszitespunktion auf die renale Konstitution der Patienten überprüft.

Hierzu wurden insgesamt 123 Probanden und Patienten rekrutiert, davon 10 gesunde Probanden, 11 Patienten mit bekannter chronischer Lebererkrankung ohne oder mit nur geringer Leberfibrose, 10 Patienten mit signifikanter Leberfibrose, 59 Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites sowie 33 Leberzirrhose-Patienten mit Aszites. Es wurden zunächst die aktuellen Serumkreatininwerte erfasst und bei den Leberzirrhose-Patienten die Schwere der Erkrankung mittels Child-Pugh-Score und MELD-Score bestimmt. Anschließend wurde bei allen Probanden und Patienten eine Ultraschalluntersuchung der rechten Niere zur Messung der Nierensteifigkeit und zur duplexsonografischen Quantifizierung der Perfusion des Nierenparenchyms durchgeführt. Die duplexsonografischen Parameter pulsatile index (PI) und resistive index (RI) wurden aufgrund ihrer starken Altersabhängigkeit um das Patientenalter korrigiert. Bei 17 der Leberzirrhose-Patienten mit Aszites wurden die genannten Parameter außerdem unmittelbar vor und nach einer therapeutischen Aszitespunktion gemessen, bei 13 davon ergänzt um eine zusätzliche kontrastmittelgestützte renale Perfusionsmessung, welche ebenfalls vor und nach der Aszitespunktion durchgeführt wurde.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Nierensteifigkeit (ARFI) als auch PI und RI signifikant mit der glomerulären Filtrationsrate GFR (ARFI: $p = 0,03$; PI: $p = 0,02$; RI:

$p < 0,001$) und dem Model for end-stage liver disease (MELD)-Score (ARFI, PI und RI: $p < 0,001$) korrelieren. Bei steigenden Nierenretentionsparametern beziehungsweise bei progredienter Schwere der Leberzirrhose wurde eine durchschnittlich signifikant niedrigere Nierensteifigkeit nachgewiesen, das Nierenparenchym wurde also weicher, während PI und RI anstiegen.

Zudem unterschieden sich sowohl Nierensteifigkeit als auch PI und RI signifikant zwischen Patienten mit Leberzirrhose und Aszites im Vergleich zu den Probanden und Patienten ohne Leberzirrhose (ARFI: $p < 0,001$, PI: $p = 0,008$; RI: $p < 0,001$). Auch bei Aufteilung der Leberzirrhosepatienten nach Child-Pugh-Stadien zeigte sich zwischen den Child-Pugh-Stadien A und C eine signifikante Differenz bei der Nierensteifigkeit ($p < 0,001$), PI ($p = 0,002$) und RI ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Leberzirrhose und Aszites und Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites stellte sich in dieser Studie jedoch nur bei Betrachtung der Nierensteifigkeit dar ($p = 0,006$). Ebenso differenzierte die Nierensteifigkeit nicht nur zwischen den Child-Pugh-Stadien A und C, sondern auch zwischen B und C ($p = 0,02$), was auf die duplexsonografischen Indizes nicht zutrif. Interessanterweise zeigten weder PI noch RI eine signifikante Korrelation mit der Nierensteifigkeit.

Im Rahmen der durchgeführten Aszitespunktionen konnte bisher kein signifikanter Vorher-Nachher-Unterschied der Nierensteifigkeit, der duplexsonografischen oder der kontrastmittelsonografischen Perfusion gezeigt werden, ebenso war bisher keine signifikante Korrelation dieser Parameter mit dem Punktionsvolumen nachweisbar, was möglicherweise auf die geringe Größe der Subgruppe zurückzuführen ist.

Schlussendlich erwies sich die Elastografie des Nierenparenchyms als vielversprechende, einfach und schnell umsetzbare sowie nicht-invasive Methode, die gemäß den Ergebnissen dieser Studie im Vergleich zur Messung des PI und RI besonders gut zwischen Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberzirrhose differenzieren und somit die Patienten mit besonders schlechter Prognose identifizieren kann.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Nierensteifigkeit und die duplexsonografische Nierenperfusion die Resultate unterschiedlicher pathophysiologischer Prozesse, insbesondere der renalen Vasokonstriktion, zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Progress einer Leberzirrhose abbilden.

Weitere Forschung ist vonnöten, um die Aussagekraft der Nierensteifigkeit über die tatsächliche Nierenfunktion, die Patientenmortalität und im langfristigen Verlauf sowie in Abhängigkeit verschiedener therapeutischer Maßnahmen zu analysieren.

8 LITERATURVERZEICHNIS

8.1 Zitierte Literatur

1. Brown, J: A Remarkable Account of a Liver, Appearing Glandulous to the Eye; Communicated by Mr John Brown, Chirurgion of St Thomas's Hospital in Southwark; In a Letter to One of the Secretaries of the Royal Society. *Philosophical Transactions (1683-1775)*. The Royal Society, 1685 pp 1266-1268.
2. Baillie, M: *The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body*, London,, J. Johnson etc., 1793.
3. Laennec, RTH: *De l'auscultation médiate, ou, Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur : fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration*, Paris, chez J.-A. Brosson et J.-S. Chaudé, Libraires, 1819.
4. Duffin, JM: Why does cirrhosis belong to Laennec? *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 137: 393-396, 1987.
5. Herold, G: Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2019 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. In: Köln, Gerd Herold, 2019, pp 548-550.
6. Schuppan, D, Afdhal, NH: Liver cirrhosis. *Lancet*, 371: 838-851, 2008.
7. Forner, A, Llovet, JM, Bruix, J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 379: 1245-1255, 2012.
8. Tsochatzis, EA, Bosch, J, Burroughs, AK: Liver cirrhosis. *Lancet*, 383: 1749-1761, 2014.
9. G. B. D. Diseases Injuries Collaborators: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396: 1204-1222, 2020.
10. G. B. D. Causes of Death Collaborators: *GBD Compare*. 2019. Online: <https://www.thelancet.com/lancet/visualisations/gbd-compare>, Stand: 09.11.2021.
11. Pimpin, L, Cortez-Pinto, H, Negro, F, Corbould, E, Lazarus, JV, Webber, L, Sheron, N, Committee, EHS: Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*, 69: 718-735, 2018.
12. Greeve, M, Ferrell, L, Kim, M, Combs, C, Roberts, J, Ascher, N, Wright, TL: Cirrhosis of undefined pathogenesis: absence of evidence for unknown viruses or autoimmune processes. *Hepatology*, 17: 593-598, 1993.
13. Tilg, H, Day, CP: Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 4: 24-34, 2007.
14. Powell, WJ, Jr., Klatskin, G: Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med*, 44: 406-420, 1968.
15. Ahmed, H, Abushouk, AI, Attia, A, Gadelkarim, M, Gabr, M, Negida, A, Abdel-Daim, MM: Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*, 11: 156-164, 2018.
16. Pugh, RN, Murray-Lyon, IM, Dawson, JL, Pietroni, MC, Williams, R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 60: 646-649, 1973.
17. Malinchoc, M, Kamath, PS, Gordon, FD, Peine, CJ, Rank, J, ter Borg, PC: A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31: 864-871, 2000.
18. Kamath, PS, Wiesner, RH, Malinchoc, M, Kremers, W, Therneau, TM, Kosberg, CL, D'Amico, G, Dickson, ER, Kim, WR: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33: 464-470, 2001.
19. Ishigami, M, Honda, T, Okumura, A, Ishikawa, T, Kobayashi, M, Katano, Y, Fujimoto, Y, Kiuchi, T, Goto, H: Use of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score to predict 1-year survival of Japanese patients with cirrhosis and to determine who will benefit from living donor liver transplantation. *J Gastroenterol*, 43: 363-368, 2008.

20. Organ Procurement and Transplantation Network: *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies*. 2021. Online: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf, Stand: 09.11.2021.
21. Kim, WR, Biggins, SW, Kremers, WK, Wiesner, RH, Kamath, PS, Benson, JT, Edwards, E, Therneau, TM: Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*, 359: 1018-1026, 2008.
22. Weiß, C, Rzany, B: *Basiswissen Medizinische Statistik*, Heidelberg, Springer, 2008.
23. Peng, Y, Qi, X, Guo, X: Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*, 95: e2877, 2016.
24. Andriulli, A, Tripodi, A, Angeli, P, Senzolo, M, Primignani, M, Giannini, EG, Riggio, O, Colli, A, Prati, D, Sacerdoti, D, Merkel, C, Basili, S, Ferro, D, Villa, E, Di Minno, G, Caraceni, P, Marziani, M, Mannucci, PM, Violi, F, Piscaglia, F, Calvaruso, V, De Pietri, L, Falcone, M, Feltracco, P, Grandone, E, La Mura, V, Licata, A, Lucidi, C, Maimone, S, Marietta, M, Morisco, F, Napoleone, L, Piano, S, Raparelli, V, Rebulla, P, Ribero, D, Sartori, MT, Scalera, A, Schepis, F, Siciliano, M, Baroni, GS, Tufano, A, Vitale, A, Zuin, M: Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Digestive and Liver Disease*, 48: 455-467, 2016.
25. Wijdicks, EF: Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*, 375: 1660-1670, 2016.
26. Gerbes, AL, Gülberg, V: Aszites, Pfortaderthrombose und hepatische Enzephalopathie bei Leberzirrhose: Aktuelle Therapieempfehlungen. *Visceral Medicine*, 28: 297-303, 2012.
27. Poordad, FF: Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 25 Suppl 1: 3-9, 2007.
28. Ridola, L, Cardinale, V, Riggio, O: The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies. *Ann Gastroenterol*, 31: 151-164, 2018.
29. Kappus, MR, Bajaj, JS: Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10: 1208-1219, 2012.
30. Gerbes, AL, Labenz, J, Appenrodt, B, Dollinger, MM, Gundling, F, Gülberg, V, Holstege, A, Lynen-Jansen, P, Steib, CJ, Trebicka, J, Wiest, R, Zipprich, A: *Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“*, 2019.
31. Prasad, S, Dhiman, RK, Duseja, A, Chawla, YK, Sharma, A, Agarwal, R: Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 45: 549-559, 2007.
32. Kimer, N, Krag, A, Moller, S, Bendtsen, F, Gluud, LL: Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 40: 123-132, 2014.
33. Gluud, LL, Dam, G, Les, I, Marchesini, G, Borre, M, Aagaard, NK, Vilstrup, H: Branched - chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017.
34. Garcia-Martinez, R, Simon-Talero, M, Cordoba, J: Prognostic assessment in patients with hepatic encephalopathy. *Dis Markers*, 31: 171-179, 2011.
35. Acevedo, JG, Cramp, ME: Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*, 9: 293-299, 2017.
36. Wiest, R, Groszmann, RJ: The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*, 35: 478-491, 2002.
37. Gotz, M, Anders, M, Biecker, E, Bojarski, C, Braun, G, Brechmann, T, Dechene, A, Dollinger, M, Gawaz, M, Kiesslich, R, Schilling, D, Tacke, F, Zipprich, A, Trebicka, J: *S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS*, 2017.
38. Gluud, LL, Klingenberg, S, Nikolova, D, Gluud, C: Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol*, 102: 2842-2848; quiz 2841, 2849, 2007.
39. Gines, P, Schrier, RW: Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*, 361: 1279-1290, 2009.
40. Moore, CM, Van Thiel, DH: Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol*, 5: 251-263, 2013.
41. European Association for the Study of the Liver: *EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis*, 2010.

42. Gines, P, Quintero, E, Arroyo, V, Teres, J, Bruguera, M, Rimola, A, Caballeria, J, Rodes, J, Rozman, C: Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*, 7: 122-128, 1987.
43. Planas, R, Montoliu, S, Balleste, B, Rivera, M, Miquel, M, Masnou, H, Galeras, JA, Gimenez, MD, Santos, J, Cirera, I, Morillas, RM, Coll, S, Sola, R: Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 1385-1394, 2006.
44. Angeli, P, Fasolato, S, Mazza, E, Okolicsanyi, L, Maresio, G, Velo, E, Galioto, A, Salinas, F, D'Aquino, M, Sticca, A, Gatta, A: Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*, 59: 98-104, 2010.
45. Cordoba, J, Lopez-Hellin, J, Planas, M, Sabin, P, Sanpedro, F, Castro, F, Esteban, R, Guardia, J: Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*, 41: 38-43, 2004.
46. Zillikens, MC, van den Berg, JW, Wattimena, JL, Rietveld, T, Swart, GR: Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol*, 17: 377-383, 1993.
47. Arroyo, V, Gines, P, Gerbes, AL, Dudley, FJ, Gentilini, P, Laffi, G, Reynolds, TB, Ring-Larsen, H, Scholmerich, J: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*, 23: 164-176, 1996.
48. Salerno, F, Camma, C, Enea, M, Rossle, M, Wong, F: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*, 133: 825-834, 2007.
49. Sakai, H, Sheer, TA, Mendler, MH, Runyon, BA: Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int*, 25: 984-986, 2005.
50. Nazeer, SR, Dewbre, H, Miller, AH: Ultrasound-assisted paracentesis performed by emergency physicians vs the traditional technique: a prospective, randomized study. *Am J Emerg Med*, 23: 363-367, 2005.
51. Pache, I, Bilodeau, M: Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 21: 525-529, 2005.
52. Mallory, A, Schaefer, JW: Complications of diagnostic paracentesis in patients with liver disease. *JAMA*, 239: 628-630, 1978.
53. Vila, MC, Sola, R, Molina, L, Andreu, M, Coll, S, Gana, J, Marquez, J, Pala, J, Bory, F, Pons, S, Szescielinski, L, Jimenez, W: Hemodynamic changes in patients developing effective hypovolemia after total paracentesis. *J Hepatol*, 28: 639-645, 1998.
54. Hussain, W, Khalid, AB, Usmani, T, Ghufuran, A, Shah, H: Low dose albumin for the prevention of renal impairment following large volume paracentesis in cirrhosis. *Pak J Med Sci*, 31: 592-596, 2015.
55. Elsabaawy, MM, Abdelhamid, SR, Alsebaey, A, Abdelsamee, E, Obada, MA, Salman, TA, Rewisha, E: The impact of paracentesis flow rate in patients with liver cirrhosis on the development of paracentesis induced circulatory dysfunction. *Clin Mol Hepatol*, 21: 365-371, 2015.
56. Bernardi, M, Caraceni, P, Navickis, RJ: Does the evidence support a survival benefit of albumin infusion in patients with cirrhosis undergoing large-volume paracentesis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 11: 191-192, 2017.
57. Fernandez, J, Navasa, M, Gomez, J, Colmenero, J, Vila, J, Arroyo, V, Rodes, J: Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*, 35: 140-148, 2002.
58. Ra, G, Tsien, C, Renner, EL, Wong, FS: The Negative Prognostic Impact of a First Ever Episode of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis and Ascites. *J Clin Gastroenterol*, 49: 858-865, 2015.
59. Garcia-Tsao, G, Parikh, CR, Viola, A: Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*, 48: 2064-2077, 2008.
60. D'Amico, G, Garcia-Tsao, G, Pagliaro, L: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, 44: 217-231, 2006.
61. Abad-Lacruz, A, Cabre, E, Gonzalez-Huix, F, Fernandez-Banares, F, Esteve, M, Planas, R, Llovet, JM, Quer, JC, Gassull, MA: Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve

- the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics. *Am J Gastroenterol*, 88: 382-387, 1993.
62. Alessandria, C, Ozdogan, O, Guevara, M, Restuccia, T, Jimenez, W, Arroyo, V, Rodes, J, Gines, P: MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*, 41: 1282-1289, 2005.
63. Angeli, P, Gines, P, Wong, F, Bernardi, M, Boyer, TD, Gerbes, A, Moreau, R, Jalan, R, Sarin, SK, Piano, S, Moore, K, Lee, SS, Durand, F, Salerno, F, Caraceni, P, Kim, WR, Arroyo, V, Garcia-Tsao, G, International Club of, A: Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*, 64: 531-537, 2015.
64. Gines, P, Guevara, M, Arroyo, V, Rodes, J: Hepatorenal syndrome. *Lancet*, 362: 1819-1827, 2003.
65. Krag, A, Bendtsen, F, Henriksen, JH, Moller, S: Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*, 59: 105-110, 2010.
66. Adebayo, D, Morabito, V, Davenport, A, Jalan, R: Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney Int*, 87: 509-515, 2015.
67. Francoz, C, Durand, F, Kahn, JA, Genyk, YS, Nadim, MK: Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14: 774-781, 2019.
68. Shah, N, Mohamed, FE, Jover-Cobos, M, Macnaughtan, J, Davies, N, Moreau, R, Paradis, V, Moore, K, Mookerjee, R, Jalan, R: Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int*, 33: 398-409, 2013.
69. Park, SW, Kim, M, Brown, KM, D'Agati, VD, Lee, HT: Paneth cell-derived interleukin-17A causes multiorgan dysfunction after hepatic ischemia and reperfusion injury. *Hepatology*, 53: 1662-1675, 2011.
70. Clemente, C, Bosch, J, Rodes, J, Arroyo, V, Mas, A, Maragall, S: Functional renal failure and haemorrhagic gastritis associated with endotoxaemia in cirrhosis. *Gut*, 18: 556-560, 1977.
71. Fernandez, J, Navasa, M, Planas, R, Montoliu, S, Monfort, D, Soriano, G, Vila, C, Pardo, A, Quintero, E, Vargas, V, Such, J, Gines, P, Arroyo, V: Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*, 133: 818-824, 2007.
72. Mandal, AK, Lansing, M, Fahmy, A: Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: an electron microscopy study. *Am J Kidney Dis*, 2: 363-374, 1982.
73. Rivera-Huizar, S, Rincon-Sanchez, AR, Covarrubias-Pinedo, A, Islas-Carbajal, MC, Gabriel-Ortiz, G, Pedraza-Chaverri, J, Alvarez-Rodriguez, A, Meza-Garcia, E, Armendariz-Borunda, J: Renal dysfunction as a consequence of acute liver damage by bile duct ligation in cirrhotic rats. *Exp Toxicol Pathol*, 58: 185-195, 2006.
74. Moreau, R, Durand, F, Poynard, T, Duhamel, C, Cervoni, JP, Ichai, P, Abergel, A, Halimi, C, Pauwels, M, Bronowicki, JP, Giostra, E, Fleurot, C, Gurnot, D, Nouel, O, Renard, P, Rivoal, M, Blanc, P, Coumaros, D, Ducloux, S, Levy, S, Pariente, A, Perarnau, JM, Roche, J, Scribe-Outtas, M, Valla, D, Bernard, B, Samuel, D, Butel, J, Hadengue, A, Platek, A, Lebrec, D, Cadranet, JF: Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*, 122: 923-930, 2002.
75. Ortega, R, Gines, P, Uriz, J, Cardenas, A, Calahorra, B, De Las Heras, D, Guevara, M, Bataller, R, Jimenez, W, Arroyo, V, Rodes, J: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*, 36: 941-948, 2002.
76. Boyer, TD, Sanyal, AJ, Garcia-Tsao, G, Regenstein, F, Rossaro, L, Appenrodt, B, Gulberg, V, Sigal, S, Bexon, AS, Teuber, P, Terlipressin Study, G: Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl*, 17: 1328-1332, 2011.
77. Salerno, F, Navickis, RJ, Wilkes, MM: Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 123-130 e121, 2013.
78. Tsien, CD, Rabie, R, Wong, F: Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut*, 62: 131-137, 2013.

79. Barcelos, RP, Stefanello, ST, Mauriz, JL, Gonzalez-Gallego, J, Soares, FA: Creatine and the Liver: Metabolism and Possible Interactions. *Mini Rev Med Chem*, 16: 12-18, 2016.
80. Cocchetto, DM, Tschanz, C, Bjornsson, TD: Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: implications for estimation of creatinine clearance. *Ther Drug Monit*, 5: 161-168, 1983.
81. Anand, AC: Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*, 7: 340-357, 2017.
82. Kim, G, Kang, SH, Kim, MY, Baik, SK: Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12: e0186990, 2017.
83. Cockcroft, DW, Gault, MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16: 31-41, 1976.
84. Levey, AS, Bosch, JP, Lewis, JB, Greene, T, Rogers, N, Roth, D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130: 461-470, 1999.
85. Levey, AS, Stevens, LA, Schmid, CH, Zhang, YL, Castro, AF, 3rd, Feldman, HI, Kusek, JW, Eggers, P, Van Lente, F, Greene, T, Coresh, J, Ckd, EPI: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150: 604-612, 2009.
86. Matsushita, K, Selvin, E, Bash, LD, Astor, BC, Coresh, J: Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*, 55: 648-659, 2010.
87. Francoz, C, Prie, D, Abdelrazek, W, Moreau, R, Mandot, A, Belghiti, J, Valla, D, Durand, F: Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl*, 16: 1169-1177, 2010.
88. MacAulay, J, Thompson, K, Kiberd, BA, Barnes, DC, Peltekian, KM: Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction: are the equations for estimating renal function better? *Can J Gastroenterol*, 20: 521-526, 2006.
89. Sherman, DS, Fish, DN, Teitelbaum, I: Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis*, 41: 269-278, 2003.
90. Caregaro, L, Menon, F, Angeli, P, Amodio, P, Merkel, C, Bortoluzzi, A, Alberino, F, Gatta, A: Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med*, 154: 201-205, 1994.
91. Bamber, J, Cosgrove, D, Dietrich, CF, Fromageau, J, Bojunga, J, Calliada, F, Cantisani, V, Correias, JM, D'Onofrio, M, Drakonaki, EE, Fink, M, Friedrich-Rust, M, Gilja, OH, Havre, RF, Jenssen, C, Klauser, AS, Ohlinger, R, Saftoiu, A, Schaefer, F, Sporea, I, Piscaglia, F: *EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology*, 2013.
92. Nightingale, K, Soo, MS, Nightingale, R, Trahey, G: Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*, 28: 227-235, 2002.
93. Nightingale, K, Palmeri, M, Trahey, G: Analysis of contrast in images generated with transient acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol*, 32: 61-72, 2006.
94. Palmeri, ML, Wang, MH, Rouze, NC, Abdelmalek, MF, Guy, CD, Moser, B, Diehl, AM, Nightingale, KR: Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 55: 666-672, 2011.
95. Dietrich, CF, Bamber, J, Berzigotti, A, Bota, S, Cantisani, V, Castera, L, Cosgrove, D, Ferraioli, G, Friedrich-Rust, M, Gilja, OH, Goertz, RS, Karlas, T, de Knegt, R, de Ledinghen, V, Piscaglia, F, Procopet, B, Saftoiu, A, Sidhu, PS, Sporea, I, Thiele, M: *EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version)*, 2017.
96. Fierbinteanu-Braticevici, C, Andronescu, D, Usvat, R, Cretoiu, D, Baicus, C, Marinoschi, G: Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*, 15: 5525-5532, 2009.
97. Ozkan, F, Yavuz, YC, Inci, MF, Altunoluk, B, Ozcan, N, Yuksel, M, Sayarlioglu, H, Dogan, E: Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-Doppler parameters. *Ultrasound Med Biol*, 39: 4-9, 2013.

98. Bob, F, Bota, S, Sporea, I, Sirli, R, Popescu, A, Schiller, A: Relationship between the estimated glomerular filtration rate and kidney shear wave speed values assessed by acoustic radiation force impulse elastography: a pilot study. *J Ultrasound Med*, 34: 649-654, 2015.
99. Guo, LH, Xu, HX, Fu, HJ, Peng, A, Zhang, YF, Liu, LN: Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *PLoS One*, 8: e68925, 2013.
100. Bob, F, Grosu, I, Sporea, I, Bota, S, Popescu, A, Sima, A, Sirli, R, Petrica, L, Timar, R, Schiller, A: Ultrasound-Based Shear Wave Elastography in the Assessment of Patients with Diabetic Kidney Disease. *Ultrasound Med Biol*, 43: 2159-2166, 2017.
101. Goya, C, Hamidi, C, Ece, A, Okur, MH, Tasdemir, B, Cetincakmak, MG, Hattapoglu, S, Teke, M, Sahin, C: Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for detection of renal damage in children. *Pediatr Radiol*, 45: 55-61, 2015.
102. Hu, Q, Wang, XY, He, HG, Wei, HM, Kang, LK, Qin, GC: Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of renal histopathology in chronic kidney disease. *PLoS One*, 9: e115051, 2014.
103. Asano, K, Ogata, A, Tanaka, K, Ide, Y, Sankoda, A, Kawakita, C, Nishikawa, M, Ohmori, K, Kinomura, M, Shimada, N, Fukushima, M: Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys: is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *J Ultrasound Med*, 33: 793-801, 2014.
104. Bota, S, Bob, F, Sporea, I, Sirli, R, Popescu, A: Factors that influence kidney shear wave speed assessed by acoustic radiation force impulse elastography in patients without kidney pathology. *Ultrasound Med Biol*, 41: 1-6, 2015.
105. Beuscher-Willems, B: Farbkodierte Dopplersonografie. In: *Kursbuch Ultraschall*. 6. aktualisierte und erweiterte Auflage ed. edited by SCHMIDT, G., GÖRG, C., Stuttgart, Thieme, 2015, pp 43-53.
106. Huck, K, Huck, B, Hetzel, G: Hämodynamik des arteriellen Gefäßsystems. In: *Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie: nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV ; 94 Tabellen*. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. edited by HUCK, K., Stuttgart, Thieme, 2005, pp 6-16.
107. Radermacher, J: [Ultrasound of the kidney and renal vessels. I: Normal findings, congenital diseases, diseases of the kidney parenchyma]. *Internist (Berl)*, 44: 1283-1297; quiz 1298-1289, 2003.
108. Kaiser, HC: *Stellenwert des intrarenalen Resistance Index zur Beurteilung der Nierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät der Universität München, 2005.
109. Celebi, H, Dönder, E, Celiker, H: Renal blood flow detection with Doppler ultrasonography in patients with hepatic cirrhosis. *Arch Intern Med*, 157: 564-566, 1997.
110. Götzberger, M, Singer, J, Kaiser, C, Gülberg, V: Intrarenal resistance index as a prognostic parameter in patients with liver cirrhosis compared with other hepatic scoring systems. *Digestion*, 86: 349-354, 2012.
111. Gruber, H-P: (Ed.) *Contrast enhanced ultrasound*, Bremen, UNI-MED, 2011.
112. Schneider, A, Johnson, L, Goodwin, M, Schelleman, A, Bellomo, R: Bench-to-bedside review: contrast enhanced ultrasonography--a promising technique to assess renal perfusion in the ICU. *Crit Care*, 15: 157, 2011.
113. Mulvagh, SL, Rakowski, H, Vannan, MA, Abdelmoneim, SS, Becher, H, Bierig, SM, Burns, PN, Castello, R, Coon, PD, Hagen, ME, Jollis, JG, Kimball, TR, Kitzman, DW, Kronzon, I, Labovitz, AJ, Lang, RM, Mathew, J, Moir, WS, Nagueh, SF, Pearlman, AS, Perez, JE, Porter, TR, Rosenbloom, J, Strachan, GM, Thanigaraj, S, Wei, K, Woo, A, Yu, EH, Zoghbi, WA, American Society of, E: American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 21: 1179-1201; quiz 1281, 2008.
114. Jayaweera, AR, Edwards, N, Glasheen, WP, Villanueva, FS, Abbott, RD, Kaul, S: In vivo myocardial kinetics of air-filled albumin microbubbles during myocardial contrast echocardiography. Comparison with radiolabeled red blood cells. *Circ Res*, 74: 1157-1165, 1994.

115. Bracco Suisse SA – Software Applications: *VueBox® Quantification Toolbox - Instructions for use*. 2015. Online: <http://www.contrastultrasound-modality.com/sites/default/files/cpn/images/pdf/2016-11-01-6-0-VueBox-EN-Instructions-for-use.pdf>, Stand: 09.11.2021.
116. Raisinghani, A, Rafter, P, Phillips, P, Vannan, MA, DeMaria, AN: Microbubble contrast agents for echocardiography: rationale, composition, ultrasound interactions, and safety. *Cardiol Clin*, 22: 171-180, v, 2004.
117. Wei, K, Jayaweera, AR, Firoozan, S, Linka, A, Skyba, DM, Kaul, S: Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation*, 97: 473-483, 1998.
118. Wei, K, Le, E, Bin, JP, Coggins, M, Thorpe, J, Kaul, S: Quantification of renal blood flow with contrast-enhanced ultrasound. *J Am Coll Cardiol*, 37: 1135-1140, 2001.
119. Kuenen, MP, Mischi, M, Wijkstra, H: Contrast-ultrasound diffusion imaging for localization of prostate cancer. *IEEE Trans Med Imaging*, 30: 1493-1502, 2011.
120. Paprottka, PM, Ingrisich, M, Koelln, A, Zengel, P, Cyran, CC, Nikolaou, K, Reiser, MF, Clevert, DA: Comparison of consecutive bolus tracking and flash replenishment measurements for the assessment of tissue hemodynamics using contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in an experimental human squamous cell carcinoma model. *Clin Hemorheol Microcirc*, 52: 107-114, 2012.
121. Westwood, M, Joore, M, Grutters, J, Redekop, K, Armstrong, N, Lee, K, Gloy, V, Raatz, H, Misso, K, Severens, J, Kleijnen, J: Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*, 17: 1-243, 2013.
122. Ran, L, Zhao, W, Zhao, Y, Bu, H: Value of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of solid lesions of pancreas (SLP): A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96: e7463, 2017.
123. Liu, D, Qian, L, Wang, J, Hu, X, Qiu, L: Hepatic perfusion parameters of contrast-enhanced ultrasonography correlate with the severity of chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol*, 40: 2556-2563, 2014.
124. Jin, Y, Yang, C, Wu, S, Zhou, S, Ji, Z, Zhu, T, He, W: A novel simple noninvasive index to predict renal transplant acute rejection by contrast-enhanced ultrasonography. *Transplantation*, 99: 636-641, 2015.
125. Schneider, AG, Schelleman, A, Goodwin, MD, Bailey, M, Eastwood, GM, Bellomo, R: Contrast-enhanced ultrasound evaluation of the renal microcirculation response to terlipressin in hepato-renal syndrome: a preliminary report. *Ren Fail*, 37: 175-179, 2015.
126. Romero, JR, Frey, JL, Schwamm, LH, Demaerschalk, BM, Chaliki, HP, Parikh, G, Burke, RF, Babikian, VL: Cerebral ischemic events associated with 'bubble study' for identification of right to left shunts. *Stroke*, 40: 2343-2348, 2009.
127. Dolan, MS, Gala, SS, Dodla, S, Abdelmoneim, SS, Xie, F, Cloutier, D, Bierig, M, Mulvagh, SL, Porter, TR, Labovitz, AJ: Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*, 53: 32-38, 2009.
128. Kusnetzky, LL, Khalid, A, Khumri, TM, Moe, TG, Jones, PG, Main, ML: Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. *J Am Coll Cardiol*, 51: 1704-1706, 2008.
129. Main, ML, Ryan, AC, Davis, TE, Albano, MP, Kusnetzky, LL, Hibberd, M: Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *Am J Cardiol*, 102: 1742-1746, 2008.
130. Bracco International B.V.: *Fachinformation SonoVue®*. 2021. Online: https://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/de-de-2021-09-23-spc-sonovue.pdf, Stand: 09.11.2021.
131. Franchi-Abella, S, Corno, L, Gonzales, E, Antoni, G, Fabre, M, Ducot, B, Pariente, D, Gennisson, JL, Tanter, M, Correias, JM: Feasibility and Diagnostic Accuracy of Supersonic Shear-Wave

- Elastography for the Assessment of Liver Stiffness and Liver Fibrosis in Children: A Pilot Study of 96 Patients. *Radiology*, 278: 554-562, 2016.
132. Popov, D, Krasteva, R, Ivanova, R, Mateva, L, Krastev, Z: Doppler parameters of hepatic and renal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Int J Nephrol*, 2012: 961654, 2012.
133. Rivolta, R, Maggi, A, Cazzaniga, M, Castagnone, D, Panzeri, A, Solenghi, D, Lorenzano, E, di Palo, FQ, Salerno, F: Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*, 28: 1235-1240, 1998.
134. Umgelter, A, Reindl, W, Franzen, M, Lenhardt, C, Huber, W, Schmid, RM: Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med*, 35: 152-156, 2009.
135. Pozzi, M, Osculati, G, Boari, G, Serboli, P, Colombo, P, Lambrughi, C, De Ceglia, S, Roffi, L, Piperno, A, Cusa, EN, et al.: Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology*, 106: 709-719, 1994.
136. Sola-Vera, J, Such, J: Understanding the mechanisms of paracentesis-induced circulatory dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16: 295-298, 2004.
137. Wang, HK, Lai, YC, Lin, YH, Chiou, HJ, Chou, YH: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging of the Transplant Kidney: Correlation Between Cortical Stiffness and Arterial Resistance in Early Post-transplant Period. *Transplant Proc*, 49: 1001-1004, 2017.
138. Sacerdoti, D, Bolognesi, M, Merkel, C, Angeli, P, Gatta, A: Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology*, 17: 219-224, 1993.
139. Keogan, MT, Kliwer, MA, Hertzberg, BS, DeLong, DM, Tupler, RH, Carroll, BA: Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology*, 199: 165-169, 1996.
140. Zubarev, AV: Ultrasound of renal vessels. *Eur Radiol*, 11: 1902-1915, 2001.
141. Wan, L, Yang, N, Hiew, CY, Schelleman, A, Johnson, L, May, C, Bellomo, R: An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med*, 34: 1503-1510, 2008.
142. Meco, M, Cirri, S: Comment on: "An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by doppler ultrasound" by Wan et al. *Intensive Care Med*, 35: 1492; author reply 1493, 2009.
143. C., AK, L., P, Krishnamurthy, A: RRI as Diagnostic and Follow up Indicator in Cirrhosis of the Liver with Hepatorenal Syndrome and Refractory Ascites. *J Assoc Physicians India*, 67: 22-25, 2019.
144. Francoz, C, Glotz, D, Moreau, R, Durand, F: The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 52: 605-613, 2010.
145. Stevens, LA, Coresh, J, Greene, T, Levey, AS: Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*, 354: 2473-2483, 2006.
146. Dharnidharka, VR, Kwon, C, Stevens, G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 40: 221-226, 2002.
147. Wang, D, Feng, JF, Wang, AQ, Yang, YW, Liu, YS: Role of Cystatin C and glomerular filtration rate in diagnosis of kidney impairment in hepatic cirrhosis patients. *Medicine (Baltimore)*, 96: e6949, 2017.
148. Mindikoglu, AL, Opekun, AR, Mitch, WE, Magder, LS, Christenson, RH, Dowling, TC, Weir, MR, Seliger, SL, Howell, CD, Raufman, JP, Rana, A, Goss, JA, Khaderi, SA, Vierling, JM: Cystatin C Is a Gender-Neutral Glomerular Filtration Rate Biomarker in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 63: 665-675, 2018.
149. Hurry, PK, Poulsen, JH, Bendtsen, F, Moller, S: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in cirrhosis and portal hypertension: Relations to organ extraction and dysfunction. *J Gastroenterol Hepatol*, 32: 473-481, 2017.
150. Ariza, X, Sola, E, Elia, C, Barreto, R, Moreira, R, Morales-Ruiz, M, Graupera, I, Rodriguez, E, Huelin, P, Sole, C, Fernandez, J, Jimenez, W, Arroyo, V, Gines, P: Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One*, 10: e0128145, 2015.
151. Low, G, Owen, NE, Joubert, I, Patterson, AJ, Graves, MJ, Alexander, GJ, Lomas, DJ: Magnetic resonance elastography in the detection of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites. *Eur Radiol*, 25: 2851-2858, 2015.

8.2 Eigene Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

- Hagel, C, Teufel, A, Ebert, M, Hetjens, S, Antoni, C: Nierenperfusion und -steifigkeit als Marker unterschiedlicher renaler Auswirkungen der Leberzirrhose. *Z Gastroenterol*, 56: e266-e267, 2018. (Vortrag, Viszeralmedizin 2018, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS))
- Hagel, C, Teufel, A, Ebert, M, Hetjens, S, Antoni, C: Renal Perfusion and Stiffness As Markers of Different Renal Effects of Liver Cirrhosis. *Hepatology*, 68: 563A-564A, 2018. (Poster, The Liver Meeting 2018, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD))

9 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 1: Pathophysiologische Mechanismen der Nierenfunktionsverschlechterung bei Leberzirrhose (angelehnt an Francoz et al. ⁶⁷). Trigger wie Exsikkose, gastrointestinale Blutungen, Infektionen oder eine (zirrhotische) Kardiomyopathie können das Fortschreiten der dargestellten Prozesse auslösen und/oder verstärken.....	15
Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Leberzirrhosepatienten nach der Diagnose eines HRS Typ 1 beziehungsweise 2 (Quelle: Gines et al. ⁶⁴ , Wiederverwendungs-Lizenz erteilt durch Elsevier/The Lancet).....	17
Abbildung 3: Einteilung der Leberfibrosegrade mittels ARFI-Elastografie nach Fierbinteanu-Braticevici et al. ⁹⁶ Fibrosegrad F4 entspricht einer Leberzirrhose.....	20
Abbildung 4: Steifigkeitsmessung der rechten Niere eines Zirrhosepatienten mit Aszites.....	31
Abbildung 5: Duplex-Sonografie der rechten Niere eines Zirrhosepatienten mit Aszites. Der obere Werteblock (weiß) stellt die manuell gemessenen Daten dar, während im unteren Werteblock (grün) die automatisch bestimmten und in dieser Studie nicht verwendeten Daten aufgeführt werden.....	32
Abbildung 6: Kontrastmittelgestützte Ultraschalluntersuchung der Nierenperfusion.....	34
Abbildung 7: Auswertung der Bilddaten und Platzierung der ROIs mittels VueBox™-Software (arterielle ROI in Grün, parenchymale ROI in Gelb).....	35
Abbildung 8: Grafische Darstellung der Zeit-Intensitäts-Kurven der CEUS-Messung. X-Achse: Zeit [s], Y-Achse: Pixelhelligkeit (Echo-Power) [arbitrary unit, a.u.], arterielle Messung in Grün, parenchymale Messung in Gelb.....	35
Abbildung 9: Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanz der Gruppenunterschiede A) des Serumkreatinins und B) der errechneten glomerulären Filtrationsrate. Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$	42
Abbildung 10: Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanz der Gruppenunterschiede der Nierensteifigkeit (ARFI). Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$	43
Abbildung 11: Mittelwerte des pulsatility index (PI). Links: Darstellung der gemessenen Daten mit Standardabweichungen, rechts: Darstellung der Daten nach Alterskorrektur mit Signifikanz der Gruppenunterschiede. Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$	44
Abbildung 12: Mittelwerte des resistive index (RI). Links: Darstellung der gemessenen Daten mit Standardabweichungen, rechts: Darstellung der Daten nach Alterskorrektur mit Signifikanz der Gruppenunterschiede. Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$	45
Abbildung 13: Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanz der Gruppenunterschiede der Nierensteifigkeit (ARFI), getrennt nach Child-Pugh-Stadien der Leberzirrhosepatienten (LZ und LZ-A). Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$	46
Abbildung 14: Mittelwerte des pulsatility index (PI). Links: Darstellung der gemessenen Daten mit Standardabweichungen, rechts: Darstellung der Daten nach Elimination des Patientenalters mit Signifikanz der Gruppenunterschiede, jeweils getrennt nach Child-Pugh-Stadien der Leberzirrhosepatienten (LZ und LZ-A). Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$	47
Abbildung 15: Mittelwerte des resistive index (RI). Links: Darstellung der gemessenen Daten mit Standardabweichungen, rechts: Darstellung der Daten nach Elimination des Patientenalters mit Signifikanz der Gruppenunterschiede, jeweils getrennt nach Child-Pugh-Stadien der Leberzirrhosepatienten (LZ und LZ-A). Signifikanzniveaus: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$	47
Abbildung 16: Korrelationsdiagramm mit Regressionsgerade, Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, MELD-Score vs. ARFI (n = 92; $\rho = -0,340$; $p < 0,001$), Korrelation nach Spearman.....	48

Abbildung 17: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, A) ARFI vs. Kreatinin (n = 92; r = -0,243; p = 0,02), B) ARFI vs. GFR (n = 92; r = 0,230; p = 0,03), Korrelationen nach Pearson.....	49
Abbildung 18: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, Betrachtung aller Patientengruppen außer Ko, A) ARFI vs. Kreatinin (n = 109; r = -0,264; p = 0,006), B) ARFI vs. GFR (n = 109; r = 0,239; p = 0,01), Korrelationen nach Pearson.	49
Abbildung 19: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, A) MELD-Score vs. PI (n = 92; ρ = 0,351; p < 0,001), B) MELD-Score vs. RI (n = 92; ρ = 0,365; p < 0,001), Korrelationen nach Spearman.	50
Abbildung 20: Siehe Seite 52. Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A)-D) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, E)-H) Betrachtung aller Patientengruppen außer Ko, A) PI vs. Kreatinin (n = 92; r = 0,157; p = 0,14), B) PI vs. GFR (n = 92; r = -0,248; p = 0,02), C) RI vs. Kreatinin (n = 92; r = 0,180; p = 0,09), D) RI vs. GFR (n = 92; r = -0,358; p = 0,0005), E) PI vs. Kreatinin (n = 109; r = 0,200; p = 0,04), F) PI vs. GFR (n = 109; r = -0,299; p = 0,002), G) RI vs. Kreatinin (n = 109; r = 0,222; p = 0,02), H) RI vs. GFR (n = 109; r = -0,398; p < 0,0001), Korrelationen nach Pearson.	53
Abbildung 21: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A) und B) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, C) und D) Betrachtung aller Probanden und Patienten, A) ARFI vs. PI (n = 92; r = -0,117; p = 0,3), B) ARFI vs. RI (n = 92; r = -0,122; p = 0,2), C) ARFI vs. PI (n = 123; r = -0,167; p = 0,07), D) ARFI vs. RI (n = 123; r = -0,153; p = 0,09), Korrelationen nach Pearson.....	53
Abbildung 22: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A)-C) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, D) und E) Betrachtung aller Patientengruppen außer Ko, A) Alter vs. MELD-Score (n = 92; r = 0,0004; p = 1,0), Korrelation nach Spearman, B) Alter vs. Kreatinin (n = 92; r = 0,253; p = 0,01), C) Alter vs. GFR (n = 92; r = -0,528; p < 0,0001), D) Alter vs. Kreatinin (n = 109; r = 0,251; p = 0,008), E) Alter vs. GFR (n = 109; r = -0,555; p < 0,0001), B)-E) Korrelationen nach Pearson.....	55
Abbildung 23: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A) und B) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, C) und E) Betrachtung aller Probanden und Patienten, A) Alter vs. PI (n = 92; r = 0,439; p < 0,0001), B) Alter vs. RI (n = 92; r = 0,572; p < 0,0001), C) Alter vs. PI (n = 123; r = 0,510; p < 0,0001), D) Alter vs. RI (n = 123; r = 0,619; p < 0,0001), Korrelationen nach Pearson.	56
Abbildung 24: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, A) Betrachtung der Leberzirrhosepatienten, Alter vs. ARFI (n = 92; r = -0,09; p = 0,3), B) Betrachtung aller Probanden und Patienten, Alter vs. ARFI (n = 123; r = -0,04; p = 0,7), Korrelationen nach Pearson.	56
Abbildung 25: Nach Geschlecht getrennte Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanz der Geschlechtsunterschiede A) des MELD-Scores, B) der Nierensteifigkeit (ARFI), C) des pulsatility index (PI), D) des resistive index (RI). Signifikanzniveaus: n.s. nicht signifikant; * p ≤ 0,05.....	58
Abbildung 26: Korrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden, Aszites-Punktionsvolumen vs. Nachher-Vorher-Differenz von A) ARFI (n = 17; r = -0,410; p = 0,1), B) PI (n = 17; r = -0,187; p = 0,5), C) RI (n = 17; r = -0,229; p = 0,4), D) WiPI (Parenchym) (n = 13; r = -0,469; p = 0,1), E) WiPI (Arterie) (n = 12; r = -0,191; p = 0,6), Korrelationen nach Pearson.	59

Tabelle 1: Child-Pugh-Score zur Klassifikation des Schweregrads einer Leberzirrhose (modifiziert nach Pugh et al. ¹⁶ und Schuppan et al. ⁶). Die hier aufgeführten Bilirubin-Grenzwerte gelten nicht bei PBC oder PSC als Ätiologie der Leberzirrhose.....	7
Tabelle 2: Übersicht der klinischen und laborchemischen Parameter, aufgeteilt nach Gruppen. Alter, Kreatinin, GFR: Mittelwerte und Standardabweichungen.....	38
Tabelle 3: Elastografische und duplexsonografische Ergebnisse, aufgeteilt nach Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen.	40
Tabelle 4: Durchschnittliche Änderung der renalen Parameter nach therapeutischer Aszitespunktion, Mittelwerte und Standardabweichungen.....	41
Tabelle 5: p-Werte im Vergleich der laborchemischen, elastografischen und duplexsonografischen Parameter zwischen den Gruppen, signifikante Unterschiede sind unterstrichen. *PI und RI wurden unter Einbeziehung des Patientenalters als Kovariate korrigiert.....	45
Tabelle 6: Vergleich der elastografischen und duplexsonografischen Parameter nach Child-Pugh-Stadium. In der linken Tabellenhälfte wird die deskriptive Statistik mit (unkorrigierten) Mittelwerten und Standardabweichungen der gemessenen Daten dargestellt, die rechte Tabellenhälfte zeigt die p-Werte im Vergleich dieser Mittelwerte zwischen den Patienten in unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien, signifikante Unterschiede sind unterstrichen. *Zur Varianzanalyse wurden PI und RI zum Gruppenvergleich unter Einbeziehung des Patientenalters als Kovariate korrigiert.....	48
Tabelle 7: Übersicht der Korrelationen zwischen ausgewählten Parametern bei Betrachtung der Patienten mit Leberzirrhose (LZ und LZ-A, n = 92). Korrelationen unter Einbezug des MELD-Scores nach Spearman anstatt Pearson, die p-Werte signifikanter Korrelationen sind unterstrichen.....	51
Tabelle 8: Übersicht der Korrelationen zwischen ausgewählten Parametern bei Betrachtung aller verfügbarer Probanden und Patienten. Die p-Werte signifikanter Korrelationen sind unterstrichen.....	51
Tabelle 9: Altersabhängigkeit der wichtigsten Parameter unter Betrachtung der Patienten mit Leberzirrhose (LZ und LZ-A) sowie über alle Gruppen hinweg. Korrelation unter Einbezug des MELD-Scores nach Spearman anstatt Pearson.	54
Tabelle 10: Geschlechtsabhängigkeit ausgewählter Parameter. A: Geschlechtsabhängigkeit des MELD-Scores bei LZ und LZ-A (männlich: 59, weiblich: 33, Wilcoxon-Test). B: Geschlechtsabhängigkeit der Nierensteifigkeit sowie von PI und RI bei Betrachtung aller Probanden und Patienten (männlich: 72, weiblich: 51).	57

10 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Hagel, Christian Nikolaus
Geburtsdatum: 15.12.1992
Geburtsort: Wiesbaden
Familienstand: ledig
Vater: Markus Hagel, Diplom-Kaufmann
Mutter: Anja Hagel, Diplom-Pflegewirtin (FH)

SCHULISCHER WERDEGANG

1999 – 2003 Grundschule Kreuzbergschule Merzig
2003 – 2011 Peter-Wust-Gymnasium Merzig
10.06.2011 Allgemeine Hochschulreife

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

09/2012 – 06/2019 Studium der Humanmedizin, Medizinische Fakultät
Mannheim der Universität Heidelberg
01.09.2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
12.10.2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
15.05.2019 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
19.06.2019 Ärztliche Approbation
02/2015 - 05/2019 Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes

11 DANKSAGUNG

Ich möchte von Herzen allen danken, die mich auf dem langen Weg meiner Promotion unterstützt haben.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Matthias Ebert für die Möglichkeit, in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Ernährungsmedizin der Universitätsmedizin Mannheim zu promovieren sowie für die langfristige Unterstützung und Begleitung der zugrunde liegenden Studie. Auch für das entgegengebrachte Vertrauen und die Ermöglichung der Kongressteilnahmen, im Rahmen derer ich den Gegenstand meine Arbeit ausführlich mit Fachkolleg*innen diskutieren konnte, bin ich sehr dankbar. Außerdem möchte ich mich für die zeitnahe und gründliche Revision dieser Arbeit bedanken.

Herrn Dr. med. Christoph Antoni verdanke ich die hervorragende Betreuung der Promotion und die Unterstützung bei der Datenerfassung sowie nicht zuletzt auch die Grundlagen meiner Kenntnisse im Bereich der Oberbauchsonografie. Besonders für das große und nachhaltige Engagement, die stetige Motivation und die fachliche Inspiration möchte ich mich herzlich bei ihm bedanken. Ich habe in dieser Zeit viele wertvolle Lektionen gelernt, die mich lange begleiten werden. Auch ihm danke ich sehr für die rasche und konstruktive Korrektur dieser Dissertation.

Außerdem möchte ich Frau Dr. Svetlana Hetjens für die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung sowie Frau Mirjana Eberle und Frau Kerstin Pfuhl für die tatkräftige organisatorische Hilfe der Arbeit in der gastroenterologischen Ambulanz danken.

Zu guter Letzt gilt mein großer Dank meiner Familie und meinen Freunden für alle großen und kleinen Formen der Unterstützung, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit niemals möglich gewesen wäre.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter, meinem Vater, meiner Schwester Meike und meiner Freundin Hannah Jordan für das Korrekturlesen, den allzeitigen Rückhalt und das Immer-Da-Sein.