



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

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

Autor: Christian Nikolaus Hagel
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Leberzirrhose als Endstrecke diverser chronischer Hepatopathien ist eine Erkrankung mit ausgesprochen hoher Prävalenz und Mortalität, deren Prognose nicht zuletzt durch die Nierenfunktion der Patient*innen bestimmt wird. Schließlich gilt der Model for end-stage liver disease (MELD)-Score, in den die Kreatinin-Konzentration einfließt, in der klinischen Praxis als einer der entscheidenden Prädiktoren der Patient*innenmortalität. Auch die Diagnose des hepatorenenalen Syndroms basiert vorrangig auf der Beurteilung von Serumkreatinin-Werten. Hierbei wird meist nicht berücksichtigt, dass eine akkurate Ermittlung der tatsächlichen Nierenfunktion Ärzt*innen wie Wissenschaftler*innen jedoch vor enorme Herausforderungen stellt: Während das Serumkreatinin weithin bekannte Defizite in seiner Aussagekraft als Standard-Surrogatparameter der Nierenfunktion aufweist, ändert sich im Rahmen einer Leberzirrhose durch endogene und exogene pathophysiologische Prozesse der Kreatin/Kreatinin-Haushalt auf eine Weise, die die Interpretation von Serumkreatinin-Konzentrationen massiv erschwert. Eine Diagnostik, die auf schnelle, kosteneffiziente und nichtinvasive Weise eine adäquate Beurteilung der Nierenfunktion und des Einflusses der Leberzirrhose auf diese bietet, wird daher dringend benötigt. Die vorliegende klinisch-prospektive Dissertation untersucht die Messung der Steifigkeit des Nierenrindenparenchyms mittels elastografischem Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) als alternative diagnostische Methode in Relation zum Schweregrad der Zirrhose, zur anhand des Serumkreatinins geschätzten Nierenfunktion und der duplexsonografisch quantifizierten Perfusion mittelgroßer renaler Arterien (Arteriae interlobares renis und Arteriae arcuatae renis). Außerdem wurde die grundlegende Durchführbarkeit einer Untersuchung der Auswirkung einer großvolumigen Aszitespunktion auf die renale Konstitution der Patient*innen überprüft.

Hierzu wurden insgesamt 123 Proband*innen und Patient*innen rekrutiert, davon 10 gesunde Proband*innen, 11 Patient*innen mit bekannter chronischer Lebererkrankung ohne oder mit nur geringer Leberfibrose, 10 Patient*innen mit signifikanter Leberfibrose, 59 Patient*innen mit Leberzirrhose ohne Aszites sowie 33 Leberzirrhose-Patient*innen mit Aszites. Es wurden zunächst die aktuellen Serumkreatininwerte erfasst und bei den Leberzirrhose-Patient*innen die Schwere der Erkrankung mittels Child-Pugh-Score und MELD-Score bestimmt. Anschließend wurde bei allen Teilnehmer*innen eine Ultraschalluntersuchung der rechten Niere zur Messung der Steifigkeit der Nierenrinde 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 Teilnehmer*innenalter korrigiert. Bei 17 der Leberzirrhose-Patient*innen 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: $p < 0,001$, Korrelation nach Pearson) und dem MELD-Score (ARFI, PI und RI: $p < 0,001$; Rangkorrelation nach Spearman) korrelieren. Bei steigenden Nierenretentionsparametern beziehungsweise bei progredienter Schwere der Leberzirrhose wurde eine durchschnittlich signifikant niedrigere Nierensteifigkeit nachgewiesen, das Nierenparenchym war also weicher, während PI und RI anstiegen.

Zudem unterschieden sich sowohl Nierensteifigkeit als auch PI und RI signifikant zwischen Patient*innen mit Leberzirrhose und Aszites im Vergleich zu den Teilnehmer*innen ohne Leberzirrhose (ARFI: $p < 0,001$, PI: $p = 0,008$; RI: $p < 0,001$). Auch bei Aufteilung der Leberzirrhosepatient*innen nach

Child-Pugh-Stadien zeigte sich zwischen den Child-Pugh-Stadien A und C eine signifikante Differenz der Nierensteifigkeit ($p < 0,001$), PI ($p = 0,002$) und RI ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen mit Leberzirrhose und Aszites und Patient*innen 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 zutraf. Interessanterweise zeigten weder PI noch RI eine signifikante Korrelation mit der gemessenen 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 untersuchten Subgruppe zurückzuführen ist.

Schlussendlich erwies sich die Elastografie des Nierenparenchyms als vielversprechende, einfach und schnell umsetzbare sowie nichtinvasive Methode, die gemäß den Ergebnissen dieser Studie im Vergleich zur Messung des PI und RI besonders gut zwischen Patient*innen mit mittelschwerer und schwerer Leberzirrhose differenzieren und somit die Patient*innen 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 Patient*innenmortalität und im langfristigen Verlauf sowie in Abhängigkeit verschiedener therapeutischer Maßnahmen zu analysieren.

Wie diese Arbeit zeigen konnte, scheint ARFI, auch im direkten Vergleich zur quantitativen Duplexsonografie, ein nützliches Tool zu sein, mit dessen Hilfe biomechanische Prozesse im Rahmen einer fortschreitenden Leberzirrhose abgebildet werden können, die großen Einfluss auf die Prognose der Patient*innen und weitere klinische Entscheidungsprozesse haben.