

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Diagnostische Wertigkeit der fraktionellen Harnstoffexkretion, des  
Serum Cystatin C, sowie der glomerulären Filtrationsrate nach MDRD  
zur Detektion eines hepatorenalen Syndroms bei Leberzirrhose

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Markus Kühnel

2008



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Diagnostische Wertigkeit der fraktionellen Harnstoffexkretion, des  
Serum Cystatin C, sowie der glomerulären Filtrationsrate nach MDRD  
zur Detektion eines hepatorenalen Syndroms bei Leberzirrhose

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Markus Kühnel

2008

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. Bernhard Weber

PD Dr. Reiner Wiest

Prof. Dr. Stefan Feuerbach

15. Dezember 2008

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	8
1.1 Das hepatorenale Syndrom (HRS) .....	8
1.1.1 Geschichte des HRS .....	8
1.1.2 Epidemiologie .....	9
1.1.3 Übersicht zur Pathogenese des HRS .....	10
1.1.4 Das hyperdynamische Zirkulationssyndrom .....	11
1.1.5 Einschränkung der Nierenfunktion bei Leberzirrhose .....	13
1.1.6 Entwicklung des HRS .....	15
1.1.7 Diagnostik .....	16
1.1.8 Therapie.....	19
1.2 Harnstoffmetabolismus und Exkretion bei Leberzirrhose .....	20
1.2.1 Harnstoffmetabolismus bei Leberzirrhose .....	20
1.2.2 Mechanismus der renalen Harnstoffexkretion .....	21
1.2.3 Regulation des renalen Harnstofftransports .....	23
1.2.4 Einsatzbereiche der fraktionellen Harnstoffexkretion.....	23
1.3 Fragestellung .....	25
2. Material und Methoden .....	26
2.1 Patienten .....	26
2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	26
2.1.2 Diagnosestellung des HRS .....	30
2.2 Materialgewinnung und Verarbeitung .....	32
2.2.1 EDTA-Blut und Serum.....	32
2.2.2 Sammelurin .....	32
2.2.3 Spontanurin .....	33
2.2.4 Materialaufbewahrung .....	33
2.3 Laboranalyse .....	33
2.3.1 Fraktionelle Harnstoffexkretion .....	33
2.3.2 Kreatinin-Clearance .....	34
2.3.3 Cystatin C Bestimmung .....	34

2.3.4	Berechnung der Child-Pugh-Klassifikation .....	35
2.3.5	Berechnung der GFR nach MDRD .....	35
2.3.6	Berechnung des MELD Scores .....	36
2.4	Statistische Methoden .....	36
2.4.1	Statistische Tests für den Vergleich von Mittelwerten .....	36
2.4.2	ROC-Analysen .....	37
2.4.3	Korrelation .....	37
3.	Ergebnisse .....	38
3.1	Allgemeine Ergebnisse.....	38
3.1.1	Geschlecht .....	38
3.1.2	Alter.....	39
3.1.3	Gewicht, Größe, Body-Mass-Index .....	41
3.1.4	Genese .....	43
3.1.5	Schweregrad .....	44
3.1.6	Alkoholkonsum .....	46
3.1.7	Sonstige Patientencharakteristika.....	48
3.2	Fraktionelle Harnstoffexkretion Fe(HS) .....	49
3.2.1	Fe(HS) aus Sammelurin .....	49
3.2.2	Fe(HS) aus Spontanurin .....	54
3.2.3	Vergleich der Fe(HS) aus Sammelurin und Spontanurin.....	61
3.3	Cystatin C.....	63
3.4	Kreatinin, Kreatinin-Clearance, GFR nach MDRD.....	71
3.4.1	Serum-Kreatinin .....	71
3.4.2	Kreatinin-Clearance .....	73
3.4.3	GFR nach MDRD.....	74
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	79
4.	Diskussion .....	81
4.1	Allgemeine Daten.....	81
4.2	Fraktionelle Harnstoffexkretion .....	83
4.3	Cystatin C .....	86
4.4	Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance.....	88
4.5	GFR nach MDRD.....	90
4.6	Vergleich und Ausblick.....	91
5.	Zusammenfassung.....	95

Literaturverzeichnis.....	97
Danksagung.....	103
Lebenslauf.....	104

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Hauptkriterien für die Diagnosestellung des HRS .....	17
Tabelle 2: Einschlusskriterien .....	26
Tabelle 3: Ausschlusskriterien .....	26
Tabelle 4: Kriterien für erneute Studienaufnahme .....	26
Tabelle 5: Gründe für erneute Studienaufnahme .....	29
Tabelle 6: Anzahl der Probenabnahmen .....	29
Tabelle 7: Parameter zur Diagnose einer Leberfunktionseinschränkung bei Pat. mit HRS ....	31
Tabelle 8: Child-Pugh-Klassifikation.....	35
Tabelle 9: Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer .....	38
Tabelle 10: Altersverteilung der Studienteilnehmer .....	40
Tabelle 11: BMI der Studienteilnehmer .....	42
Tabelle 12: Hauptgenese der Leberzirrhose .....	43
Tabelle 13: Child-Stadium der Studienteilnehmer .....	44
Tabelle 14: MELD-Score der Studienteilnehmer.....	45
Tabelle 15: Sonstige Baseline Charakteristika I der Studienteilnehmer .....	48
Tabelle 16: Sonstige Baseline Charakteristika II der Studienteilnehmer.....	48
Tabelle 17: Fe(HS) aus Sammelurin der Studienteilnehmer.....	49
Tabelle 18: Fe(HS) aus Spontanurin der Studienteilnehmer.....	55
Tabelle 19: Fe(HS) Kombinationstest.....	62
Tabelle 20: Cystatin C der Studienteilnehmer .....	63
Tabelle 21: Cystatin C Kombinationstest.....	67
Tabelle 22: Cystatin C der Studienteilnehmer .....	68
Tabelle 23: Serum-Kreatinin der Studienteilnehmer .....	71
Tabelle 24: Kreatinin-Clearance der Studienteilnehmer .....	73
Tabelle 25: GFR nach MDRD der Studienteilnehmer .....	75
Tabelle 26: Referenzintervalle für Cystatin C.....	87
Tabelle 27: Sensitivität und Spezifität für Cystatin C.....	88



Abbildung 1: Pathogenese des HRS mit Möglichkeiten der Intervention .....	10
Abbildung 2: Regulationsmechanismus der Natrium- und Wasser-Ausscheidung .....	12
Abbildung 3: Zeitliche Abfolge systemischer und renaler Veränderungen .....	14
Abbildung 4: Circulus Vitiosus des HRS .....	16
Abbildung 5: Verhalten des Harnstoffs in der Niere .....	22
Abbildung 6: Patientenaufklärung .....	27
Abbildung 7: Fraktionelle Harnstoffexkretion Fe(HS) .....	33
Abbildung 8: Kreatinin-Clearance .....	34
Abbildung 9: GFR nach MDRD .....	36
Abbildung 10: Modifizierter MELD-Score .....	36
Abbildung 11: Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer .....	39
Abbildung 12: Histogramm zur Altersverteilung der Studienteilnehmer .....	40
Abbildung 13: Boxplot zur Altersverteilung der Studienteilnehmer .....	41
Abbildung 14: Histogramm für BMI der Studienteilnehmer .....	42
Abbildung 15: Boxplot für BMI der Studienteilnehmer .....	43
Abbildung 16: Child Stadium der Studienteilnehmer .....	44
Abbildung 17: Histogramm für MELD-Score der Studienteilnehmer .....	46
Abbildung 18: Boxplot für MELD-Score der Studienteilnehmer .....	46
Abbildung 19: Verhältnis von Alkoholkonsum zur Genese der Leberzirrhose bei der Studienpopulation .....	47
Abbildung 20: Histogramm für Fe(HS) aus Sammelurin der Studienteilnehmer .....	50
Abbildung 21: Boxplot für Fe(HS) aus Sammelurin der Studienteilnehmer .....	50
Abbildung 22: ROC-Kurve für Fe(HS) aus Sammelurin .....	51
Abbildung 23: Sensitivität - Spezifität für Fe(HS) aus Sammelurin .....	51
Abbildung 24: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Sammelurin, Serum-Kreatinin und Clearance .....	52
Abbildung 25: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Sammelurin und Cystatin C .....	53
Abbildung 26: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Sammelurin und der GFR nach MDRD .....	54
Abbildung 27: Histogramm für Fe(HS) aus Spontanurin der Studienteilnehmer .....	55
Abbildung 28: Boxplot für Fe(HS) aus Spontanurin der Studienteilnehmer .....	56
Abbildung 29: ROC-Kurve für Fe(HS) aus Spontanurin .....	57
Abbildung 30: Sensitivität - Spezifität für Fe(HS) aus Spontanurin .....	57

Abbildung 31: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Spontanurin, Serum-Kreatinin und Clearance .....	58
Abbildung 32: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Spontanurin und Cystatin C .....	59
Abbildung 33: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Spontanurin und der GFR nach MDRD .....	60
Abbildung 34: Korrelation zwischen Fe(HS) aus Sammel- und Spontanurin .....	61
Abbildung 35: Vergleich der ROC-Kurven für Fe(HS) aus Sammel- und Spontanurin .....	62
Abbildung 36: Histogramm für Cystatin C der Studienteilnehmer .....	64
Abbildung 37: Boxplot für Cystatin C der Studienteilnehmer .....	64
Abbildung 38: ROC-Kurve für Serum Cystatin C .....	65
Abbildung 39: Sensitivität - Spezifität für Cystatin C .....	65
Abbildung 40: Korrelation zwischen Cystatin C und Serum-Kreatinin .....	66
Abbildung 41: Vergleich der ROC-Kurven von Cystatin C, Serum-Kreatinin und Clearance .....	67
Abbildung 42: Histogramm für Cystatin C der Studienteilnehmer .....	69
Abbildung 43: Boxplot für Cystatin C der Studienteilnehmer .....	69
Abbildung 44: ROC-Kurve für Serum Cystatin C .....	70
Abbildung 45: ROC-Kurve für Serum-Kreatinin .....	72
Abbildung 46: ROC-Kurve für Kreatinin-Clearance .....	74
Abbildung 47: Histogramm für GFR nach MDRD der Studienteilnehmer .....	75
Abbildung 48: Boxplot für GFR nach MDRD der Studienteilnehmer .....	76
Abbildung 49: ROC-Kurve für GFR nach MDRD .....	76
Abbildung 50: Sensitivität - Spezifität für GFR nach MDRD .....	77
Abbildung 51: Korrelation zwischen GFR nach MDRD und Kreatinin-Clearance .....	78
Abbildung 52: Vergleich der ROC-Kurven von GFR nach MDRD, Serum-Kreatinin und Clearance .....	79
Abbildung 53: Ableitung der Fe(x) aus seiner Clearance .....	83

## Abkürzungsverzeichnis

ADH	Anti-Diuretisches Hormon
ANP	Atrial-Natriuretisches Peptid
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
CHE	Cholinesterase
Fe(HS)	Fraktionelle Harnstoff-Exkretion
Fe(Na)	Fraktionelle Natrium-Exkretion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HWI	Harnwegsinfekt
INR	International Normalized Ratio
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NSAR	Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PSC	Primär sclerosierende Cholangitis
Quick	Prothrombinzeit nach Quick
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
ROC	Receiver Operating Characteristics
rpm	Umdrehungen pro Minute
s	Standardabweichung
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SNS	Sympathisches Nervensystem
TIPS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt

# 1. Einleitung

## 1.1 *Das hepatorenale Syndrom (HRS)*

### 1.1.1 **Geschichte des HRS**

“Neque alienum est metiri et potionem eius et urinam: nam si plus umoris excernitur quam insumitur, ita demum secundae valetudinis spes est” (De Medicina, Aulus Cornelius Celsus um 30n.Chr.)

„Und es ist nicht unangemessen seine Trinkmenge und sein Urinvolumen zu messen: Denn falls mehr Flüssigkeit ausgeschieden als aufgenommen wird, gibt es schließlich noch Hoffnung auf glückliche Gesundung.“

Mit diesem Konzept der Therapiekontrolle bei „Bauchwassersucht“, erkannte bereits Celsus, im ersten Jahrhundert nach Christus die zentrale Rolle der Nierenfunktion bei der Entstehung von Aszites [1]. Allerdings dauerte es noch bis Mitte des Neunzehnten Jahrhunderts, bis der Zusammenhang zwischen der Formation von Aszites und der Reduktion des Urinvolumens allgemeine Anerkennung fand. So beschrieb von Frerichs 1877 das Eintreten von Oligourie bei einer Gruppe von Patienten mit Aszites, auf dem Boden einer Leberzirrhose und postulierte seine These zur Genese, welche erstaunlicher Weise bereits mit der heutigen Theorie über die Pathophysiologie der Niereninsuffizienz bei Leberzirrhose übereinstimmt. Sein Konzept bestand aus einer Blutakkumulation im portalvenösen System, einer daraus resultierenden relativen Hypovolämie im arteriellen System und folglich einer deutlichen Beeinflussung der Filtrationsleistung der Niere [2]. Die rein funktionelle Natur dieser Störung wurde einige Jahre zuvor durch Flint, an Hand unauffälliger histologischer Untersuchungen des Nierengewebes bei Patienten mit Aszites, Leberzirrhose und Oligourie entdeckt [3].

Damit war der grundlegende Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und Nierenversagen bekannt. Das erste hepatorenale Syndrom im weiteren Sinn wurde jedoch erst 1911 von Haberer und Clairmont beschrieben. Sie beobachteten bei einer Serie von fünf Patienten, mit obstruktivem Ikterus auf Grund einer Choledocholithiasis ein letales postoperatives akutes Nierenversagen, obwohl deren Nierenfunktion im Vorfeld scheinbar normal war. Initial bezeichnete der Begriff „hepatorenale Syndrom“ also, so wie er 1932 erstmals von Helwing und Schutz gebraucht wurde, das akute Nierenversagen nach Eingriffen an den Gallengängen [4]. Erst 1956 wurde das HRS von Hecker und Sherlock im Zusammenhang mit der fortgeschrittenen Leberzirrhose genannt [5]. Sie beschrieben an Hand von neun Patienten mit Leberzirrhose das Eintreten von Hyponatriämie, gefolgt von progressivem Nierenversagen

mit letalem Ausgang, ohne ein histologisches Korrelat an den Nieren zu finden. Weiterhin gelang es ihnen bereits den Pathomechanismus des HRS, so wie er heute noch gebräuchlich ist, korrekt herzuleiten. Ihre Untersuchungen ergaben eine arterielle Hypotension, gepaart mit einer gesteigerten Oxygenierung des peripher venösen Blutes, bei erhöhtem Herzzeitvolumen. Sie führten folglich das HRS auf eine renale Minderperfusion, als Folge einer ausgeprägten arteriellen Vasodilatation zurück. In der Zwischenzeit hat eine Vielzahl von Studien weitere Aspekte des Pathomechanismus durchleuchtet um das komplexe, heute verwendete Modell, des HRS zu erschaffen.

So wurde in den 60er Jahren der Zusammenhang zwischen der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und dem Fortschreiten der Leberzirrhose gezeigt, wobei das HRS sich als Maximalvariante dieses Prozesses erwies [6-8]. Auch die Theorie des relativen Volumenmangels im arteriellen System [9] und des gesteigerten Herzzeitvolumens konnte bestätigt werden [10]. Mit Aufkommen von Organtransplantationen, Ende der 60er Anfang der 70er Jahre, konnte die Reversibilität des HRS durch Lebertransplantation gezeigt werden [11]. Es ließ sich zeigen, dass die Nieren von Patienten, welche an einem HRS verstorben waren, nach Transplantation beim Empfänger ihre Funktion wieder aufnahmen und es sich somit nur um eine funktionelle Störung handeln kann [12]. In den folgenden Jahrzehnten konzentrierte sich die Forschung primär auf den Einfluss vasoaktiver Substanzen auf die Entstehung des HRS und deren Einsatz als medikamentöse Therapeutika [13]. Eine genauere Darstellung zum Verständnis der Vorgänge beim hepatorenalen Syndrom liefern die folgenden Absätze.

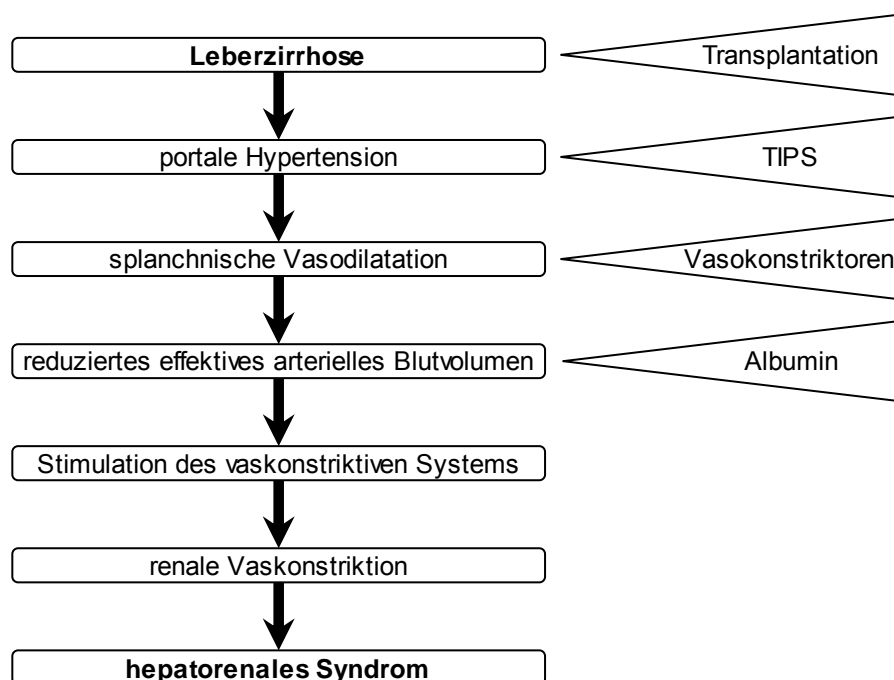
### **1.1.2 Epidemiologie**

Betrachtet man die Gruppe der dekompensierten Leberzirrhotiker mit Aszites, so haben schätzungsweise 4% ein HRS. In dieser Gruppe liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Erkrankung bei 18% in einem Jahr und bei 39% in 5 Jahren. In der Gruppe der hospitalisierten Patienten haben ungefähr 7-15% ein HRS zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthalts [14].

Die Prognose des HRS hängt in erster Line vom Typ des HRS ab. Das schnell progrediente HRS vom Typ I hat eine mittlere Überlebenszeit ohne Therapie von weniger als 2 Wochen und nach 10 Wochen sind praktisch alle Patienten daran verstorben. Die mittlere Überlebenszeit des HRS vom Typ II ist mit 3-6 Wochen zwar länger als beim Typ I aber immer noch deutlich kürzer wie bei dekompensierten Patienten mit Aszites aber ohne HRS [14]. Eine spontane Remission ist nur äußerst selten zu beobachten [15].

### 1.1.3 Übersicht zur Pathogenese des HRS

Wie die kurze geschichtliche Abhandlung zum HRS schon erahnen lässt, ist der Pathomechanismus relativ komplex (siehe Abbildung 1). Ausgangspunkt eines jeden HRS ist eine fortgeschrittene Funktionseinschränkung der Leber, meist auf dem Boden einer Leberzirrhose, aber auch auf Grund anderer chronischer Lebererkrankungen, die mit Leberversagen assoziiert sind, wie eine z.B. Alkoholhepatitis. Als Folge des zirrhotischen Umbaus kommt es zu einer Widerstandserhöhung in den Gefäßen beim Durchtritt durch die Leber und folglich zu einem Druckanstieg im portalen System. Diese portale Hypertension führt, über eine Vielzahl von Wege, durch vasoaktive Substanzen zu einer Vasodilatation im splanchnischen Gebiet, mit einer relativen Erhöhung des dortigen Blutvolumens und einer Abnahme, des relativ im systemischen Kreislauf verbleibenden Volumens. Als Gegenregulation kommt es zu einer Stimulation der endogenen vaskonstriktiven Systeme und später auch zur renalen Vaskonstriktion, mit konsekutiver Abnahme des renalen Blutflusses und folglich der GFR. Das HRS ist der reversible Endpunkt dieser Entwicklung.



**Abbildung 1: Pathogenese des HRS mit Möglichkeiten der Intervention** [16] Ausgangspunkt ist eine fortgeschrittene Leberstörung mit portaler Hypertension. Über vasoaktive Mechanismen kommt es zur Blutakkumulation im portalen System, mit einem folglich reduzierten effektiven arteriellen Blutvolumen. Die kompensatorische Vasokonstriktion führt zum HRS. Die Therapieoptionen zielen auf die Beseitigung der portalen Hypertension oder Verbesserung der Hämodynamik. TIPS: Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt

#### **1.1.4 Das hyperdynamische Zirkulationssyndrom**

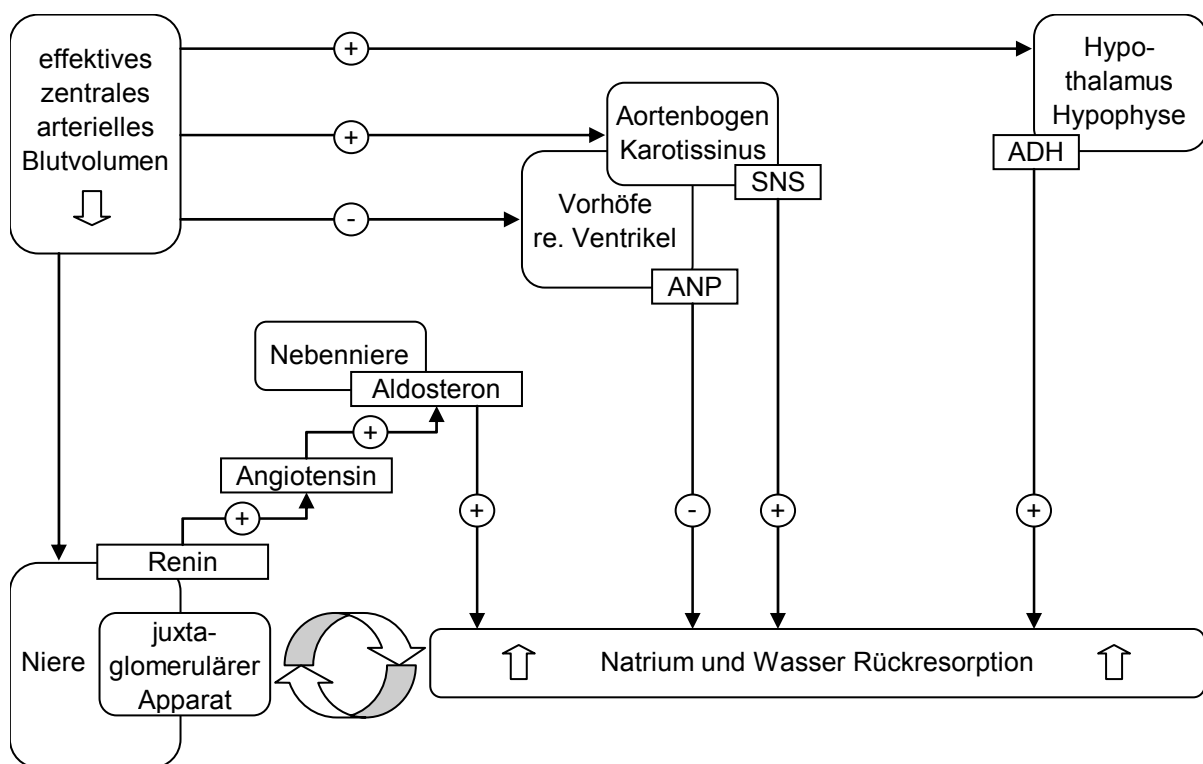
Die pathophysiologisch entscheidende Rolle für die Entstehung eines HRS spielen die oben bereits angesprochenen Druck- und Volumen-Veränderungen im portalen und systemischen Kreislauf. Als Kompensationsmechanismus der portalen Hypertension tritt eine splanchnische Vasodilatation auf, wobei der ursächliche Mechanismus noch nicht endgültig geklärt ist. Aktuell wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, welches primär über lokal freigesetzte, vasodilatierende Substanzen in Gang gesetzt wird. Verantwortlich hierfür sind insbesondere Stickstoffmonoxid [17] und Prostaglandine [18], beide z.B. freigesetzt durch Scherkräfte am Endothel. Weiterhin scheint eine veränderte Aktivität der Kalium-Kanäle [19] so wie eine gesteigerte Produktion von Zytokinen, in Folge einer erhöhten Endotoxin-Konzentration eine Rolle zu spielen [20]. Welcher dieser Mediatoren das Geschehen nun auch immer beeinflussen mag, als Ergebnis resultiert eine Weitstellung der arteriellen, betont splanchnischen Gefäße, mit einer systemischen relativen Hypovolämie und arteriellen Hypotonie.

Als nächstes Stellglied des Kompensationsmechanismus tritt eine Reihe von Organ-Hormon-Systemen in Aktion, deren Aufgabe es ist, der relativen systemischen Hypovolämie durch eine gesteigerte renale Natrium- und Wasser-Retention entgegen zu wirken (siehe Abbildung 2). So wie das gesamte effektive arterielle Blutvolumen reduziert ist, ist auch das Blutvolumen im zentralen Kreislauf (Herz, Lungenstrombahn und Aorta) verringert. Die im dortigen Niederdrucksystem vorhandenen Volumenrezeptoren hemmen die Ausschüttung von Atrial-Natriuretisches-Peptid (ANP) und erhöhen reflektorisch die Ausschüttung von anti-diuretischem Hormon (ADH) (Gauer-Henry-Reflex). Weiterhin wird, über die dortigen, im Hochdrucksystem liegenden Barorezeptoren der Sympathikotonus gesteigert. Als zweites wichtiges Organsystem, stimuliert der arterielle Druckabfall renale Barorezeptoren, welche zu einer Sekretion von Renin führen und somit über Angiotensin, die Aldosteron-Konzentration erhöhen. Auch eine direkte Rückkopplung der Natriumkonzentration, über den juxtaglomerulären Apparat beeinflusst die Natriumexkretion.

Obwohl diese Mechanismen das gesamte Plasmavolumen erhöhen, resultiert durch die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet (Blood-Pooling) ein immer noch vermindertes effektives arterielles Blutvolumen [21], mit der Ausbildung eines hyperdynamen Zirkulationssyndroms. Die verminderte Vorlast wird kardial durch Frequenzsteigerung und somit größerem Herzzeitvolumen kompensiert, jedoch bei, durch die Vasodilatation und Unterfüllung bedingtem, gesenktem mittleren arteriellen Druck. Die Ausprägung dieses Zustandes korreliert direkt mit dem Schweregrad der Zirrhose und ist einer der

empfindlichsten prognostischen Marker. Die maximale Ausprägung beobachtet man beim HRS [22].

Von großer Bedeutung für die Progredienz der Erkrankung und die Formation von Aszites ist die splanchnische Gefäßweitstellung und das daraus resultierende Ungleichgewicht der Starling-Kräfte [23]. Weiterhin darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die vaskuläre Reaktivität der splanchnischen Gefäße auf Vasokonstriktoren abnimmt [24] und trotz einer zunehmenden Aktivierung der oben genannten vasokonstriktiven Systeme keine adäquate Gefäßengstellung erfolgt. Folglich verschlechtert sich die hyperdynamische Kreislauftsituation zunehmend, bei einer gleichzeitigen Gefäßengstellung anderer Organsysteme, wie des Gehirn, der Muskulatur, der Haut und eben der Niere [25]. Ferner wird diskutiert, dass sich ein HRS dann entwickelt, wenn die hyperdynamische Zirkulation, z.B. aufgrund einer kardialen Funktionseinschränkung, als Kompensationsmechanismus nicht mehr adäquat aufrechterhalten werden kann, bzw. nicht adäquat kompensatorisch wirken kann.



**Abbildung 2: Regulationsmechanismus der Natrium- und Wasser-Ausscheidung** Primäres Stellglied ist das effektive zentrale arterielle Blutvolumen. Über Druck und Volumen Rezeptoren an Herz, Aorta, Karotiden und Niere wird über die Aktivierung hormoneller Systeme die Natrium- und Wasserrückresorption stimuliert. ADH: Anti-diuretisches Hormon; SNS: Sympathisches Nervensystem; ANP: Atrial-Natriuretisches Peptid; ⊕ : Aktivierung/Steigerung; ⊖ : Hemmung; ↓: vermindert; ↑: gesteigert; [22]



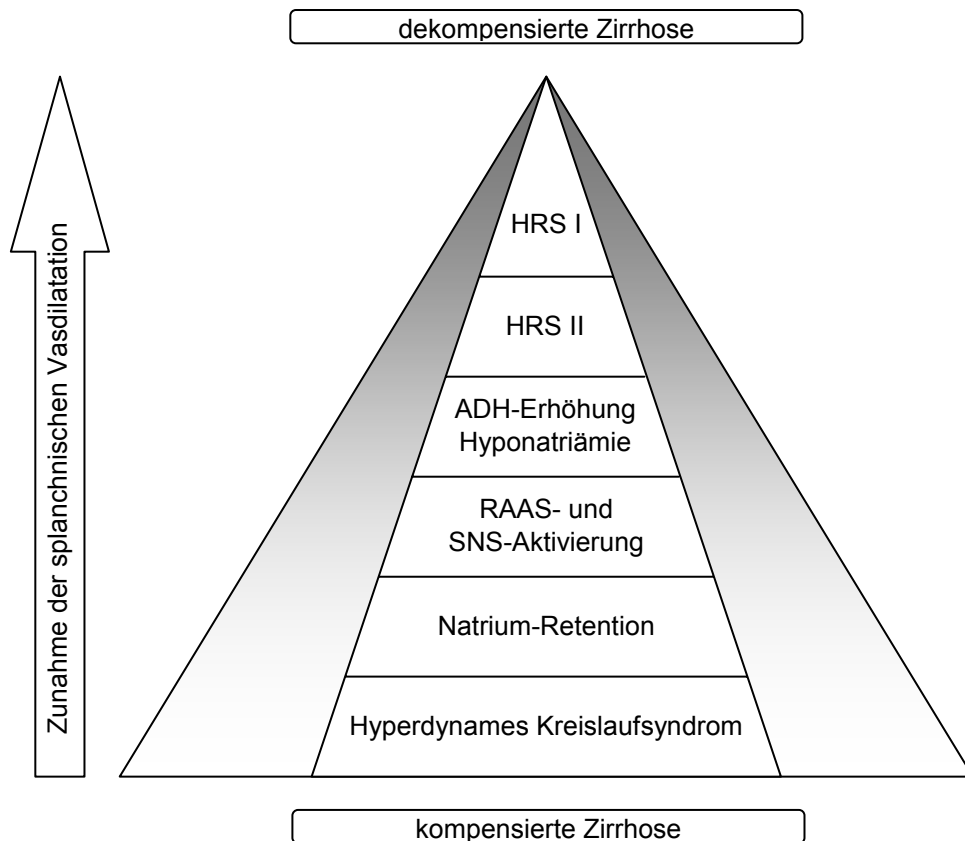
### 1.1.5 Einschränkung der Nierenfunktion bei Leberzirrhose

Natriumretention, eingeschränkte Exkretion von freiem Wasser und verringerte Nierenperfusion und GFR sind die wichtigsten funktionellen Veränderungen der Nierenfunktion bei Leberzirrhose. Dabei tritt jedes dieser drei Symptome zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt ein und findet erst bei maximaler Nierenfunktionsstörung, dem HRS, seine jeweils stärkste Ausprägung (siehe Abbildung 3).

Als erste renale Funktionsstörung tritt die verminderte Natrium-Exkretionsleistung in Erscheinung. Gleichwohl sich die Zirrhose noch in einem kompensierten Zustand befindet, sind bereits subtile Veränderungen am Natriummetabolismus zu erkennen, welche mit Fortschreiten der Leberzirrhose weiter zunehmen und es dem Patient irgendwann unmöglich machen, die normale, täglich aufgenommene Natriummenge auszuscheiden. Ab diesem Zeitpunkt kann die Entstehung von Aszites und das Einsetzen des hyperdynamen Kreislaufsyndroms beobachtet werden [26]. Auch in diesem Zustand befinden sich die renale Perfusion, die GFR und die Fähigkeit der Niere, Wasser auszuscheiden noch im Normbereich. Selbst die Plasma Renin-, Aldosteron- und Noradrenalin-Konzentration sind meist noch unverändert [27], was die Schlussfolgerung zulässt, dass diese Natriumretention unabhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und von der Sympathikus-Aktivität ist. Anscheinend reicht die zu diesem Zeitpunkt bestehende zirkulatorische Dysfunktion noch nicht aus, um diese Systeme in ausreichendem Maße zu aktivieren. Auch befindet sich die Plasmaaktivität des ANPs noch auf normalem oder erhöhtem Level [28] und durch den Einsatz von Prostaglandin-Synthese-Hemmern konnte wegen ihres fehlenden Einflusses auf die GFR, eine renale Prostaglandinsynthese als Ursache ausgeschlossen werden [29]. Dies führt schließlich zu der Folgerung, dass ein noch unbekannter Mechanismus Ursache dieser frühen Natriumretention sein muss (z.B. hepatorener Reflux).

Die nächste Stufe Richtung HRS wird eingeleitet durch eine weitere Verschlechterung der hyperdynamen Kreislaufdysregulation. Ab einer Abnahme von mindestens 10% des effektiven arteriellen Blutvolumens, kommt es zu einer nennenswerten Aktivierung des RAAS und des sympathischen Nervensystems (SNS) [30]. Mit Einsetzen dieser Kompensationsmechanismen, zur Aufrechterhaltung des arteriellen Druckes, bewegt sich die Leberzirrhose Richtung Dekompensation und Aszitesformierung. Sogar zum jetzigen, bereits weit fortgeschrittenen Krankheitsverlauf sind die renale Perfusion und die GFR noch nahezu unverändert oder nur leicht eingeschränkt. Allerdings wird diese Nierenfunktion primär durch lokale Faktoren aufrechterhalten. So konnte durch den Einsatz von nichtsteroidalen Anti-Rheumatika bei dekompensierten Leberzirrhosepatienten ein HRS ausgelöst werden, was die

Annahme bestätigt, dass eine renale Prostaglandinsynthese für die Aufrechterhaltung der Nierenperfusion mitverantwortlich ist [30]. Aus experimentellen Studien konnte auch der Einfluss von Stickstoffmonoxid als renaler Vasodilatator, zumindest in Zusammenspiel mit Prostaglandinen, bestätigt werden [31].



**Abbildung 3: Zeitliche Abfolge systemischer und renaler Veränderungen** Im Rahmen der hyperdynamen Kreislaufsituation kommt es zur Natriumretention. Bei weiterem Fortschreiten der splanchnischen Vasodilatation werden das RAAS und das SNS aktiviert und schließlich setzt eine ADH bedingte Wasserretention ein. Das HRS I/II stellt den Endpunkt dar. RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SNS: sympathisches Nervensystem; ADH: anti-diuretisches Hormon; HRS: hepatorenales Syndrom

Schließlich wird auch die Fähigkeit zur Ausscheidung von freiem Wasser beeinträchtigt. Dabei handelt es sich um einen Prozess, der sowohl über neurohumorale als auch renale Mechanismen initiiert wird. Der durch das hyperdynamische Zirkulationssyndrom ausgelöste Anstieg von ADH, führt im distalen Nephron per Vasopressin-2-Rezeptoren zur vermehrten Wasserrückresorption. Als relativ spätes Ereignis tritt dann zudem noch eine Entkopplung der ADH Sekretion von der Plasmaosmolarität auf, wodurch die Rückkopplung über ein hypertones Plasma unterdrückt wird [32]. Der zweite Mechanismus wird durch die starke Natrium-Rückresorption in der Henle-Schleife bedingt. Hierdurch entsteht ein im Vergleich

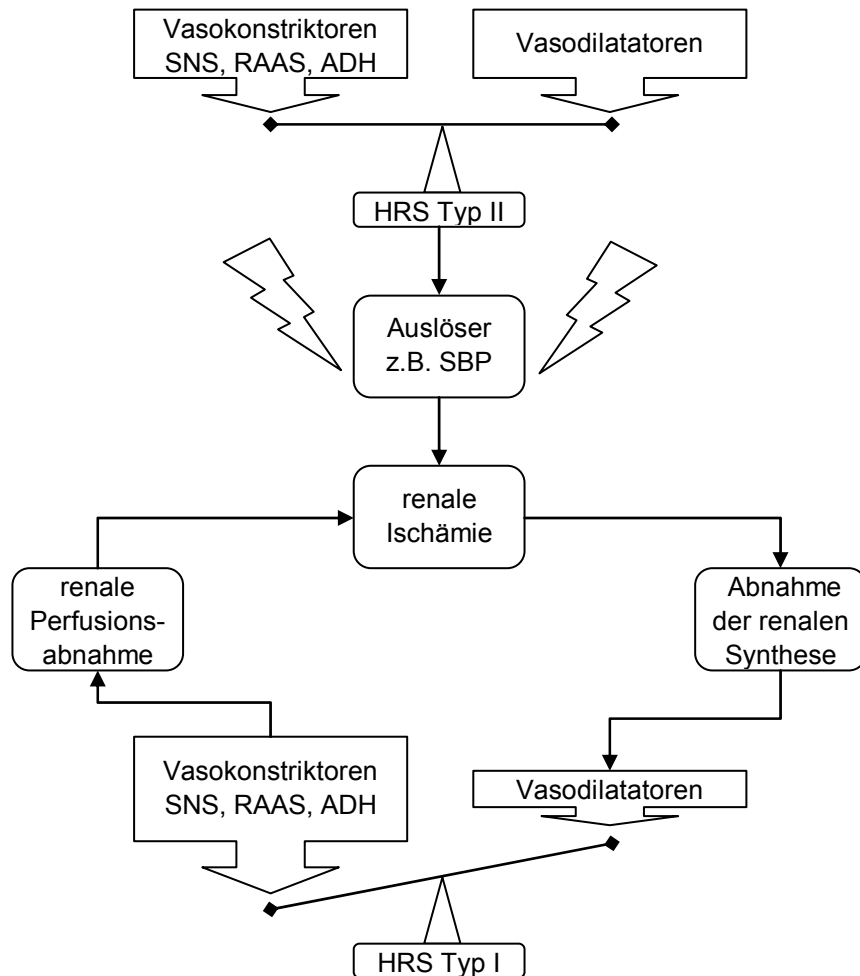
zu Interstitium deutlich hypotoner Urin, aus dem, mit Hilfe des ADH permeabel gemachten distalen Nephrons, Wasser ins Interstitium übertreten kann.

Dem dekompensierten Zirrhose-Patienten ist es nun nicht mehr möglich, selbst unter „Wasserbelastung“ seinen Urin zu verdünnen. Er retiniert somit Wasser und Natrium, was in letzter Konsequenz zu einer hypotonen Hyperhydratation, bei noch immer verringerten effektiven systemischen Volumina führt. Allerdings ist diese Konstellation im klinischen Alltag relativ selten zu beobachten, da für eine deutliche Hyponatriämie ( $<130$  mmol/l) eine ebenso deutliche Einschränkung der Freiwasser-Clearance ( $<1$  ml/min) von Nöten wäre, welche eigentlich nur im Zusammenhang mit einer Niereninsuffizienz auftritt [33]. In einem solchen Fall wäre natürlich die Natriumsubstitution fatal, dafür aber die Einschränkung der Wasserzufuhr das Mittel der Wahl.

### **1.1.6 Entwicklung des HRS**

Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegt ein zwar progredienter aber noch immer stabiler Zustand von vasokonstriktiven und vasodilatierenden Effekten an der Niere vor. So lange sich die Nierenfunktion noch in diesem, bereits deutlich eingeschränkten Funktionszustand (GFR  $<40$  ml/min) befindet, spricht man vom hepatorenen Syndrom Typ II. Auch dieser Zustand zeigt eine noch relativ stabile Situation, allerdings bereits mit deutlicher Progredienz, erkennbar an einer steten Abnahme der GFR und Anstieg der Retentionsparameter. Zirkulatorisch findet sich nun eine deutliche Reduktion der renalen Fraktion am Herzzeitvolumen mit einer Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes [34]. Betrachtet man nun das Gleichgewicht der vasoaktiven Substanzen und Effekte, so stellt man fest, dass diese Richtung Vasokonstriktion verschoben sind. Dies resultiert einerseits aus einer maximalen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des SNS [25], andererseits aus einer Abnahme renaler Vasodilatoren [30], bedingt durch eine herabgesetzte Synthese auf dem Boden einer beginnenden renalen Ischämie.

Ist dieses Ungleichgewicht erst einmal in Gang gesetzt, führt es per Circulus Vitiosus zum hepatorenen Syndrom vom Typ I (siehe Abbildung 4). Durch die herabgesetzte Nierenperfusion und die daraus resultierende Ischämie, sinkt zusätzlich die renale Syntheseleistung für Vasodilatoren, wodurch die Perfusion weiter abnimmt [22]. Dieser Übergang kann sowohl spontan aus einem HRS Typ II erfolgen, als auch durch einen Auslöser, wie eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP), bedingt sein. Trotz alledem sind diese Veränderungen rein funktioneller Natur und somit prinzipiell reversibel.



**Abbildung 4: Circulus Vitiosus des HRS vom Typ I** Beginnend beim HRS Typ II, als noch relativ stabile Ausgangssituation aus vasokonstriktiven und vasodilatierenden Effekten, entwickelt sich entweder spontan oder durch einen Auslöser der Circulus Vitiosus des HRS Typ I. Durch eine renale Ischämie sinkt die renale Synthese an Vasodilatoren, wodurch die Perfusion abnimmt und die Ischämie verstärkt wird. RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SNS: sympathisches Nervensystem; ADH: anti-diuretisches Hormon; HRS: hepatorenales Syndrom [22]

### 1.1.7 Diagnostik

Obwohl die Pathomechanismen, die zum hepatorenalen Syndrom führen, bereits zum größten Teil bekannt sind, bereitet die exakte Diagnosestellung und vor allem die Abgrenzung zu anderen renalen Funktionseinschränkungen noch immer Probleme. Dies liegt zum einen an der funktionellen Natur der Erkrankung und der Komplexität des Geschehens, mit seiner Vielzahl an beteiligten Systemen, zum anderen aber auch an dem geschichtlich inhomogenen Gebrauch des Begriffs „hepatorenales Syndrom“.

Die erste Aufstellung von Diagnosekriterien für das HRS stammt aus dem Jahr 1978 durch eine Konsensus Konferenz in Sassari, Italien [35]. Allerdings zeigte sich in den folgenden Jahren, bedingt durch ein besseres Verständnis des Pathomechanismus und das Aufkommen

neuer Therapieoptionen, dass diese Kriterien für den klinischen Einsatz teilweise zu strikt formuliert sind und sie einer Revision bedürfen [36]. Die 1996 etwas erweiterten Richtlinien zur Diagnosestellung des HRS [37] wurden 2007 durch eine Konsensus-Konferenz des internationalen Aszites-Club überarbeitet und beinhalten sowohl eine genaue Definition des Begriffs HRS und des Begriffs des therapierefraktären Aszites, als auch praktikable Richtlinien für die Diagnostik [38].

Das hepatorenale Syndrom ist definiert als Syndrom, das bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, fortgeschrittenem Leberversagen und portaler Hypertension auftritt und ist charakterisiert durch eine eingeschränkte renale Funktion, erkennbare Funktionsveränderungen im arteriellen Kreislauf und Aktivität des endogenen vasoaktiven Systems. In der Niere herrscht dabei Vasokonstriktion vor, wodurch die niedrige GFR bedingt wird. Im übrigen, extrarenalen Kreislauf herrscht Vasodilatation, was zur Senkung des totalen systemischen Gefäßwiderstands und zum arteriellen Hypotonus führt. Das gleiche Syndrom kann auch beim akuten Leberversagen auftreten.

Auf dem Boden dieser Definition und den bekannten Vorgängen, die zum HRS führen wurden die neuen Diagnosekriterien für das Bestehen eines HRS (Tabelle 1) aufgestellt. Von einem HRS kann ausgegangen werden, wenn alle 6 Kriterien erfüllt sind.

**Tabelle 1: Hauptkriterien für die Diagnosestellung des HRS [38]**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Chronische oder akute Lebererkrankung mit fortgeschrittener Einschränkung der Leberfunktion und portaler Hypertension</li><li>• Erniedrigte GFR, erkennbar durch Serum-Kreatinin <math>&gt;1,5\text{mg/dl}</math></li><li>• Ausschluss von Schock und bakterielle Infektion</li><li>• Keine aktuelle oder zeitnahe Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten</li><li>• Keine Verbesserung der Nierenfunktion (Verminderung des Serum-Kreatinins auf <math>\leq 1,5\text{mg/dl}</math>) nach Absetzen der Diuretika und Volumenexpansion mit Albumin nach zwei Tagen.</li><li>• Proteinurie <math>&lt;500\text{mg/d}</math>, Mikrohämaturie <math>&lt;50\text{ Ery/hpf}</math> und sonographisch kein Hinweis auf postrenales Nierenversagen oder parenchymatöse Nierenerkrankung</li></ul> |
|--|

Eine der größten Schwierigkeiten in der klinischen Evaluation von Patienten mit Leberzirrhose, ist die exakte Bestimmung der renalen Funktion, denn gerade bei diesen Patienten sind die etablierten Standardmethoden zur Schätzung der GFR nicht immer valide. Als gebräuchlichster Parameter dient hierbei das Serum-Kreatinin, dessen Anstieg ist zwar sehr spezifisch für eine eingeschränkte GFR, allerdings, wohl auf Grund eines veränderten

Metabolismus nicht sonderlich sensitiv [39]. Die Kreatinin-Clearance aus 24h-Sammelurin, liefert zwar eine bessere Sensitivität und Spezifität, allerdings neigt sie dazu die GFR bei Nierenversagen zu überschätzen und sie führt nur bei exakter Urinsammlung zu verlässlichen Werten [40]. Daher ist nach den neuen diagnostischen HRS-Kriterien die Bestimmung der 24h Kreatinin-Clearance auch keine Voraussetzung zur Diagnostikstellung. Die per Definition festgelegten Cut-off-Werte (Serum Kreatinin  $>1,5\text{mg/dl}$  bzw. Kreatinin-Clearance  $<40\text{ml/min}$ ) sind zwar hoch spezifisch für ein HRS, besitzen jedoch eingeschränkte Sensitivität. Diese Problematik, stellt eine zentrale Problematik der Materie dar und bietet den Ansatzpunkt für diese Studie. Denn das Erkennen der eingeschränkten Nierenfunktion, mit auch klinisch anwendbaren Methoden, ist Voraussetzung für jedes weitere therapeutische Vorgehen.

Während des oft langen Krankheitsverlaufs der Leberzirrhose findet eine Vielzahl von Ereignissen statt, die ein Nierenversagen unabhängig vom Bestehen eines HRS bedingen können. Diese sind vor der endgültigen Diagnosestellung auszuschließen. Zu den häufigeren Ereignissen zählen gastrointestinale Blutungen, die zu einem Schockzustand mit herabgesetztem arteriellen Druck und somit verringerter Gewebepfusion führen können. Hält dieser Zustand lange genug an, so kann, wie bei Patienten ohne Leberzirrhose, eine akute tubuläre Nekrose mit Nierenversagen entstehen.

Weiterhin ist die Applikation einer Reihe als nephrotoxisch bekannter Medikamente als Ursache des Nierenversagens auszuschließen. Die drei wichtigsten dieser Medikamente sind nicht steroidale Anti-Rheumatika (NSAR), als Hemmer der renalen Prostaglandin Synthese [41], Aminoglykoside, als Auslöser einer akuten tubulären Nekrose [42] und Diuretika, als Auslöser eines prärenalen Nierenversagens [43].

Ein Nierenversagen kann auch durch ein verringertes intravasales Volumen, als Folge von renalem oder gastrointestinalem Flüssigkeitsverlust (Gewichtsverlust  $>500\text{g/d}$  über mehrere Tage bei Patienten mit Aszites aber ohne periphere Ödeme, bzw.  $1000\text{g/d}$  bei vorhandenen Peripheren Ödemen) ausgelöst sein. Die Abklärung dieses Sachverhaltes sollte durch Volumenexpansion erfolgen, wodurch eine durch Flüssigkeitsverlust bedingte Einschränkung der GFR sich als reversibel erweist, jedoch nicht ein HRS. Nach den neuen überarbeiteten Definitionskriterien muss hierzu Albumin ( $1\text{ g/kg/KG/Tag}$ ; maximal  $100\text{ g/Tag}$ ) infundiert werden. Zeigt sich nach mindestens zwei Tagen (ohne diuretische Therapie) hierunter kein Abfall des Serumkreatinins ist eine prärenale Komponente unwahrscheinlich.

Das letzte der Hauptkriterien ist die Abwesenheit einer Proteinurie beim HRS, bedingt durch dessen rein funktionelle Natur, ohne tubuläre Schäden. Eine signifikante Proteinurie von  $>500\text{mg/d}$  sollte an eine andere Ursache der Niereninsuffizienz denken lassen.

Früher wurden bestimmte Nebenkriterien in der HRS Diagnostik als hilfreich erachtet. Dabei handelt es sich in erster Linie um Urin-Parameter, die die pathologischen Mechanismen der Natrium- und Wasserretention widerspiegeln. So ist als Folge dieses Geschehens mit einem geringen Urinvolumen (<500ml pro Tag), einer geringen Urin-Natrium-Konzentration (<10mmol/l), so wie einer Hyponatriämie (<130mmol/l) zu rechnen. Da die Niere durch ein HRS ihre Fähigkeit den Urin zu konzentrieren nicht verliert, ist in der Regel auch die Urinosmolarität höher als die des Plasmas. Unter bestimmten Umständen lassen sich aber nicht oligourische Verlaufsformen und auch HRSs ohne Natriumretention beobachten [44]. Zur weiteren Abklärung des Nierenversagens liefert auch die Untersuchung des Urin-Sediments wertvolle Hinweise. So ist das Auftreten einer Hämaturie untypisch für ein HRS und spricht eher für ein glomeruläres Geschehen.

Auf rein klinischer Ebene ist weiterhin die Unterscheidung in zwei verschiedene Verlaufsformen möglich: Das Typ I HRS ist charakterisiert durch ein schnelles Fortschreiten des Verlusts der Nierenfunktion, definiert durch eine Verdopplung des initialen Serum-Kreatinins, auf Werte über 2,5mg/dl. Beim Typ II schreitet das Nierenversagen mit geringerer Geschwindigkeit voran.

### **1.1.8 Therapie**

Da die hier vorliegende Studie sich in erster Linie mit der Diagnostik des HRS beschäftigt, gibt der folgende Absatz nur einen kurzen Überblick über die Therapioptionen. Wie die Übersicht zur Pathogenese des HRS (siehe 1.1.2 Tabelle 1) bereits gezeigt hat, setzen die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen an den pathologischen Veränderungen, die zum HRS führen, an.

Obwohl die Lebertransplantation noch immer die einzige, auf lange Sicht erfolgreiche kurative Behandlung darstellt, reduziert die renale Dysfunktion im Vorfeld deren Erfolgsaussichten [45]. Auch die zeitgerechte Durchführung ist meist nur nach Überbrückung der Wartezeit mit Hilfe anderer Methoden möglich.

Hierzu zählt primär die Gruppe der medikamentösen Vasokonstriktoren, deren Ziel es sein soll, die Nierenperfusion, durch eine Erhöhung des systemischen Widerstands zu verbessern. Wünschenswert wäre dabei ein spezifisch splanchnisch wirkendes Agens, um die systemischen, vor allem renalen Nebenwirkungen, zu minimieren. Substanzen mit annähernd diesem Wirkspektrum sind die Vasopressinrezeptor-Agonisten mit Prävalenz für den V1-Rezeptor, wie Ornipressin oder Terlipressin. Wegen der mesenterial betonten Verteilung der V1-Rezeptoren, wirken beide Medikamente bevorzugt an der splanchnischen Zirkulation und

zeigen nur geringe Aktivität an den renalen V2-Rezeptoren. Durch die dortige vasokonstriktive Wirkung ließen sich sowohl kurzfristige Verbesserungen des HRS, als auch längerfristige Therapieerfolge erzielen [22]. Eine weitere Möglichkeit den renalen Perfusionsdruck zu erhöhen, ist die Plasmavolumenexpansion mit Hilfe von Albumin, in Kombination mit Vaskonstriktoren. Hierdurch wird, bedingt durch die Anhebung des arteriellen Drucks, die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des Sympatikus gesenkt, wodurch ein entscheidender Mechanismus zur Entstehung des HRS abgeschwächt wird [46]. Als dritte vasokonstriktive Therapieoption bietet sich der Einsatz von Katecholaminen, in Kombination mit Volumenexpansion an. Eine genaue Betrachtung der Wirkmechanismen und des Outcomes der medikamentösen Behandlungsmethoden würde allerdings den Rahmen dieser Abhandlung sprengen, hierzu sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [15, 16, 22, 47, 48].

Einen weiteren Ansatzpunkt zur Therapie des HRS stellt die portale Dekompression mit Hilfe invasiver Methoden dar. Die heute am gebräuchlichste minimal-invasive Methode ist die Anlage eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPS). Die durch diesen intrahepatischen Shunt erhöhte kardiale Vorlast scheint, über eine gesteigerte Freisetzung von ANP und eine Suppression des RAAS und des SNS den positiven Effekt auf die renale Funktion zu bewirken [22, 49].

Zur Überbrückung der Zeit bis zu einer geplanten Lebertransplantation, kann, bei unzureichender renaler Funktion, auch eine Nierenersatztherapie begonnen werden. Hierzu bieten sich die Verfahren der klassischen Hämodialyse und Hämofiltration an.

## **1.2 Harnstoffmetabolismus und Exkretion bei Leberzirrhose**

### **1.2.1 Harnstoffmetabolismus bei Leberzirrhose**

Bereits Anfang der 70er Jahre untersuchten Rudman et al. [50] die maximale Harnstoffsynthese und Exkretion bei Gesunden und nicht dekompensierten Leberzirrhotikern. Ihre Untersuchungen zeigten einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen der maximalen Harnstoffsyntheserate bei Gesunden (65mg Harnstoff-N pro Stunde und kg Körpergewicht) und bei Patienten mit Leberzirrhose (27mg Harnstoff-N pro Stunde und kg Körpergewicht). Weiterhin zeigten sie die inverse Abhängigkeit der maximalen Harnstoffsyntheserate vom erhöhten Ammoniak- und Aminosäurespiegeln und dem Grad der hepatischen Enzephalopathie.

Auch die Rate der maximalen Harnstoffexkretion, bestimmt durch intravenöse Aminosäure Applikation, unterschied sich signifikant ( $p < 0,005$ ) zwischen Gesunden (50-55mg Harnstoff-

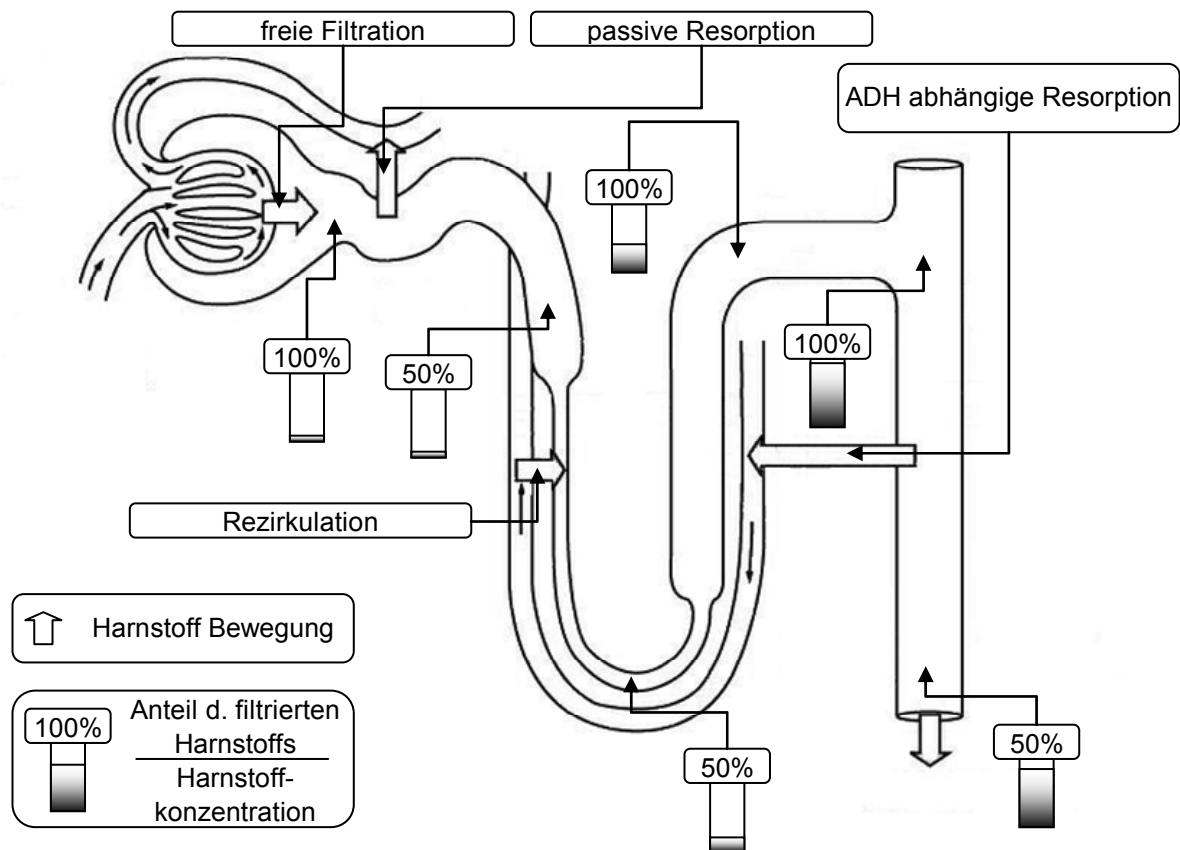


N pro Stunde und kg Körpergewicht) und Erkrankten (20-25mg Harnstoff-N pro Stunde und kg Körpergewicht). Allerdings wurde die maximale Exkretion bei Leberzirrhotikern über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten, wodurch in der Summe die gleiche Harnstoffmenge wie bei Gesunden ausgeschieden wurde.

### **1.2.2 Mechanismus der renalen Harnstoffexkretion**

Harnstoff ist nicht nur ein Stoffwechselendprodukt, sondern trägt auch, wegen seiner osmotischen Eigenschaften, entscheidend zur Konservation des Körperwassers bei. Als kleines polares Molekül wird er im Glomerulum frei filtriert und etwa zur Hälfte im proximalen Tubulus passiv wieder reabsorbiert, wobei die Konzentration im Filtrat der im Plasma entspricht. Eine etwaige aktive Sekretion kann vernachlässigt werden, wodurch die letztendlich ausgeschiedene Harnstoffmenge nur von der glomerulären Filtration (abhängig von der Plasmakonzentration und GFR) und der tubulären Resorption abhängt (siehe Abbildung 5) [51].

In der nachfolgenden Henle-Schleife erfolgt, der für die Harnkonzentration entscheidende Schritt. Durch erleichterte Diffusion per UT2-Carrier gelangt Harnstoff aus dem hyperosmolaren Interstitium in den absteigenden Teil der Henle-Schleife. Dieser Harnstoff entstammt dem Sammelrohr und wird, über ADH abhängige Carrier (UT-1), mit Hilfe der Erythrozytenbewegung in den Vasa recta, in eine Rezirkulation involviert. Da der distale Tubulus für Harnstoff nahezu undurchdringlich ist, erfolgt dort durch Wasserentzug, entlang des Konzentrationsgradienten zum Interstitium die eigentliche Aufkonzentrierung des Harnstoffs im Filtrat [52]. Im Endeffekt kreist also ein erheblicher Teil des Harnstoffs zwischen Henle-Schleife und Sammelrohr und erzeugt, nach dem Prinzip des Gegenstromaustauschers ein hyperosmolares Nierenmark.



**Abbildung 5: Verhalten des Harnstoffs in der Niere** Harnstoff wird glomerulär frei filtriert und im proximalen Tubulus zur Hälfte passiv wieder reabsorbiert. In der Henle-Schleife wird, nach dem Prinzip des Gegenstromaustauschers, ein hyperosmolares Mark, als Voraussetzung für die Wasser-Rückresorption erzeugt. Die Harnstoffkonzentrierung findet, im für Harnstoff undurchlässigen, aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, durch Wasserentzug statt. Im Sammelrohr wird Harnstoff ADH abhängig resorbiert und trägt zur Aufrechterhaltung des Konzentrationsgradienten im Mark bei. Die ausgeschiedene Fraktion liegt, abhängig von der Diurese, bei ca. 50% (Harnzeitvolumen ca. 2ml/min) [52]

Die Harnstoffexkretion erfolgt in erster Linie durch passive Transportmechanismen entlang eines Konzentrationsgradienten. Allerdings konnte im Tierversuch bei der Ratte auch die Existenz aktiver Transporter nachgewiesen werden. So gibt es einen sekundär aktiven Natrium abhängigen Reabsorptionsmechanismus im Sammelrohr, der nur bei einer geringen Proteinaufnahme und somit Harnstoffproduktion in Aktion tritt. Ein weiterer aktiver Transporter scheint auch bei normaler Proteinaufnahme vorhanden zu sein und zeigt eine vasopressinabhängige Kinetik. Der dritte bei der Ratte gefundene aktive Transporter ist ein Sekretionsmechanismus im Sammelrohr [53]

### **1.2.3 Regulation des renalen Harnstofftransports**

Da es sich bei der Harnstoffexkretion um ein primär passives Geschehen handelt, gibt es eine Reihe von beeinflussenden Faktoren. Der erste Regulationsmechanismus läuft über die Aktivität der ADH abhängigen Harnstoffkanäle im Sammelrohr (V2-Rezeptor). Durch eine erhöhte Vasopressin-Aktivität im Plasma werden luminal mehr Harnstoffkanäle eingebaut und die Reabsorption und Rezirkulation von Harnstoff im Mark steigt [54]. Eine weitere wichtige Einflussgröße ist der Urinfluss im Sammelrohr, so zeigt sich bei einer geringen Flussrate (0,2-0,4ml/min) eine geringe fraktionelle Harnstoffexkretion ( $Fe(HS)$ ) (20-40%). Bei erhöhtem Fluss (5-12ml/min) findet sich entsprechend eine erhöhte  $Fe(HS)$  (60-70%) [52]. Dies beruht auf zwei Mechanismen. Zum einen ist bei Wasserdiurese die Transitzeit durch das Sammelrohr kürzer, wodurch den passiven Resorptionssystemen weniger Zeit für den Konzentrationsausgleich bleibt, zum anderen sinkt bei Wasserüberschuss die ADH-Konzentration und somit die Anzahl der ADH abhängigen Harnstoffkanäle [51]. Auch eine geringe Proteinaufnahme und folglich geringe Harnstoffsynthese führt zu einer Abnahme der  $Fe(HS)$ . Durch einen noch nicht endgültig geklärten Mechanismus hemmt die niedrige Proteinaufnahme auch die aktive Sekretion von Harnstoff im Sammelrohr und induziert einen aktiven Resorptionsmechanismus [51]. Einem ähnlichen Mechanismus scheint auch die Wirkung von Schleifendiuretika wie Furosemid zu unterliegen. Allerdings ist deren Auswirkung auf die Harnstoff-Carrier-Aktivität nur von kurzer Dauer und bereits nach sieben Tagen findet eine Adaption an die Diuretikaapplikation statt [51]. Weitere Faktoren, die die Exkretion von Harnstoff beeinflussen sind die Osmolarität des Plasmas, die Kalzium- und Glukokortikoid-Konzentration, so wie eine Reihe anderer Hormone [51].

### **1.2.4 Einsatzbereiche der fraktionellen Harnstoffexkretion**

Da die Harnstoffausscheidung auf primär passiven Mechanismen beruht und nur eine geringe Abhängigkeit von Diuretika zeigt, liegt es Nahe, ihren Nutzen bei der Differentialdiagnose nephrologischer Erkrankungen zu evaluieren. Carvounis et al. [55] verglichen hierzu die fraktionelle Natrium-Exkretion ( $Fe(Na)$ ) mit der  $Fe(HS)$ , zur Differenzierung zwischen prärenalem Nierenversagen und akuter tubulärer Nekrose.

Aus früheren Untersuchungen war bekannt, dass, bei normal hydrierten Individuen, die  $Fe(HS)$  zwischen 50 und 65% liegt und sie bei Abnahme des Harnzeitvolumens auf Werte um die 35% (bei 0,5ml/min) abfällt [56]. Ein weiterer Abfall des Harnzeitvolumens, auf unter 0,35ml/min, bedingt eine nunmehr proportionale Abnahme der  $Fe(HS)$  [57].

Für ihre Studie legten Carvounis et al. den Cut-Off für das Bestehen eines prärenalen Nierenversagen auf eine Fe(HS) kleiner 35% fest. Ein Wert größer 50% deutete auf akute tubuläre Nekrose als Grund für das Nierenversagen. Als Ergebnis zeigten sie, dass die Fe(HS) in Spezifität (96%) und Sensitivität (90%), bei der Abgrenzung eines prärenalen Nierenversagens, der Fe(Na) überlegen ist.

### **1.3 Fragestellung**

Obige Ergebnisse zur Fe(HS) und die immer noch problematische Evaluation der GFR beim HRS gaben den Anstoß für diese Studie. Die Fe(HS) sollte ihren klinischen Nutzen bei der Differentialdiagnose des Nierenversagens bei Leberzirrhose unter Beweis stellen und ihre Wertigkeit gegenüber anderen etablierten Methoden zeigen. Im Einzelnen ergaben sich folgende Fragestellungen:

- Ist die Fe(HS) geeignet ein HRS zu diagnostizieren, wie sensitiv und spezifisch ist sie für die Detektion dieser Erkrankung?
- Gibt es Unterschiede zwischen Fe(HS) aus Sammelurin und Spontanurin?
- Ist die Fe(HS) ähnlich sensitiv und spezifisch für die Detektion eines HRS wie die Kreatinin-Clearance, das Serum-Kreatinin, die GFR nach MDRD (siehe 2.3.5) und das Cystatin C?
- Eignet sich die GFR nach MDRD, stellvertretend für indirekte Berechnungsmethoden der GFR, zur Diagnose eines HRS?
- Eignet sich das Cystatin C für die Diagnose eines HRS
- Welche dieser Methoden zeigt die höchste Sensitivität und Spezifität für die Detektion eines HRS?

Diese Fragen sollen im Rahmen der hier vorliegenden Diagnosestudie beantwortet werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten

#### 2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

**Tabelle 2: Einschlusskriterien**

Klinisch oder laborchemisch gesicherte Leberzirrhose jeglicher Genese und Stadiums
Stationärer Aufenthalt $\geq 3$ Tage
Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme

**Tabelle 3: Ausschlusskriterien**

Stationärer Aufenthalt $< 3$ Tage
Keine Einwilligung oder Widerruf der selbigen
Im Vorfeld durchgeführte Lebertransplantation

**Tabelle 4: Kriterien für erneute Studienaufnahme**

Allgemeine Verschlechterung der Leberzirrhose, gemessen an der Child-Pugh-Klassifikation
Auftreten oder Ausbleiben eines HRS
Auftreten oder Ausbleiben von Faktoren die im Zusammenhang mit einem HRS stehen

##### 2.1.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit Leberzirrhose aufgenommen, die sich zwischen August 2004 und September 2005 in stationärer Behandlung der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I an der Universität Regensburg befanden. Voraussetzung für die Aufnahme war eine Leberzirrhose beliebigen Stadiums und jeglicher Genese, die zu einem früheren Zeitpunkt oder während des aktuellen Krankenhausaufenthalts diagnostiziert wurde. Für die erfolgreiche Gewinnung aller erforderlicher Proben und Parameter war ein stationärer Aufenthalt von mindestens 3 Tagen erforderlich. Patienten mit kürzerer Aufenthaltsdauer konnten nicht berücksichtigt werden. Weiterhin war die schriftliche Einwilligung des Patienten oder der sie betreuenden Person, nach Aufklärung über die Risiken der Blutentnahme und der weiteren anonymen Behandlung der Daten, von Nöten. Diese Aufklärung erfolgte anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens (siehe Abbildung 6) am Vortag der Blutentnahme und konnte jederzeit, ohne Nennung von Gründen widerrufen werden.

Patientenname:

### Patientenaufklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient;

Im Rahmen unserer wissenschaftlichen Forschung beschäftigen wir uns u.a. mit den zugrundeliegenden Mechanismen der Gewebeschädigung bei unterschiedlichen Lebererkrankungen.

Bei Ihnen steht im Rahmen der Routinediagnostik Ihrer Erkrankung eine Blutentnahme an. Wir bitten Sie daher darum, bei der ohnehin nötigen Blutentnahme zusätzlich 15 ml Blut (zwei Röhrchen) für Studienzwecke abnehmen zu dürfen.

Wie bei jeder Blutentnahme aus einer Vene kann es zu geringen Schmerzen, einem Bluterguß, einer Entzündung oder Gerinnselbildung kommen. Durch sorgfältige Ausführung läßt sich die Häufigkeit dieser Komplikationen auf ein Minimum reduzieren. Die Blutentnahme muß bei Ihnen für die umfassende Diagnose Ihrer Krankheit durchgeführt werden, unabhängig von der Teilnahme an dem Forschungsvorhaben. Durch Ihre Einwilligung erleiden Sie also keine zusätzlichen Eingriffe (Punktionen), da das Material im Rahmen der üblichen Diagnostik gewonnen wird.

Für Sie selbst entsteht aus der Untersuchung Ihres Blutes kein Schaden. Sollten Sie eine solche Untersuchung dennoch nicht wünschen, ändert dies nicht Ihre Behandlung.

Vertraulichkeit der Unterlagen:

Um die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz zu wahren, werden die für die wissenschaftlichen Untersuchungen benötigten Krankheitsdaten anonymisiert, d. h. die nötigen Einzelheiten über Ihre Krankheit werden in der Studie ohne Ihren Namen verwendet.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, daß Ihre Einwilligung auf freiwilliger Basis erfolgt. Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung jederzeit zurückzuziehen, ohne daß dies Ihre übliche ärztliche Versorgung oder Ihr Verhältnis zu dem Sie betreuenden Arzt/Personal beeinflussen würde.

Mit Ihrer Einverständniserklärung unterstützen Sie die wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der Leberleiden und des Leberversagens.

Wir danken für Ihre Mithilfe.

Ich erkläre hiermit, daß ich die Patientenaufklärung gelesen habe und mir verbliebene Fragen erläutert wurden.

Regensburg, den .....

.....  
( Unterschrift des Patienten )

.....  
( Unterschrift des/der aufklärenden Arztes/Ärztin )

### Einverständniserklärung

Ich bin damit einverstanden, daß Blut, das im Rahmen der Routinediagnostik von mir gewonnen wird, zu wissenschaftlichen Analysen verwendet wird. Über die Risiken der routinediagnostischen Maßnahmen wurde ich aufgeklärt. Mir wurde zugesichert, daß meine Daten - unter Berücksichtigung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen - anonym behandelt werden und ich meine Einwilligung jederzeit zurückziehen kann.

Regensburg, den .....

.....  
( Unterschrift des Patienten )

.....  
( Unterschrift des/der aufklärenden Arztes/Ärztin )

Abbildung 6: Patienten Aufklärung

### **2.1.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer zu kurzen Aufenthaltsdauer (<3Tage), da hierbei die Gewinnung aller Proben nicht sichergestellt werden konnte. Patienten, die die Einwilligung zur Teilnahme verweigerten oder sie später zurückzogen, blieben ebenfalls unberücksichtigt. Die Einwilligung wurde von insgesamt sieben möglichen Probanden verweigert, widerrufen wurde sie von niemand. Weiterhin wurde eine im Vorfeld durchgeführte Lebertransplantation als Ausschlusskriterium betrachtet. Dieser Eingriff führt postoperativ, über einen noch nicht vollständig geklärten Mechanismus, zu einer Erhöhung der Harnstoffkonzentration und zu einer Steigerung der Harnstoff-Synthese-Rate, im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose ähnlichen Stadiums, aber ohne Transplantation [58]. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch eine vorübergehend gesteigerte Harnstoffsynthese zu verhindern, blieben Patienten mit Spenderleber unberücksichtigt. Auch ist die Lebertransplantation als kurative Behandlung des HRS und der zugrunde liegenden Leberzirrhose zu werten [45, 59], wodurch die Grundvoraussetzung für die Aufnahme nicht mehr erfüllt wird. Sonstige Voroperationen an der Leber, wie z.B. Leberteileresektion bei HCC oder Anlage eines TIPS führten nicht zu einem Ausschluss.

### **2.1.1.3 Kriterien für erneute Studienaufnahme**

Grundsätzlich wurde jeder Patient nur einmal in die Studie aufgenommen und somit nur mit einem Datensatz berücksichtigt. Unter bestimmten Voraussetzungen war jedoch eine erneute Aufnahme und Berücksichtigung eines weiteren Datensatzes möglich. Voraussetzung dafür war eine wesentliche Veränderung der krankheitsbezogenen Situation, im Sinne einer Verschlechterung oder Verbesserung der Leberzirrhose mit Auftreten oder Ausbleiben neuer Krankheitskomponenten, vor allem im Hinblick auf ein mögliches HRS.

Hierzu wäre zu nennen, a) das Auftreten oder Verschwinden eines HRS, unabhängig von der gewählten Therapie (mit Ausnahme der Lebertransplantation) und b) das Einsetzen oder Ausbleiben einer Erkrankung, die als Auslöser für das HRS gilt, oder zumindest einen Risikofaktor für seine Entstehung darstellt. Zu den auslösenden Faktoren gehören im Detail eine gastrointestinale Blutung, operative Eingriffe, akute Hepatitis aber auch überhöhte Diuretikagaben, Gabe von NSAR, Parazentese ohne adäquate Plasmaexpander-Substitution oder eine intensivierete Antibiotikatherapie [22], oft im Zusammenhang mit einer spontan bakteriellen Peritonitis [60-62] oder anderen bakteriellen Infekten [13]. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines HRS, v.a. Typ 2, zählt der therapierefraktäre Aszites



[63]. Aszites wurde als refraktär gewertet, falls er sich, durch adäquate medikamentöse Therapie nur unzureichend mobilisieren ließ (dauerhafte Abnahme zum klinisch milden Aszites) oder er, zeitnah nach therapeutischer Parazentese erneut auftrat [37]. Ein weiterer Grund für die erneute Aufnahme war die generalisierte Verschlechterung der Leberzirrhose, gemessen an der Child-Pugh-Klassifikation (siehe 2.3.4). Gleichwohl sich kein direkter Zusammenhang zwischen HRS-Entstehung und Child-Stadium zeigen ließ [64]. Auch der Beginn einer Nierenersatztherapie bei manifestem HRS war Grund für die erneute Aufnahme. Dabei wurde darauf geachtet, dass alle Proben in der Zeit zwischen zwei Behandlungen gewonnen wurden. Eine detaillierte Auflistung der Gründe für eine erneute Aufnahme findet sich in Tabelle 5.

**Tabelle 5: Gründe für erneute Studienaufnahme**

Grund für erneute Aufnahme	Anzahl	Grund für erneute Aufnahme	Anzahl
Beendigung eines HRS	7	Änderung des Child-Stadiums	2
Auftreten von refraktärem Aszites	6	Beendigung eines HWI	1
Beginn eines HRS	3	Einsetzen der Dialyse bei HRS	1
Beendigung einer SBP	2	Sonstige Gründe	3

Insgesamt wurden somit 126 Datensätze von 101 Patienten erhoben, wobei von jedem Patient mindestens 1 Datensatz existiert. Von insgesamt 19 Patienten existiert mindestens ein zweiter Satz Daten. Von insgesamt 4 Probanden wird zusätzlich zum ersten und zweiten auch mindestens ein dritter Satz berücksichtigt und bei 2 Patienten wurden 4 Datensätze erhoben (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Anzahl der Probenabnahmen**

Mindestzahl an Datensätze	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
1	101	80,2	80,2
2	19	15,1	95,2
3	4	3,2	98,4
4	2	1,6	100,0
Gesamt	126	100,0	

Der Unterschied zwischen der mittleren Häufigkeit von zweiten, dritten und vierten Abnahmen bei Patienten ohne HRS (1,24 Datensätze/Patient  $\pm 0,057$ ;  $s=0,594$ ) gegenüber Patienten mit HRS (1,39 Datensätze/Patient  $\pm 0,143$ ;  $s=0,608$ ) ist nicht signifikant ( $T=0,977$ ;  $df=124$ ;  $p=0,331$ )

## **2.1.2 Diagnosestellung des HRS**

### **2.1.2.1 Diagnosekriterien**

Für die Diagnosestellung wurden die Kriterien zur Differentialdiagnose des HRS (siehe 1.1.7 Tabelle 1), festgelegt durch eine Konsensus-Konferenz des internationalen Aszites-Club aus dem Jahr 2007 [38] verwendet, welche mit Hilfe von klinischen und laborchemischen Parametern und apparativen Untersuchungsmethoden die Ausschlussdiagnose „hepatorenales Syndrom“ ermöglichten. Gleichwohl sich HRS Typ I und II hinsichtlich ihrer Pathogenese unterscheiden, können sie dennoch, vor allem in Bezug auf die Diagnosestellung als gemeinsame Entität betrachtet werden [22]. Folglich ist im Weiteren bei HRS sowohl HRS Typ I als auch Typ II gemeint. Falls eine Unterscheidung von Nöten ist, wird dies explizit als Typ I oder II bezeichnet. Die Stellung der Diagnose HRS erfolgte durch das ärztliche Personal der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I an der Universität Regensburg auf den jeweiligen Stationen, anhand dieser Kriterien. Für die Auswertung wurde von einem HRS ausgegangen, wenn dieses zum Zeitpunkt der Materialgewinnung als manifest galt.

### **2.1.2.2 Übersicht über die Einhaltung der Hauptkriterien**

Obwohl bereits seit geraumer Zeit Kriterien für das HRS existieren, scheint die Diagnosestellung noch immer von einer hohen Zahl Fehldiagnosen begleitet zu sein [65], deshalb wurde im Vorfeld der Auswertung die Korrektheit der Diagnosestellung überprüft. Von insgesamt 126 Proben lag zum Abnahmezeitpunkt bei 20 Proben ein HRS vor.

Definitionsgemäß bestand bei diesen 20 Proben zum Zeitpunkt der Entnahme eine chronische Lebererkrankung im Sinne einer Leberzirrhose. Bei 19 Proben war ein bereits fortgeschrittenes Child B oder C Stadium vorhanden. Die fortgeschrittene Leberfunktionsstörung wurde an Hand der gebräuchlichen Parameter für Syntheseleistung und Schwere der Erkrankung, zusammengefasst in Tabelle 7, bestimmt. Weiterhin zeigten alle 20 Patienten Zeichen einer portalen Hypertension.

**Tabelle 7: Parameter zur Diagnose einer Leberfunktionseinschränkung bei Patienten mit HRS**

	N*	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Cholinesterase [U/l]	6	1771,5	614,4	250,8
Serum-Albumin [g/l]	11	27,49	6,29	1,90
INR	18	1,48	0,29	0,07
Bilirubin (ges.) [mg/dl]	18	7,29	8,49	2,00
Serum-Kreatinin [mg/dl]	20	3,06	1,73	0,39
MELD Score	18	25,5	8,5	2,0
Quick [%]	17	63,3	18,2	4,4
Thrombozyten [1/p]	19	118,0	63,1	14,5

Eine Einschränkung der Lebersyntheseleistung zeigt sich in einer Verminderung der Cholinesterase, des Serum-Albumins und des Quick-Wertes, bzw. Anstieg des INR-Wertes. Für die Schwere der Erkrankung sind die Werte von Serum-Albumin, Bilirubin und Quick-Wert als Bestandteil der Child-Klassifikation, bzw. INR-Wert, Bilirubin und Kreatinin zusammengefasst als MELD-Score, von Bedeutung. Die Thrombozytopenie gibt Hinweise auf eine Hepatosplenomegalie.

\* Anzahl der vorhandenen Laborwerte bezogen auf die 20 Proben mit Diagnose HRS, die Zahl kann sich von 20 unterscheiden, da nicht immer alle Parameter zum Zeitpunkt der Entnahme bestimmt wurden

Als Zeichen der eingeschränkten GFR zeigten 18 von 20 Patienten ein erhöhtes Serum-Kreatinin von über 1,5mg/dl und eine 24h-Kreatinin-Clearance von unter 40ml/min. Bei 2 Patienten lagen sowohl das Serum-Kreatinin (1,14 bzw 0,87mg/dl) als auch die 24h-Kreatinin-Clearance (55 bzw. 86ml/min) im „Nicht-HRS“ Bereich. Allerdings konnte eine andere Ursache für die Verschlechterung der Nierenfunktion ausgeschlossen werden, wodurch bei beiden Patienten ein „beginnendes HRS“ diagnostiziert wurde.

Das Vorliegen eines Schocks, eine Anwendung nephrotoxischer Medikamente und ein renaler oder gastrointestinaler Flüssigkeitsverlust waren bei allen Patienten ausgeschlossen. Ein bakterieller Infekt lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei keinem Probanden vor, wobei 4 Patienten im Vorfeld eine SBP zeigten. Eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion durch Absetzen der Diuretika und Volumensubstitution war bei keinem Patienten zu erzielen. Andere Ursachen für eine Nierenfunktionsstörung wurden sonographisch und durch Urin-Diagnostik ausgeschlossen. 2 Patienten zeigten bei der Urin-Diagnostik eine Proteinurie, allerdings unter dem geforderten Grenzwert von 500mg/d.

Zusammenfassend wurden die Kriterien nur von 18 der 20 Patienten erfüllt. Für die Auswertung werden nur die Patienten als an einem HRS erkrankt gewertet, die auch alle Kriterien erfüllen. Als Anmerkung zu den beiden Patienten mit grenzwertiger GFR-Einschränkung ist zu sagen, dass die Messung des Nierenfunktion beim HRS und bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz mit Standardmethoden von begrenzter Aussagekraft ist [37, 40].

## **2.2 Materialgewinnung und Verarbeitung**

### **2.2.1 EDTA-Blut und Serum**

Die Blutentnahme erfolgte durch aseptische Punktion einer peripheren Vene, im Rahmen der Entnahme für die Routinediagnostik. Für die Studie wurden zusätzlich ein 10ml Serum-Röhrchen und ein 5ml EDTA-Röhrchen gewonnen. Die Entnahme erfolgte am frühen Morgen, durch das, für die Routineentnahme verantwortliche Personal, auf der jeweiligen Station. Zeitnah zur Entnahme wurden die für die Studie erforderlichen Laborparameter, mit Ausnahme des Cystatin C, zusammen mit den Werten der Routinediagnostik, am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Regensburg bestimmt. Die zusätzlich abgenommenen Proben wurden bis zur weiteren Verarbeitung im Kühlschrank bei 5°C gelagert (Maximum 4-5 Stunden). Zur Gewinnung der Serum-Proben erfolgte die Zentrifugation des Serums-Röhrchens bei 4000rpm für 10min und die Überführung in 10 Aliquots zu je 300µl. Das EDTA-Blut wurde auf 5 Aliquots zu ebenfalls 300µl verteilt. Alle Proben wurden bis zur weiteren Verwendung, wie zur nachträglichen Bestimmung des Cystatin C, bei -80°C tiefgefrohren.

### **2.2.2 Sammelurin**

Die Gewinnung des 24h Sammelurins zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance erfolgte nach den üblichen Standards, mit einer Sammelperiode von 24 Stunden, beginnend um 8 Uhr morgens und endend um 8 Uhr des Folgetages, unter zu Hilfenahme eines lichtgeschützten Kunststoffgefäßes. Nach Abschluss der Sammelperiode erfolgte die Bestimmung der für die Studie erforderlichen Laborparameter durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Regensburg. Für die spätere Verwendung wurden 10 Aliquots á 300µl gewonnen und bei -80°C tiefgefroren. Zur orientierenden Diagnostik bezüglich Proteinurie, Mikrohämaturie und Harnwegsinfekten wurde vor der Weiterverarbeitung ein semiquantitativer Urinstatus per U-Stix durchgeführt.

Der Zeitraum von 24h zur Uringewinnung konnte nicht bei allen Patienten eingehalten werden. So war bei 12 von 91 Sammelurinproben nur eine Sammelperiode von 12 h möglich, bei einem nur eine Periode von 20h. Für die weitere Auswertung wurden die daraus bestimmten Laborwerte, insbesondere die Natrium-Gesamtausscheidung auf den Zeitraum von 24h hochgerechnet.

### 2.2.3 Spontanurin

Als Spontanurin wurde eine beliebige Urinprobe verwendet, bevorzugt wurde allerdings der Mittelstrahlurin des ersten oder zweiten Morgenurins. Analog zu Serum, EDTA-Blut oder Sammelurin erfolgte die Bestimmung der nötigen Laborwerte durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Regensburg. Die Weiterverarbeitung der Proben und Aufbewahrung für weitere Analysen erfolgte nach gleichem Schema wie die des Sammelurins, inklusive Urinstatus, Aliquotierung und Aufbewahrung.

### 2.2.4 Materialaufbewahrung

Wie oben erwähnt wurden Proben von Serum, EDTA-Blut, Sammel- und Spontanurin für die spätere Analyse aufbewahrt. Nach Aufbereitung, Aliquotierung und Beschriftung erfolgte das Tiefgefrieren bei  $-80^{\circ}\text{C}$ .

## 2.3 Laboranalyse

Alle Laboranalysen, wenn nicht anders erwähnt, wurden durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Regensburg im Rahmen der Routinediagnostik, mit Hilfe von etablierten Standardmethoden, durchgeführt. In den folgenden Kapiteln wird kurz auf die für die Studie besonders wichtigen Laboranalysen und die davon abgeleiteten Werte und Scores eingegangen.

### 2.3.1 Fraktionelle Harnstoffexkretion

Die fraktionelle Harnstoffexkretion ( $Fe(HS)$ ) berechnet sich als Quotient der Harnstoffkonzentration im Urin und der Serum-Harnstoffkonzentration, multipliziert mit dem Quotienten der Kreatininkonzentration im Serum und Urin, nach folgender Formel:

$$Fe(Hs) = \frac{[Harnstoff_{Urin}] \cdot [Kreatinin_{Serum}]}{[Harnstoff_{Serum}] \cdot [Kreatinin_{Urin}]}$$

Abbildung 7: Fraktionelle Harnstoffexkretion  $Fe(HS)$

### 2.3.2 Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance berechnet sich aus dem Urin Volumenstrom mal dem Quotient aus Kreatininkonzentration im Urin und Serum wie folgt:

$$\text{Kreatinin - Clearance} = \frac{\dot{V} \cdot [\text{Kreatinin}_{\text{Urin}}]}{[\text{Kreatinin}_{\text{Serum}}]}$$

Abbildung 8: Kreatinin-Clearance

### 2.3.3 Cystatin C Bestimmung

Binnen der letzten 10 Jahre wurde eine Vielzahl von Studien zur Bestimmung der Nierenfunktion mit Hilfe von Cystatin C publiziert [66-84]. Ein Großteil dieser Studien bescheinigte Cystatin C eine bessere oder zumindest gleichwertige positive Vorhersagekraft der GFR im Vergleich zum Serum-Kreatinin. Auch zur GFR-Bestimmung bei Leberzirrhose zeigt dieser neue Marker seine Vorzüge. Vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung ist die Überlegenheit von Cystatin C gegenüber dem Serum-Kreatinin deutlich [75-78]. Erst kürzlich konnte selbst der klinische Nutzen für die Diagnostik des HRS gezeigt werden [67].

Cystatin C wurde 1961 von Clausen et al. als alkalisches Protein im normalen Liquor erstmals beschrieben [85]. In den folgenden Jahren wurde dasselbe Protein in Blut, Serum, Urin, Aszites und Pleura-Flüssigkeit gefunden. Die Isolierung dieses Cystein Protease Inhibitors und dessen Benennung, mit dem heute gebräuchlichen Namen Cystatin C, erfolgte 1984 [86]. Das Protein an sich ist ein nicht glykolysiertes Polypeptid aus 120 Aminosäuren, einem Molekulargewicht von 13,359 kDa, dessen Sequenz auf Chromosom 20 codiert wird und welches von den meisten kernhaltigen Zellen in einer konstanten Rate expremiert wird [87]. Durch sein geringes Molekulargewicht und seine bei physiologischem pH-Wert positive Ladung wird Cystatin C im Glomerulum frei filtriert. Allerdings wird es im proximalen Tubulus reabsorbiert und verstoffwechselt, wodurch sich am ehesten die geringe Urinkonzentration erklären lässt [88]. Weiterhin zeigt die Cystatin C-Konzentration im klinischen Einsatz nur eine geringe bis keine Beeinflussung durch inflammatorische Prozesse, maligne Erkrankungen oder Medikamente [68], wodurch die renale Elimination zur Hauptdeterminante der Cystatin C Konzentration im Serum wird.

Das erste quantitative Messverfahren für Cystatin C wurde 1979 von Löffberg et al. als Enzyme Amplified Single Radial Immunodiffusion (SRID) entwickelt, gefolgt von Radio-Immunoassays (RIA), Fluoro-Immunoassays (FIA) und Enzym-Immunoassays (EIA). Die

aktuell verwendeten Verfahren beruhen auf dem Prinzip des particle-enhanced turbidimetric Immunoassays (PETIA) und des particle-enhanced nephelometric Immunoassays (PENIA). Beide eignen sich, nicht nur wegen ihrer kommerziellen Verfügbarkeit, im Gegensatz zu den älteren Verfahren auch für die Routinediagnostik [68, 84, 89]. Für die hier vorliegende Studie kam der PENIA von Dade Behring zum Einsatz.

### 2.3.4 Berechnung der Child-Pugh-Klassifikation

Für die orientierende Abschätzung des Schweregrads und der Prognose einer Leberzirrhose hat sich die Child-Pugh-Klassifikation [90] etabliert. Das Child-Stadium, so wie es in dieser Studie verwendet wird, lässt sich an Hand von Tabelle 8 bestimmen.

**Tabelle 8: Child-Pugh-Klassifikation**

Parameter	Punktezahl		
	1	2	3
Aszites	kein	wenig	moderat
Enzephalopathie*	keine	Grad 1-2	Grad 3-4
Gesamt Serum-Bilirubin [mg/dl] bei primär billärer Zirrhose	<2	2-3	>3
	<4	4-10	>10
Serum-Albumin [g/dl]	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Quick [%] oder INR**	>70	40-70	<30
	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Klasse	Punktezahl
A	≤6
B	7-9
C	10-15

\* hepatische Enzephalopathie entsprechend der Einteilung von Trey, Burns, and Saunders (1996) [91]

\*\* Modifikation zur Einbeziehung der INR an Stelle des veralteten Quick [92]

### 2.3.5 Berechnung der GFR nach MDRD

Für die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate, hat sich die Berechnung nach MDRD, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion, als valide Methode herausgestellt [93, 94]. Die Formel beruht auf leicht zu erhebenden Patientendaten (Alter, Geschlecht, Hautfarbe) und grundlegenden Laborwerten (Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff, Serum-Albumin), wobei sich das Ergebnis wie folgt berechnet:

$$GFR = 170 \cdot (Krea^A)^{-0,999} \cdot (Alter^B)^{-0,176} \cdot (HS^C)^{-0,170} \cdot (Alb^D)^{0,318} \cdot 0,762^E \cdot 1,18^F$$

**Abbildung 9: GFR nach MDRD** Formel zur Berechnung der GFR; <sup>A</sup> Serum-Kreatinin mit der Einheit mg/dl; <sup>B</sup> Alter in Jahren; <sup>C</sup> Serum-Harnstoff mit der Einheit mg/dl; <sup>D</sup> Serum-Albumin mit der Einheit g/dl; <sup>E</sup> bei Frauen 0,762, sonst 1; <sup>F</sup> bei Farbigen 1,18, sonst 1; Das Ergebnis bezieht sich auf 1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche; Quelle: Levey et al., 1999 [95]

### 2.3.6 Berechnung des MELD Scores

Das Model for Endstage Liver Disease (MELD) oder in seiner früheren Bezeichnung, Mayo Endstage Liver Disease Model, wurde geschaffen, um die Kurzzeitprognose bei der Anlage eines TIPS zu prognostizieren [96]. In seiner ersten Fassung beruht es auf vier einfach zu ermittelnden Parameter, davon drei Laborwerte (Serum-Kreatinin, gesamt Serum-Bilirubin und INR) und die Ätiologie der Erkrankung. In der aktuellen Fassung, zur Einstufung auf die Warteliste für eine Lebertransplantation wurde auf den Faktor Ätiologie verzichtet und geringe Modifikationen an den zulässigen Laborwerten vorgenommen [97]. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe des MELD-Scores das Outcome bei einem hepatorenalen Syndrom abgeschätzt werden kann [98]. Die genaue Berechnung des MELD-Scores kann an Hand folgender Formeln vorgenommen werden:

$$MELD = (0,957 \cdot \ln(Kreatinin^A)) + 0,378(Bilirubin^B) + 1,12(INR^C) + 0,643$$

**Abbildung 10: Modifizierter MELD-Score** Formel zur Berechnung des modifizierten MELD-Scores; <sup>A</sup> Serum-Kreatinin mit der Einheit mg/dl; <sup>B</sup> gesamt Serum Bilirubin mit der Einheit mg/dl; <sup>C</sup> International Normalized Ratio; Der kleinste minimal zulässige Wert für Kreatinin, Bilirubin und INR ist 1, kleinere Werte werden zu 1 gerundet; Quelle: Wiesner et al., 2003 [99]

## 2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS 12 for Windows in der Revision 12.0.2 und MedCalc in der Version 8.1.1.0.

### 2.4.1 Statistische Tests für den Vergleich von Mittelwerten

Zum Vergleich von Mittelwerten kamen zwei statistische Tests zum Einsatz. Zum einen der t-Test für unabhängige Stichproben, zum anderen der U-Test für unabhängige Stichproben nach Mann und Whitney. Als parametrischer Test setzt der t-Test quantitative Merkmale voraus, die annähernd normal verteilt sind und gleiche Varianzen haben. Auf Normalverteilung wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests geprüft, wobei bei p>0,1 (asymptotische Signifikanz bei N>60; exakte Signifikanz bei N<60) eine Normalverteilung angenommen wurde. Die Überprüfung auf Varianzgleichheit erfolgte mit dem Levene-Test, der bei einem



$p > 0,1$  eine Gleichheit dieser anzeigt. Als nicht parametrischer Test kam der U-Test zum Einsatz und zwar dann, wenn die Voraussetzungen des t-Tests nicht erfüllt wurden. Unterschiede werden als signifikant gewertet bei einem  $p \leq 0,05$ , bei einem  $p \leq 0,01$  ist der Unterschied hochsignifikant. Bei einer einseitigen Hypothese wird die einseitige Signifikanz angegeben, bei einer zweiseitigen die zweiseitige. Mittelwerte werden mit ihrem Standardfehler des Mittelwertes (SEM) und der Standardabweichung (s) angegeben (Mittelwert  $\pm$  SEM; s).

### **2.4.2 ROC-Analysen**

Receiver-Operating-Characteristics (ROC) geben einen Überblick über Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests. In ihnen werden für verschiedene Cut-Off-Werte Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen. Der diagnostische Test weist Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen unterscheidet. Im Idealfall (100%ige Trennschärfe) liegt die Kurve auf der Begrenzungsseite des umschließenden Quadrats.

Ein Maß für die Güte des Tests ist die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC). Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Güte anzeigt. Die Signifikanz einer AUC gegenüber der Diagonalen berechnet sich mit Hilfe des U-Tests. ROC-Kurven erlauben sowohl die Analyse von qualitativen, als auch von quantitativen, ordinal skalierten Merkmalen.

Bei ROC-Kurven wird die AUC samt 95% Konfidenzintervall angegeben. Bei einem Vergleich von ROC-Kurven erfolgt zusätzlich die Angabe des Standardfehlers des Mittelwertes der Flächendifferenz. Als Ergebnis wird weiterhin die Sensitivität und Spezifität bei einem optimalem Cut-Off Wert angegeben. Bei diesem Wert werden durch das Testverfahren die meisten Patienten als korrekt krank oder korrekt gesund eingeordnet und die Anzahl der falschen Testergebnisse ist minimal.

Beim Vergleich von ROC Kurven werden nur Datensätze berücksichtigt, bei denen alle zu vergleichenden Einzeldaten vorliegen.

### **2.4.3 Korrelation**

Für die quantitative Überprüfung des Zusammenhangs zweier Größen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Werte nahe +1 bedeuten einen gleichsinnigen, Werte nahe -1 einen gegensinnigen Zusammenhang.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Ergebnisse

An der Studie nahmen insgesamt 101 Patientinnen und Patienten teil. Von diesen wurden entsprechend den Aufnahmekriterien 126 Datensätze erhoben. Von den 101 Patientinnen und Patienten (126 Proben) hatten zum Zeitpunkt der Materialgewinnung 18 Proben ein manifestes HRS. Dies entspricht einer Prävalenz von 14,3% .

Die nachfolgenden Aufstellungen beziehen sich immer auf die Gesamtzahl an Daten, also 126, falls eine andere Bezugsgröße erforderlich ist, so wird dies explizit erwähnt.

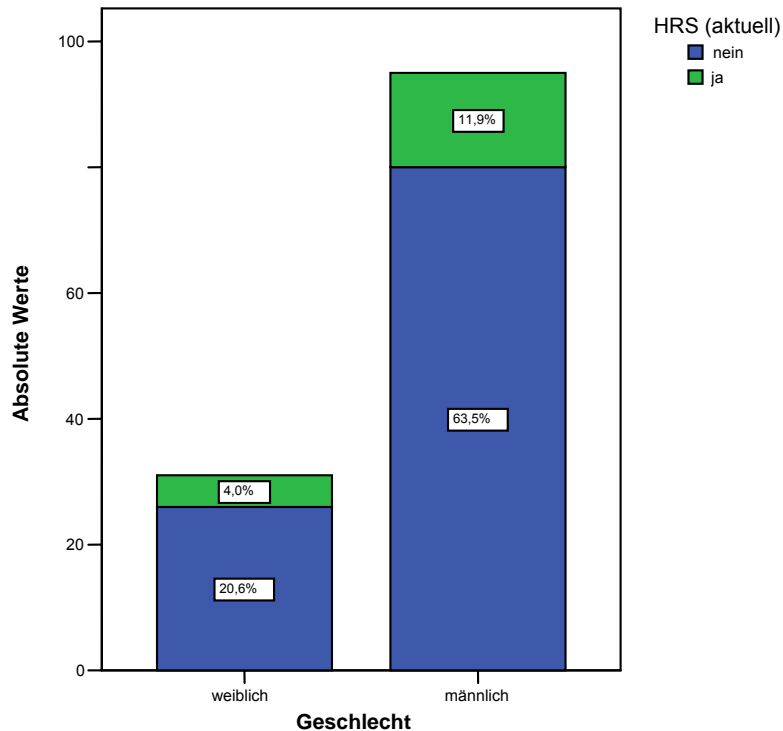
##### 3.1.1 Geschlecht

Betrachtet man die Verteilung des Geschlechts, so zeigt sich bei den hier vorliegenden Daten, eine Dominanz des männlichen Geschlechts bei der Leberzirrhose. Von den vorhandenen 126 Proben entfallen 75,4% auf Männer und nur 24,6% auf Frauen. Betrachtet man nun das Gesamtkollektiv, unterteilt in „HRS“ und „Nicht-HRS“, ergeben sich fast identische Prozentsätze (siehe Tabelle 9). Somit ist der Unterschied zwischen der Geschlechtsverteilung bei HRS (Mittlerer Rang = 68,50) und Nicht-HRS (Mittlerer Rang = 62,67) statistisch nicht signifikant ( $U=882,0$ ;  $Z=-0,841$ ;  $p=0,400$ )

**Tabelle 9: Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer**

			HRS (aktuell)		Gesamt
			nein	ja	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	28	3	31
	männlich	Anzahl	80	15	95
Gesamt		Anzahl	108	18	126

Geschlechtsverteilung bezogen auf das Gesamtkollektiv und unterteilt in HRS und nicht-HRS



**Abbildung 11: Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer**

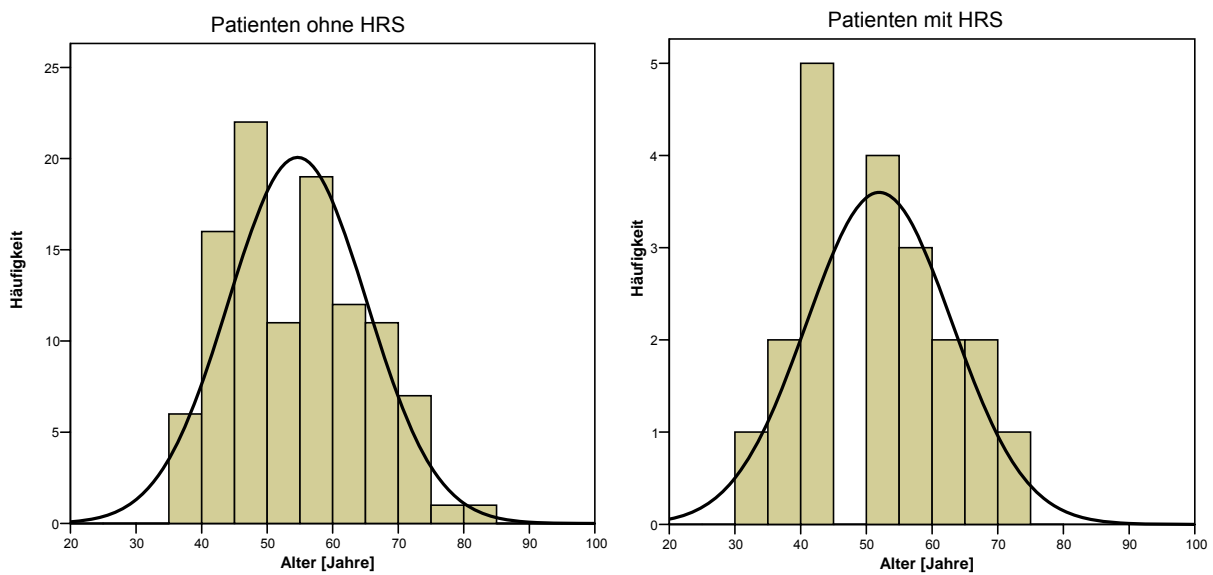
### 3.1.2 Alter

Für das Gesamtkollektiv ergibt sich ein mittleres Lebensalter zum Zeitpunkt der Materialgewinnung von 54,23 Jahren ( $\pm 0,95$ ;  $s=10,63$ ; Median = 53,34 Jahre), wobei das minimale Alter bei 33,9 Jahren und das maximale Alter bei 83,3 Jahren liegt. Das Alter errechnet sich jeweils aus der Differenz zwischen Geburtsdatum und Abnahmedatum und stammt nicht aus anamnestischen Angaben. Bei der Verteilung kann eine Normalverteilung angenommen werden ( $Z=0,986$ ;  $p=0,286$ ).

Unterteilt man nun, wie für die Studie geschehen, die Daten in HRS und Nicht-HRS, so zeigt sich eine ähnliche Verteilung wie für die Gesamtgruppe (siehe Tabelle 10, Abbildung 12 und Abbildung 13). Für die Gruppe ohne HRS ergibt sich ein mittleres Alter von 54,76 Jahren ( $\pm 1,01$ ;  $s=10,54$ ), für die Gruppe mit HRS sind es 51,02 Jahre ( $\pm 2,56$ ;  $s=10,85$ ). Der zu beobachtende Unterschied der Mittelwerte ist statistisch nicht signifikant ( $T=-1,389$ ;  $df=124$ ;  $p=0,167$ )

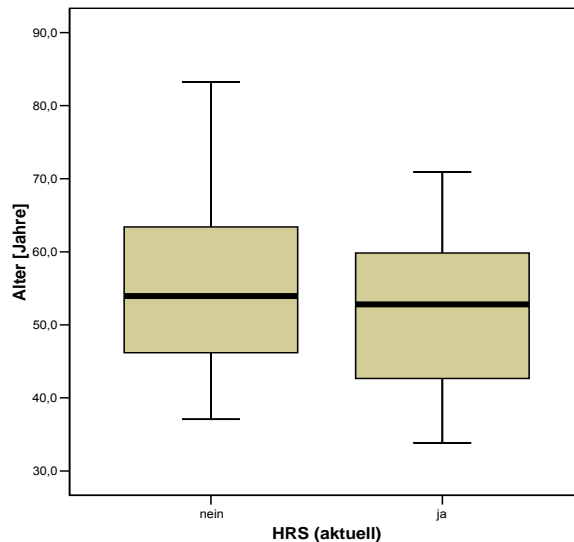
**Tabelle 10: Altersverteilung der Studienteilnehmer**

	HRS (aktuell)		Statistik	SEM	
Alter [Jahre]	nein	Mittelwert	54,76	1,01	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		52,75
			Obergrenze		56,77
		5% getrimmtes Mittel	54,57		
		Median	53,92		
		Varianz	111,17		
		Standardabweichung	10,54		
		Minimum	37,1		
		Maximum	83,3		
	ja	Mittelwert	51,02	2,56	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		45,62
			Obergrenze		56,42
		5% getrimmtes Mittel	50,87		
		Median	52,81		
		Varianz	117,78		
		Standardabweichung	10,85		
		Minimum	33,9		
		Maximum	70,9		



**Abbildung 12: Histogramm zur Altersverteilung der Studienteilnehmer**

Aufgetragen ist die absolute Anzahl an Studienteilnehmern einer bestimmten Altersgruppe (in Intervallen von 5 Jahren). Das mittlere Alter bei nicht-HRS ist 54,76 Jahren ( $\pm 1,01$ ;  $s=10,54$ ), bei HRS ist es 51,02 Jahre ( $\pm 2,56$ ;  $s=10,85$ ). Die durchgezogene Kurve repräsentiert die Normalverteilungskurve; Cave: unterschiedliche Skalierung der Ordinate bei HRS und nicht-HRS!



**Abbildung 13: Boxplot zur Altersverteilung der Studienteilnehmer**

medianes Alter bei nicht-HRS = 53,93 Jahre; medianes Alter bei HRS = 52,81 Jahre

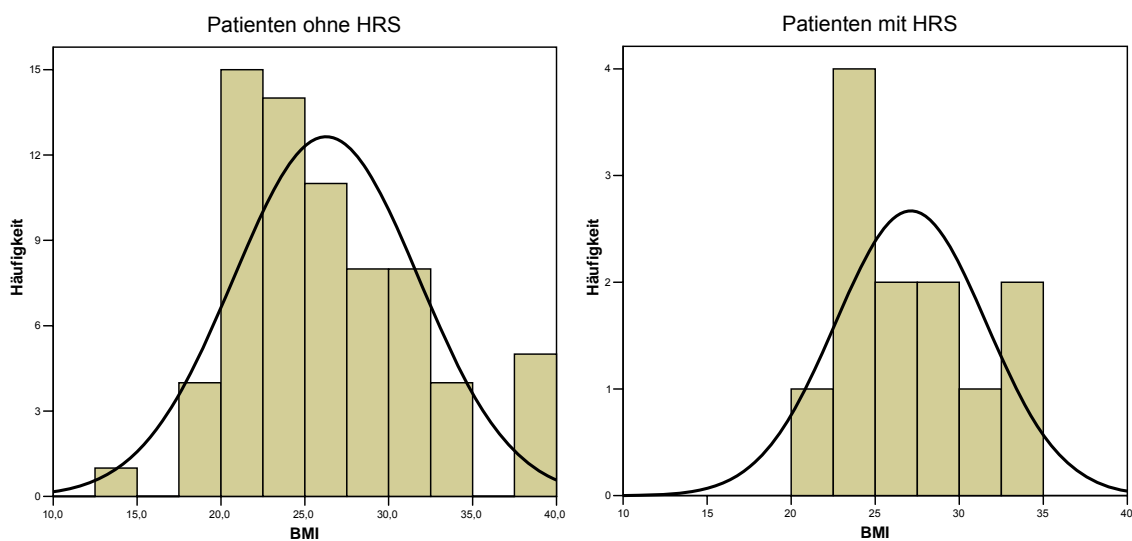
### 3.1.3 Gewicht, Größe, Body-Mass-Index

Als gebräuchliches Maß zur Bestimmung der Größe-Gewicht-Relation dient der Body-Mass-Index (BMI). Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigt sich ein grenzwertig normaler bis leicht übergewichtiger durchschnittlicher BMI von 26,4 ( $\pm 0,59$ ;  $s=5,37$ ; Median = 25,4; Minimaler BMI: 13,8; Maximaler BMI: 39,7) mit insgesamt normal verteilten Werten ( $Z=0,755$ ;  $p=0,619$ ).

Betrachtet man nun wieder die Gruppe HRS ( $27,12 \pm 1,29$ ;  $s=4,48$ ) und die Gruppe nicht-HRS ( $26,27 \pm 0,66$ ;  $s=5,52$ ), so zeigt sich ein ähnliches Bild wie für die Gesamtgruppe. (siehe Tabelle 11, Abbildung 14 und Abbildung 15). Der Unterschied der Mittelwerte ist nicht signifikant ( $T=0,504$ ;  $df=80$ ;  $p=0,616$ ).

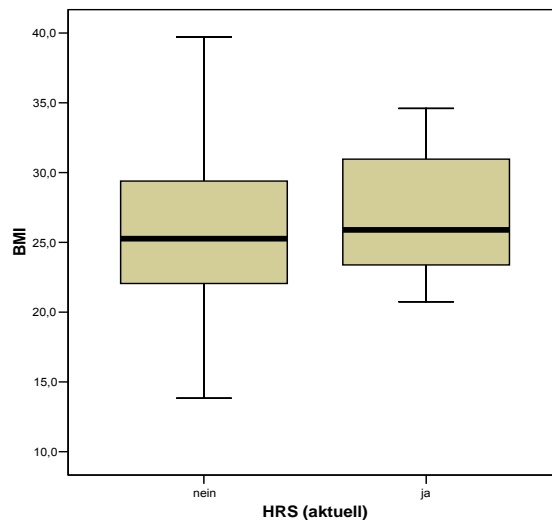
**Tabelle 11: BMI der Studienteilnehmer**

	HRS (aktuell)		Statistik	SEM	
BMI	nein	Mittelwert	26,27	0,66	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		24,96
			Obergrenze		27,59
		5% getrimmtes Mittel	26,09		
		Median	25,27		
		Varianz	30,49		
		Standardabweichung	5,52		
		Minimum	13,8		
	Maximum	39,7			
	ja	Mittelwert	27,12	1,29	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		24,27
			Obergrenze		29,97
		5% getrimmtes Mittel	27,06		
		Median	25,90		
Varianz		20,11			
Standardabweichung		4,48			
Minimum		20,8			
Maximum	34,6				



**Abbildung 14: Histogramm für BMI der Studienteilnehmer**

Aufgetragen ist die absolute Anzahl der Studienteilnehmer einer BMI-Gruppe (in Intervallen von 2,5 Punkten). Der Mittelwert der Gruppe nicht-HRS ist 26,3 ( $\pm 0,66$ ;  $s=5,52$ ), der der Gruppe HRS ist 27,1 ( $\pm 1,29$ ;  $s=4,48$ ). Die durchgezogene Kurve repräsentiert die Normalverteilungskurve; Cave: unterschiedliche Skalierung der Ordinate bei HRS und nicht-HRS!



**Abbildung 15: Boxplot für BMI der Studienteilnehmer**

Medianer BMI bei nicht-HRS = 25,3; medianer BMI bei HRS 25,9

### 3.1.4 Genese

Die Genese der Leberzirrhose, so wie sie im Arztbrief als Hauptursache verschlüsselt wurde, zeigt eine deutliche Dominanz der ethyltoxischen Leberzirrhose (74,4%), gefolgt von den chronischen viralen Hepatitiden (17,6%). Alle sonstigen Ursachen treten vergleichsweise selten auf. Diese Verteilung spiegelt sich auch in den Untergruppen HRS und nicht-HRS wieder. Eine genaue Aufstellung der Grunderkrankungen, die zur Leberzirrhose führten, zeigt Tabelle 12.

**Tabelle 12: Hauptgenese der Leberzirrhose**

		HRS (aktuell)		Gesamt
		nein	ja	
(Haupt)Genese	Hepatitis B	8	0	8
	Hepatitis C	11	3	14
	kryptogene Leberzirrhose	4	0	4
	ethyltox. Leberzirrhose	78	15	93
	M. Wilson	1	0	1
	Autoimmunhepatitis	2	0	2
	PBC**	1	0	1
	PSC***	2	0	2
Gesamt	107*	18	125*	

\* Genese der Zirrhose eines Patienten ohne HRS unbekannt bzw. nicht untersucht

\*\* primär biliäre Leberzirrhose

\*\*\* primär sklerosierende Cholangitis

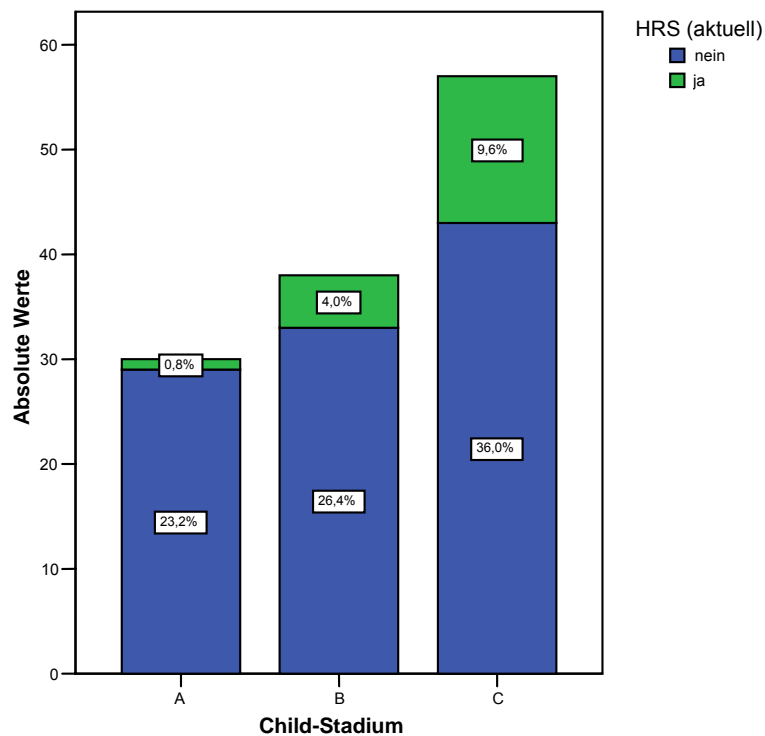
### 3.1.5 Schweregrad

Für die Erfassung des Schweregrads der Leberzirrhose dienen die Child-Klassifikation und der, vor allem in der Transplantationslistung gebräuchliche MELD-Score. Bei knapp der Hälfte (45,6%) der Patientinnen und Patienten liegt ein bereits fortgeschrittenes Child-C Stadium vor. Die übrige Studienpopulation verteilt sich annähernd gleich auf Stadium A (24,0%) und Stadium B (30,4%). Bei der Patientengruppe mit HRS zeigt sich eine Verteilung mit einer deutlichen Häufung des Child-C Stadiums (66,6%) gegenüber dem Stadium A (5,6%) und dem Stadium B (27,8%) (siehe Tabelle 13). Der Unterschied ist statistisch signifikant ( $U=670,0$ ;  $Z=-2,217$ ;  $p=0,027$ ).

**Tabelle 13: Child-Stadium der Studienteilnehmer**

			HRS (aktuell)		Gesamt
			nein	ja	
Child-Stadium	A	Anzahl	29	1	30
	B	Anzahl	33	5	38
	C	Anzahl	45	12	57
Gesamt		Anzahl	107	18	125*

\* Bei einem Patienten ohne HRS konnte das Child-Stadium nicht bestimmt werden



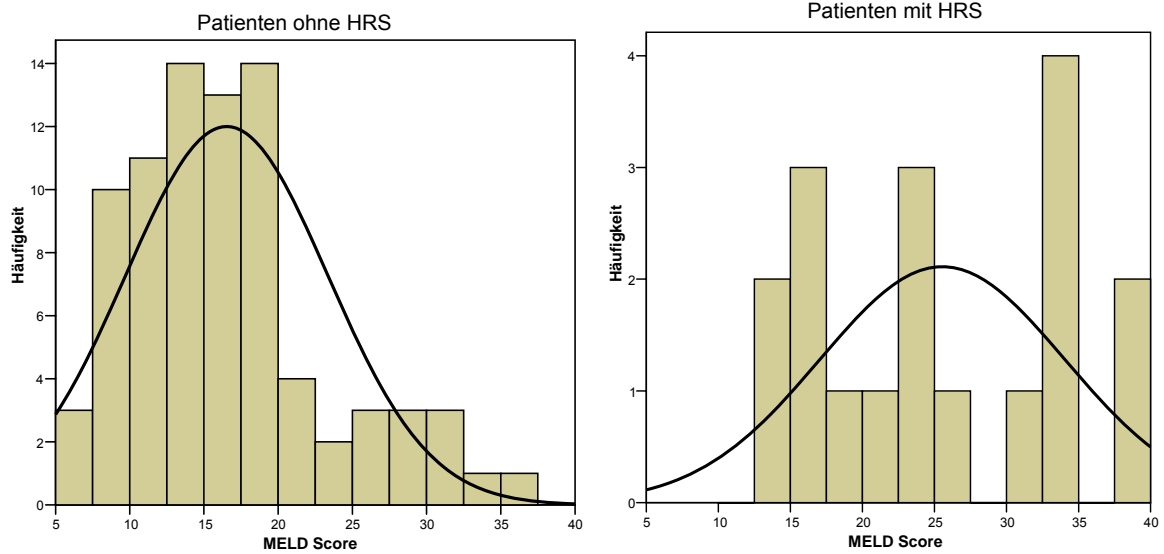
**Abbildung 16: Child Stadium der Studienteilnehmer**



Die Einteilung des Schweregrads der Leberzirrhose nach dem MELD-Score zeigt ein ähnliches Bild wie die Einteilung nach Child. So ergibt sich für das Gesamtkollektiv ein mittlerer Wert des MELD-Scores von 18,15 ( $\pm 0,79$ ;  $s=7,91$ ; Median =16,39; Minimum: 6,4; Maximum: 39,3) bei einer annähernden Normalverteilung ( $Z=1,206$ ;  $p=0,109$ ). Betrachtet man nun wieder die Gruppe HRS und nicht-HRS separat, so zeigt sich ein signifikant höherer Mittelwert des MELD-Scores für die Gruppe HRS ( $26,79 \pm 2,04$ ;  $s=8,17$ ; Mittlerer Rang: 79,13) gegenüber der Gruppe nicht-HRS ( $16,51 \pm 0,74$ ;  $s=6,74$ ; Mittlerer Rang: 45,05) ( $U=214,000$ ;  $Z=-4,306$ ;  $p<0,001$ ) (siehe Tabelle 14, Abbildung 17 und Abbildung 18).

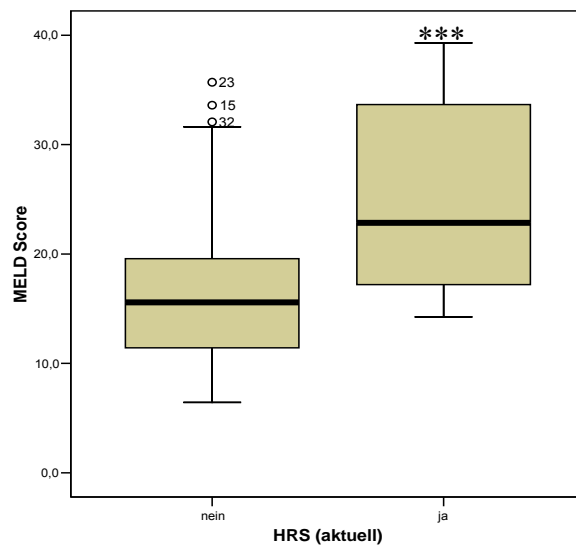
**Tabelle 14: MELD-Score der Studienteilnehmer**

	HRS (aktuell)		Statistik	SEM	
MELD Score	nein	Mittelwert	16,51	0,74	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		15,05
			Obergrenze		17,97
		5% getrimmtes Mittel	16,11		
		Median	15,58		
		Varianz	45,40		
		Standardabweichung	6,74		
		Minimum	6,4		
		Maximum	35,7		
	ja	Mittelwert	26,79	2,04	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		22,44
			Obergrenze		31,15
		5% getrimmtes Mittel	26,76		
		Median	25,21		
		Varianz	66,80		
Standardabweichung	8,17				
	Minimum	14,9			
	Maximum	39,3			



**Abbildung 17: Histogramm für MELD-Score der Studienteilnehmer**

Aufgetragen ist die absolute Anzahl der Studienteilnehmer einer MELD-Score Gruppe (in Intervallen von 2,5 Punkten). Der Mittelwert der Gruppe nicht-HRS ist 16,51 ( $\pm 0,74$ ;  $s=6,74$ ), der der Gruppe HRS ist 26,79 ( $\pm 2,04$ ;  $s=8,17$ ). Die durchgezogene Kurve repräsentiert die Normalverteilungskurve; Bei insgesamt 26 Fällen konnte kein MELD-Score bestimmt werden; Cave: unterschiedliche Skalierung der Ordinate bei HRS und nicht-HRS!



**Abbildung 18: Boxplot für MELD-Score der Studienteilnehmer**

medianer MELD-Score bei nicht-HRS = 15,58; medianer MELD-Score bei HRS 25,21;

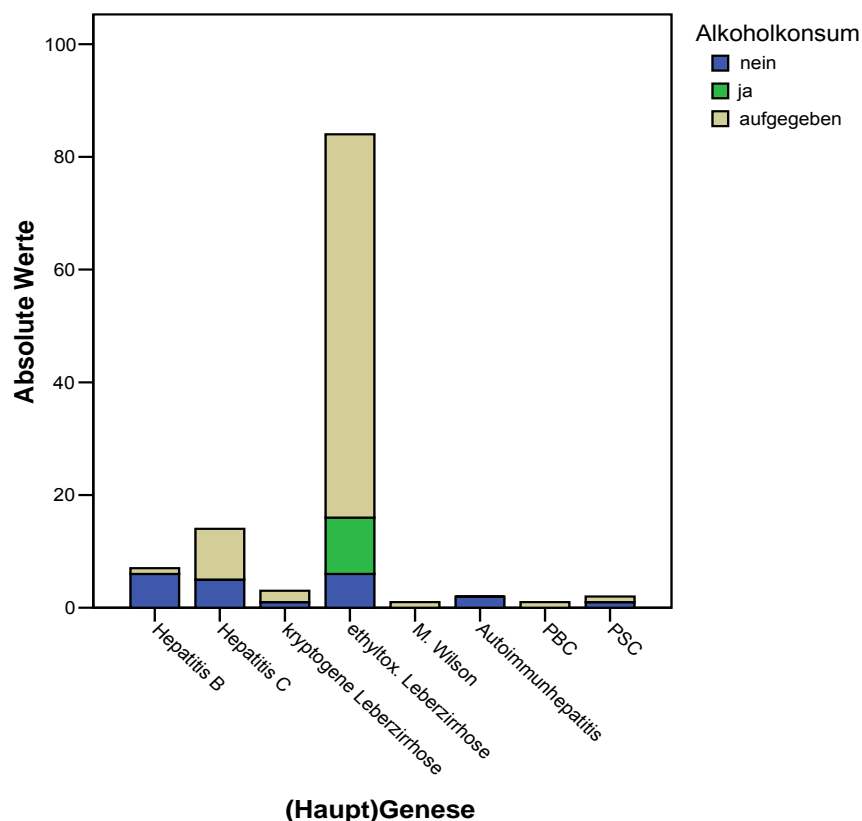
\*\*\*  $p < 0,001$

### 3.1.6 Alkoholkonsum

Von besonderem Interesse bei der Leberzirrhose ist der Alkoholkonsum, auch wenn eine andere Ursache der Zirrhose vorliegt. Die Daten bezüglich des Alkoholkonsums, die in dieser Studie Verwendung finden, beruhen ausschließlich auf den direkten Angaben der Patientinnen

und Patienten. Insgesamt wurde der Konsum in die drei Stufen, a) kein Konsum, b) aufgebener Konsum und c) fortgeführter Konsum unterteilt. Von Alkoholkonsum wird ausgegangen, wenn eine tägliche Aufnahme einer gewissen Mindestmenge (hier 0,5l Bier oder äquivalente Alkoholmenge) erfolgt. Ein gelegentlicher Alkoholgenuss zählt als kein Konsum. Als aufgegeben gilt der Konsum, sobald Abstinenz eingehalten wird, wobei die Zeit der Abstinenz unberücksichtigt bleibt. Der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten (73%) gibt an den Alkoholkonsum mit Beginn, Fortschreiten oder auch erst Dekompensation der Leberzirrhose eingestellt zu haben. Nur ein geringer Teil (9%) führt den Konsum trotz Leberzirrhose fort.

Weiterhin zeigt sich eine gute Übereinstimmung des Alkoholkonsums zur Genese ethyltoxische Leberzirrhose. So zeigen alle mit fortgeführtem Alkoholkonsum eben diese Ursache der Zirrhose. Jedoch wird auch fast von ebenso vielen der Alkoholkonsum trotz gesicherter ethyltoxischer Leberzirrhose strikt verneint. Nachfolgendes Diagramm (Abbildung 19) soll trotzdem eine kurze Übersicht über das Verhältnis Genese zu Alkoholkonsum geben.



**Abbildung 19: Verhältnis von Alkoholkonsum zur Genese der Leberzirrhose bei der Studienpopulation**

Bei 9 Probanden war keine Angabe zum Alkoholkonsum möglich

Betrachtet man nun wieder die Gruppe HRS, so zeigt sich, dass fast alle (95%) mit der Diagnose HRS aktuell Alkohol konsumieren (15%) oder konsumiert haben (80%).

### 3.1.7 Sonstige Patientencharakteristika

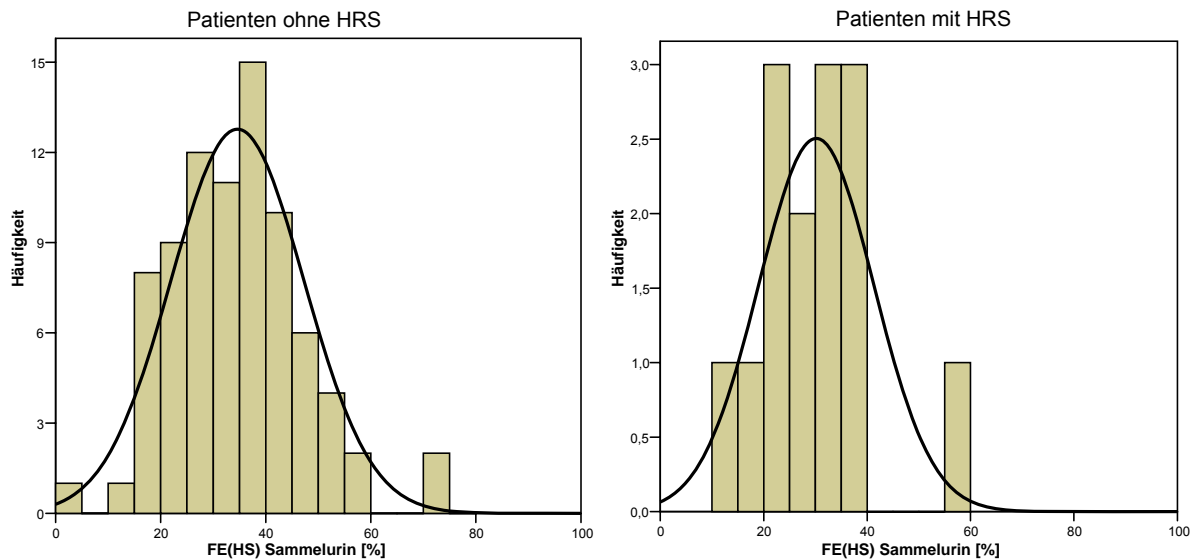
**Tabelle 15: Sonstige Baseline Charakteristika I der Studienteilnehmer**

	Mittlerer Rang		p
	Nicht HRS	HRS	
Nikotinabusus	53,22	59,62	0,459
Ösophagusvarizen	63,00	66,50	0,786
Aszites ***	60,08	84,00	0,002

**Tabelle 16: Sonstige Baseline Charakteristika II der Studienteilnehmer**

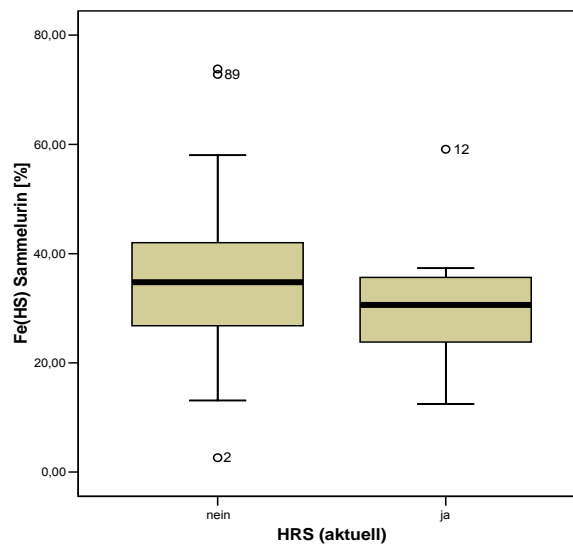
	Mittelwert				p
	Nicht HRS	SEM	HRS	SEM	
Körpertemperatur [°C]	36,97	0,22	39,93	0,06	0,803
Serum-Natrium [mmol/l]	135,5	1,32	133,3	0,56	0,128
Serum-Kalium [mmol/l]	4,31	0,18	4,29	0,08	0,921
GOT [U/l]	109,2	58,46	125,4	19,3	0,784
GPT [U/l]	66,94	24,0	72,25	9,63	0,846
Gamma-GT [U/l]	277,5	15,9	101,0	59,0	0,211
CHE [U/l]	3023	250,8	1771	286,6	0,107
Billirubin ges. [mg/dl]	5,96	2,22	7,82	0,90	0,437
Serum-Albumin [g/l] ***	30,8	1,73	26,4	0,73	0,038
CRP [mg/l]	24,2	6,74	28,2	3,25	0,651
Quick [%]	65,6	4,98	63,3	1,93	0,666
INR	1,45	0,08	1,48	0,04	0,703
Hämoglobin [g/dl]	11,3	0,49	10,2	0,23	0,075
Leukozyten [1/nl]	8,39	1,02	10,36	0,48	0,104
Hämatokrit [%] ***	33,14	0,64	29,77	1,40	0,039





**Abbildung 20: Histogramm für Fe(HS) aus Sammelurin der Studienteilnehmer**

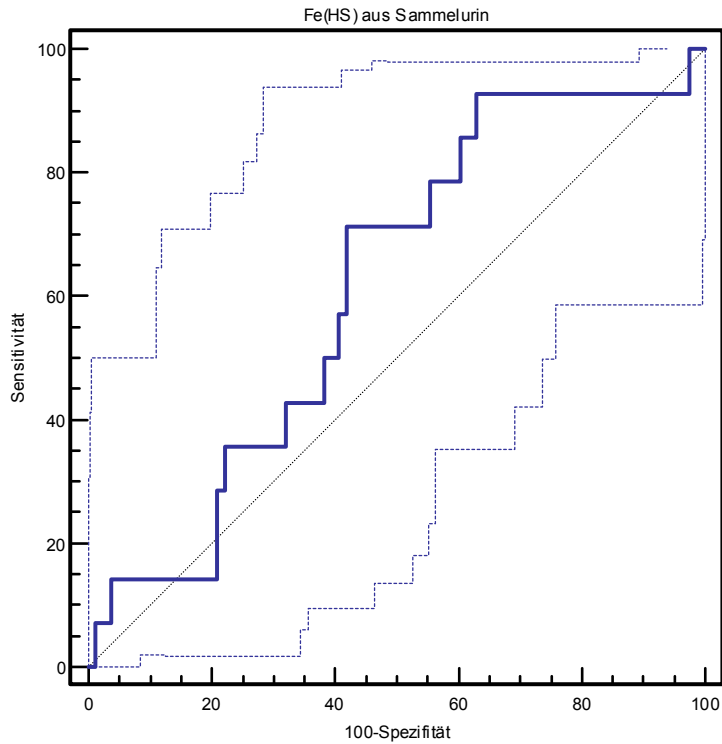
Aufgetragen ist die Fe(HS) aus Sammelurin in Intervallen von 5%. Der Mittelwert der Gruppe nicht-HRS ist 34,39% ( $\pm 1,38$ ;  $s=12,58$ ), der der Gruppe HRS ist 30,96% ( $\pm 3,43$ ;  $s=11,88$ ). Die durchgezogene Kurve zeigt die Normalverteilungskurve; Cave: unterschiedliche Skalierung der Ordinate bei HRS und nicht-HRS!



**Abbildung 21: Boxplot für Fe(HS) aus Sammelurin der Studienteilnehmer**

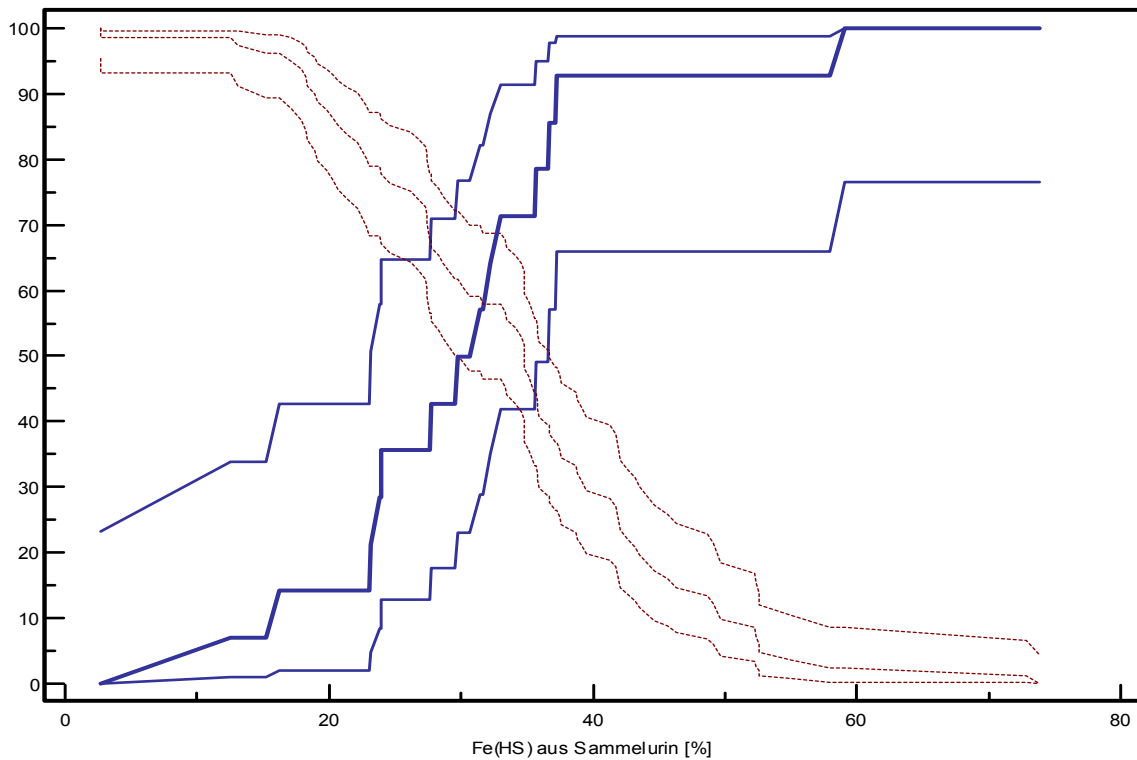
Mediane Fe(HS) aus Sammelurin bei nicht-HRS = 34,76%; mediane Fe(HS) aus Sammelurin bei HRS 31,79%

In der ROC-Kurve ergibt für die Fe(HS) aus Sammelurin eine AUC von  $0,585 \pm 0,084$  mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,480 bis 0,686. Der Unterschied zur Halbfäche ist nicht signifikant ( $p=0,311$ ) (siehe Abbildung 22). Die optimale Sensitivität (92,9%; 66,1-98,8) und Spezifität (36,1%; 25,9-47,4) ergibt sich für einen Cut-Off Wert für die Fe(HS) aus Sammelurin von  $\leq 37,3\%$ . Bei diesem Wert und einer Erkrankungs-Prävalenz von 15% liegt der positive Vorhersagewert bei 20,2%, der negative bei 96,1% (siehe Abbildung 23).



**Abbildung 22: ROC-Kurve für Fe(HS) aus Sammelurin**

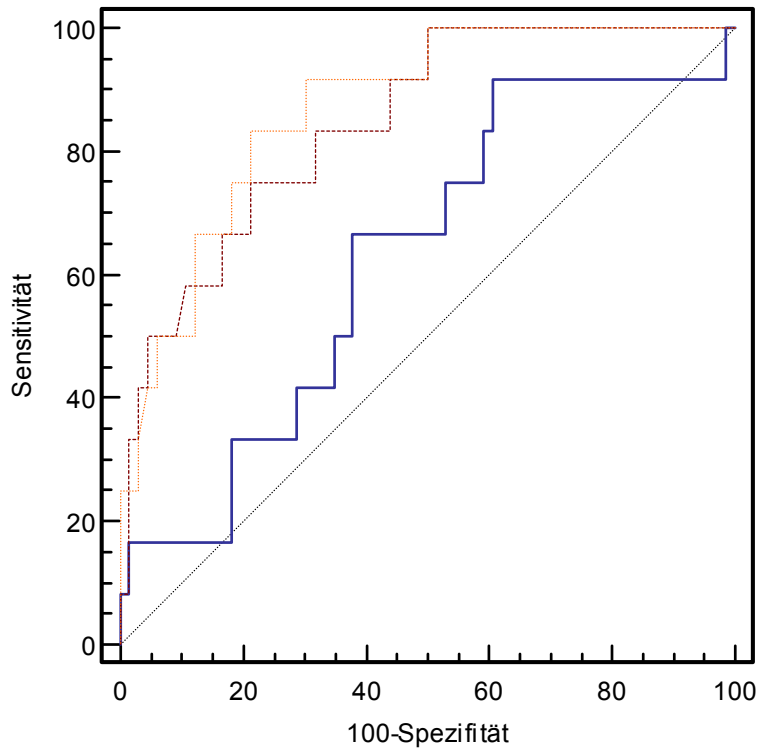
AUC=0,585 ( $\pm 0,084$ ; 0,480-0,686;  $p=0,311$ ); die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfäche, die gestrichelten Kurven das 95% Konfidenzintervall



**Abbildung 23: Sensitivität - Spezifität für Fe(HS) aus Sammelurin**

Die optimale Sensitivität und Spezifität ergibt sich bei einem Cut-Off von Fe(HS) aus Sammelurin von  $\leq 37,3\%$ ; die durchgezogene Kurve entspricht der Sensitivität mit 95% Konfidenzintervall, die gestrichelte der Spezifität

Der Vergleich der ROC-Kurven für Fe(HS) aus Sammelurin, Serum-Kreatinin (AUC=0,915±0,062; 0,830-0,966) und Kreatinin-Clearance (AUC=0,898±0,039; 0,808-0,955) zeigt eine Differenzfläche der Fe(HS) zum Kreatinin von 0,327 (±0,107; 0,118-0,537) und zur Clearance von 0,310 (±0,092; 0,129-0,490). Beide Unterschiede sind statistisch signifikant (p=0,002; p=0,001) (siehe Abbildung 24).

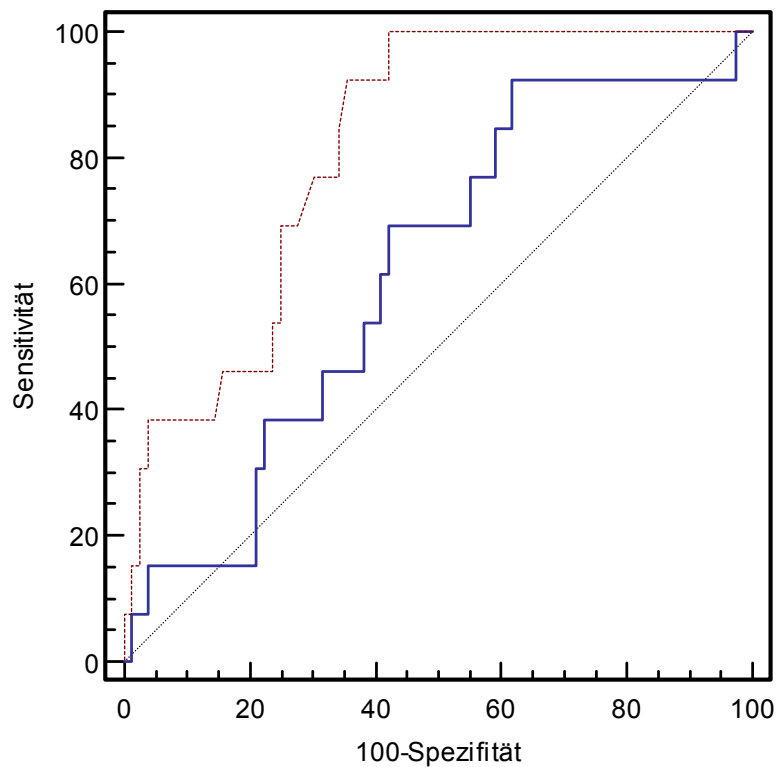


**Abbildung 24: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Sammelurin, Serum-Kreatinin und Clearance**

Die Differenzfläche zum Serum-Kreatinin entspricht 0,327 (±0,107; 0,118-0,537; p=0,002), zur Kreatinin-Clearance 0,310 (±0,092; 0,129-0,490; p=0,001); die durchgezogene Linie entspricht der Fe(HS) aus Sammelurin, die gestrichelte der Kreatinin-Clearance und die gepunktete dem Serum-Kreatinin; die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfäche



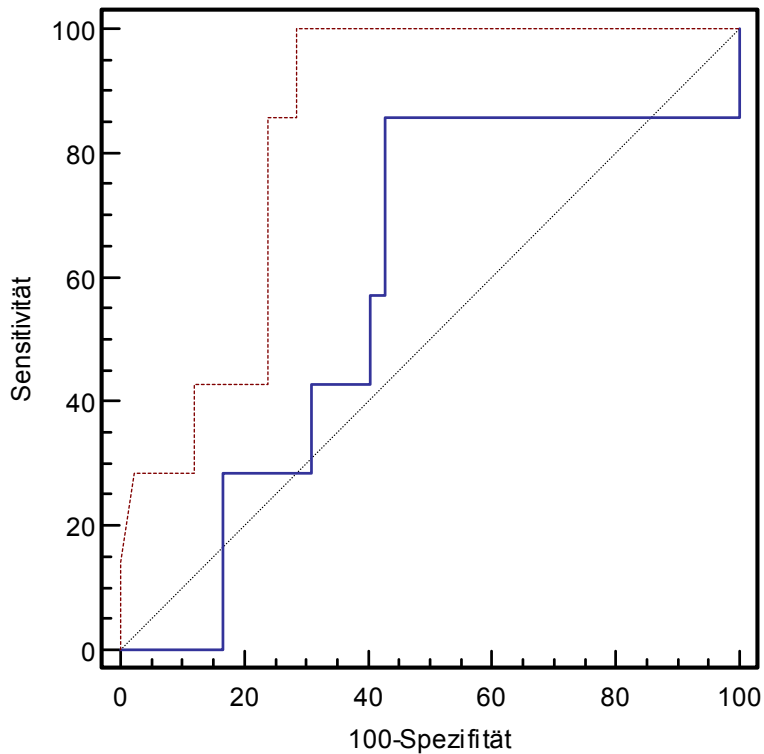
Der Vergleich zum Cystatin C ( $AUC=0,843\pm 0,076$ ;  $0,750-0,911$ ) ergibt eine Differenzfläche von  $0,254 (\pm 0,105$ ;  $0,048-0,460$ ) bei einer Signifikanz von  $p=0,016$  (siehe Abbildung 25).



**Abbildung 25: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Sammelurin und Cystatin C**

Die Differenzfläche entspricht  $0,254 (\pm 0,105$ ;  $0,048-0,460$ ;  $p=0,016$ ); die durchgezogene Linie entspricht der Fe(HS) aus Sammelurin, die gestrichelte dem Cystatin C; die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfähigkeit

Im Vergleich zur GFR nach MDRD (AUC=  $0,847 \pm 0,067$ ;  $0,715-0,933$ ) zeigt sich eine Differenzfläche von  $0,285 (\pm 0,125; 0,040-0,530)$ . Diese Differenz ist signifikant bei  $p=0,023$  (siehe Abbildung 26).



**Abbildung 26: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Sammelurin und der GFR nach MDRD**

Die Differenzfläche entspricht  $0,285 (\pm 0,125; 0,040-0,530; p=0,023)$ ; die durchgezogene Linie entspricht der Fe(HS) aus Sammelurin, die gestrichelte der GFR nach MDRD; die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfläche

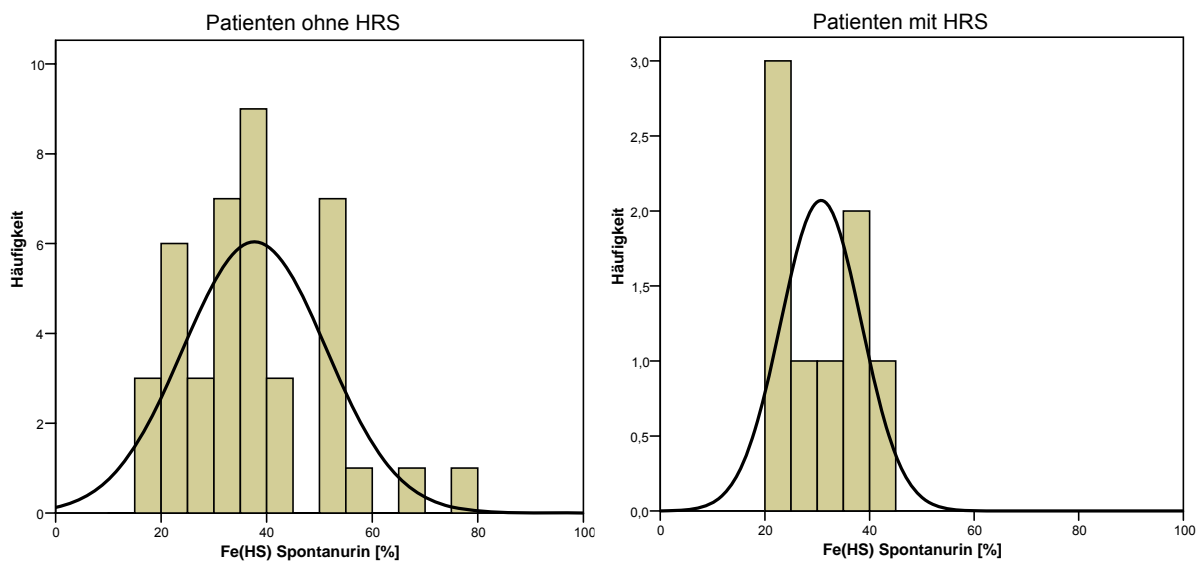
### 3.2.2 Fe(HS) aus Spontanurin

In insgesamt 49 von 126 Fällen konnte eine Fe(HS) aus Spontanurin erhoben werden. Dabei ergibt sich eine mittlere Fe(HS) aus Spontanurin von  $36,58\% (\pm 1,85; s=12,97\%; \text{Median} = 35,30\%; \text{Minimum} = 18,60\%; \text{Maximum} = 77,30\%)$  bei normal verteilten Werten ( $Z=0,814; p=0,486$ ).

Die Gruppe nicht-HRS hat einen Mittelwert von  $37,37\% (\pm 2,89; s=13,56)$ , die Gruppe HRS von  $31,82\% (\pm 2,89; s=7,65)$ . Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $T=-1,050; df=47; p=0,299$ ) (siehe Tabelle 18, Abbildung 27 und Abbildung 28)

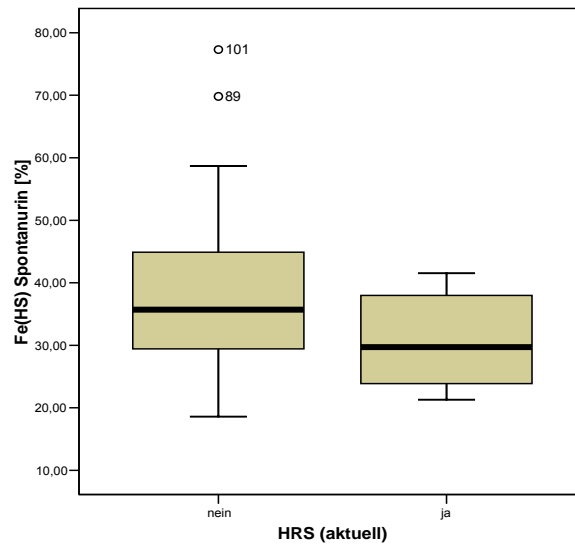
**Tabelle 18: Fe(HS) aus Spontanurin der Studienteilnehmer**

	HRS (aktuell)		Statistik	SEM	
FE(HS) Spontanurin [%]	nein	Mittelwert	37,37	2,09	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		33,15
			Obergrenze		41,60
		5% getrimmtes Mittel	36,44		
		Median	35,50		
		Varianz	183,97		
		Standardabweichung	13,56		
		Minimum	18,60		
		Maximum	77,30		
			ja		Mittelwert
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze			24,73	
	Obergrenze			38,89	
5% getrimmtes Mittel	31,86				
Median	21,32				
Varianz	58,55				
Standardabweichung	7,65				
Minimum	21,30				
Maximum	41,50				



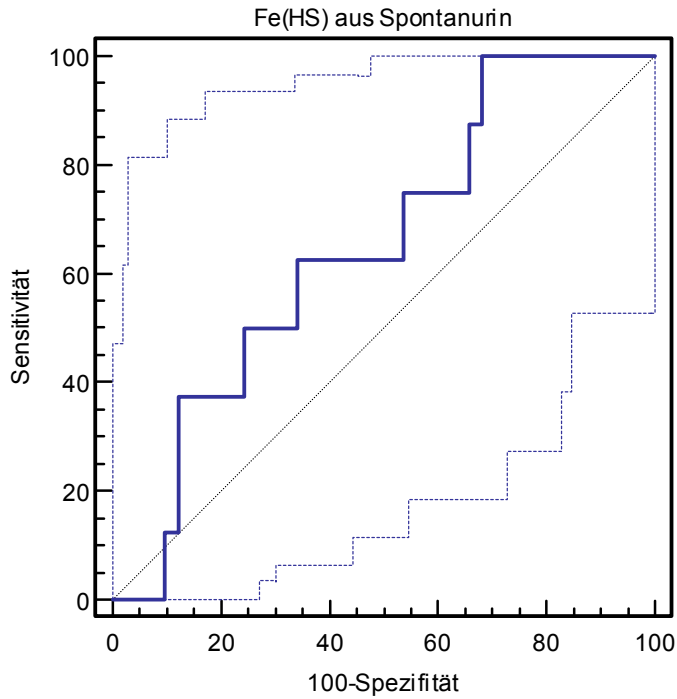
**Abbildung 27: Histogramm für Fe(HS) aus Spontanurin der Studienteilnehmer**

Aufgetragen ist die Fe(HS) aus Spontanurin in Intervallen von 5%. Der Mittelwert der Gruppe nicht-HRS ist 37,37% ( $\pm 2,89$ ;  $s=13,56$ ), der der Gruppe HRS ist 31,82% ( $\pm 2,89$ ;  $s=7,65$ ). Die durchgezogene Kurve repräsentiert die Normalverteilungskurve; Cave: unterschiedliche Skalierung der Ordinate bei HRS und nicht-HRS!



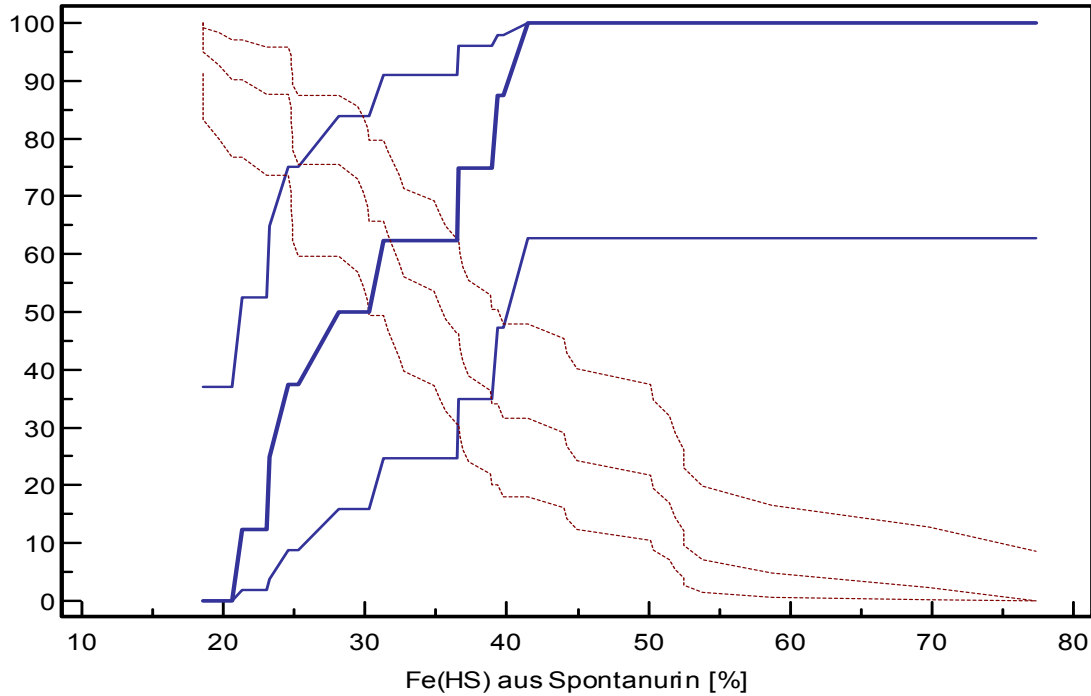
**Abbildung 28: Boxplot für Fe(HS) aus Spontanurin der Studienteilnehmer**  
 mediane Fe(HS) aus Spontanurin bei nicht-HRS = 35,50%; mediane Fe(HS) aus  
 Spontanurin bei HRS =31,32%

In der ROC-Kurve ergibt sich für die Fe(HS) aus Spontanurin eine AUC von  $0,605 \pm 0,110$  mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,456 bis 0,742. Der Unterschied zur Halbfläche ist nicht signifikant ( $p=0,337$ ) (siehe Abbildung 29). Die optimale Sensitivität (100%; 58,9-100) und Spezifität (31,0%; 17,16-47,1) ergibt sich für einen Cut-Off Wert für die Fe(HS) aus Spontanurin von  $\leq 41,5\%$ . Bei diesem Wert und einer Erkrankungs-Prävalenz von 15% liegt der positive Vorhersagewert bei 20,4%, der negative bei 100% (siehe Abbildung 30).



**Abbildung 29: ROC-Kurve für Fe(HS) aus Spontanurin**

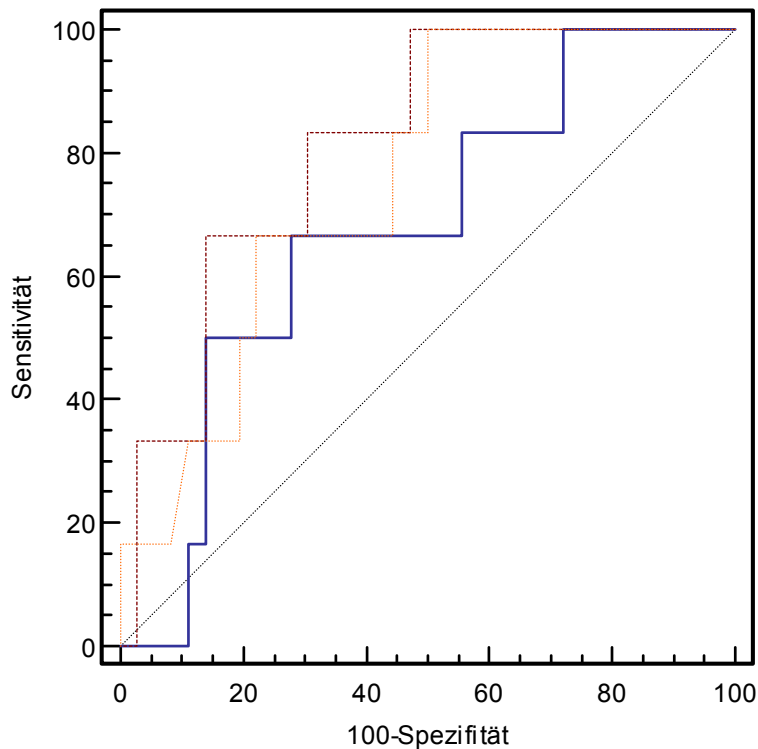
AUC=0,605 ( $\pm 0,110$ ; 0,456-0,742;  $p=0,337$ ); die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfäche, die gestrichelten Kurven das 95% Konfidenzintervall



**Abbildung 30: Sensitivität - Spezifität für Fe(HS) aus Spontanurin**

Die optimale Sensitivität und Spezifität ergibt sich bei einem Cut-Off von Fe(HS) aus Spontanurin von  $\leq 41,5\%$ ; die durchgezogene Kurve entspricht der Sensitivität mit 95% Konfidenzintervall, die gestrichelte der Spezifität

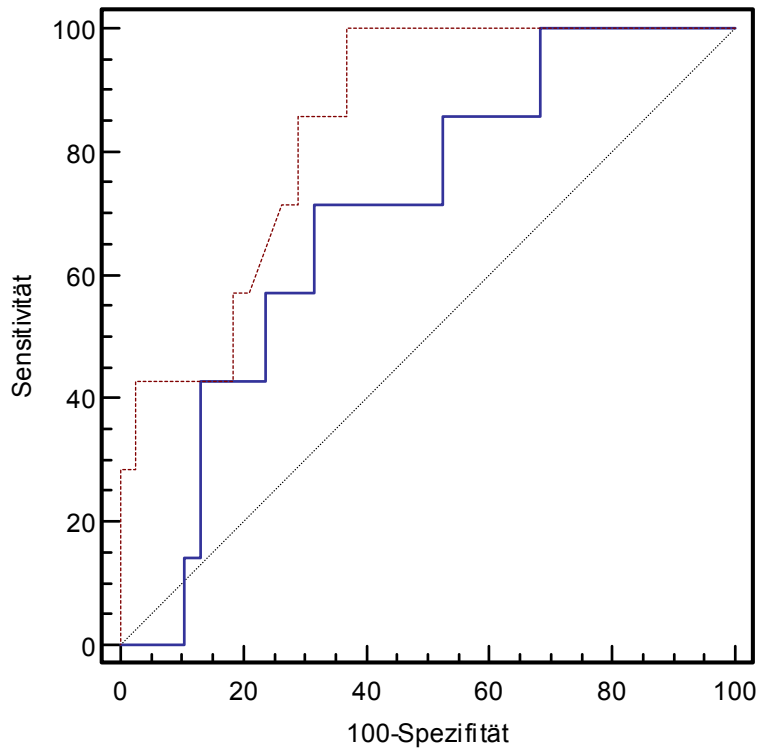
Der Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Spontanurin mit der von Serum-Kreatinin (AUC=0,876±0,104; 0,737-0,957) ergibt eine Differenzfläche von 0,249 (±0,135; -0,016-0,514; p=0,066). Zur Kreatinin-Clearance (AUC=0,814±0,083; 0,663-0,917) beträgt die Differenz 0,062 (±0,109; -0,151-0,275; p=0,567) (siehe Abbildung 31).



**Abbildung 31: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Spontanurin, Serum-Kreatinin und Clearance**

Die Differenzfläche zum Serum-Kreatinin entspricht 0,249 (±0,135; -0,016-0,514; p=0,066), zur Kreatinin-Clearance 0,062 (±0,109; -0,151-0,275; p=0,567), die durchgezogene Linie entspricht der Fe(HS) aus Spontanurin, die gestrichelte der Kreatinin-Clearance und die gepunktete dem Serum-Kreatinin; die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfläche

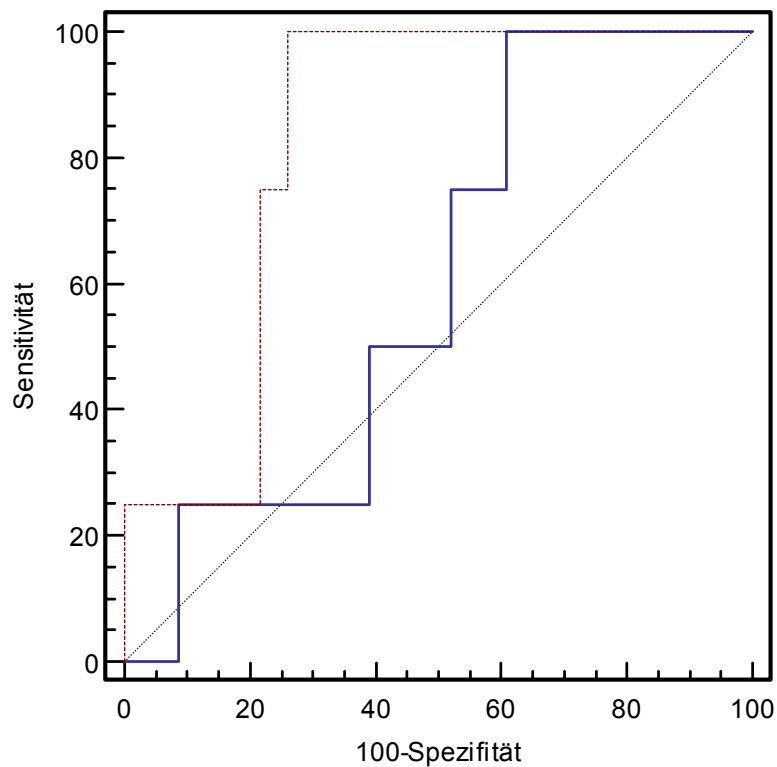
Der Vergleich zum Cystatin C ( $AUC = 0,880 \pm 0,093$ ;  $0,749-0,957$ ) ergibt eine Differenz von  $0,226 (\pm 0,135$ ;  $-0,093-0,492$ ;  $p=0,094$ ) (siehe Abbildung 32).



**Abbildung 32: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Spontanurin und Cystatin C**

Die Differenzfläche entspricht  $0,226 (\pm 0,135$ ;  $-0,093-0,492$ ;  $p=0,094$ ); die durchgezogene Linie entspricht der Fe(HS) aus Spontanurin, die gestrichelte dem Cystatin C; die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfläche

Die Differenzfläche zur GFR nach MDRD (AUC=  $0,826 \pm 0,094$ ;  $0,632-0,943$ ) ist  $0,228$  ( $\pm 0,147$ ;  $-0,061-0,517$ ;  $p=0,122$ ) (siehe Abbildung 33).



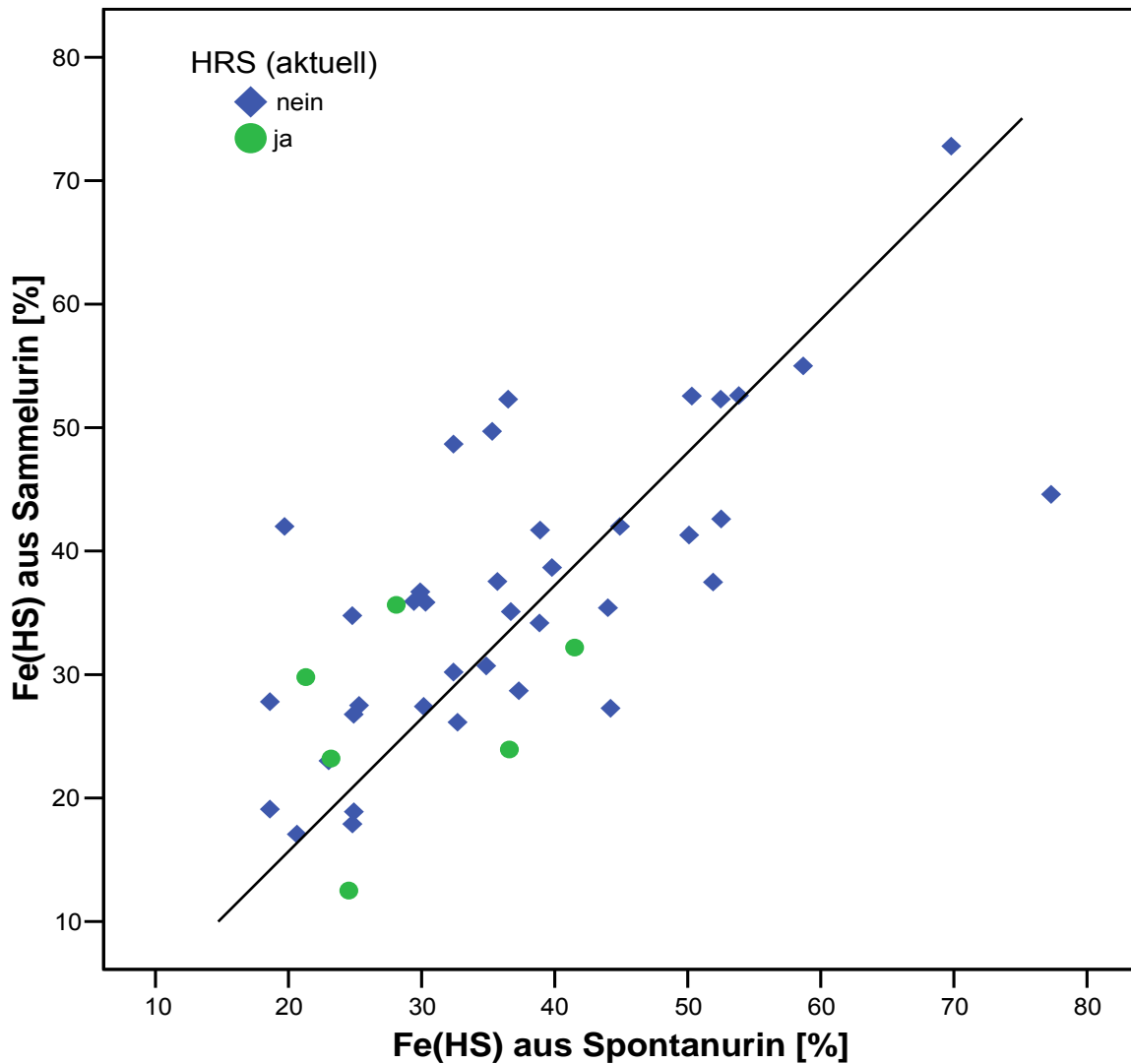
**Abbildung 33: Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Spontanurinn und der GFR nach MDRD**

Die Differenzfläche entspricht  $0,228$  ( $\pm 0,147$ ;  $-0,061-0,517$ ;  $p=0,122$ ); die durchgezogene Linie entspricht der Fe(HS) aus Spontanurin, die gestrichelte der GFR nach MDRD; die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfläche



### 3.2.3 Vergleich der Fe(HS) aus Sammelurin und Spontanurin

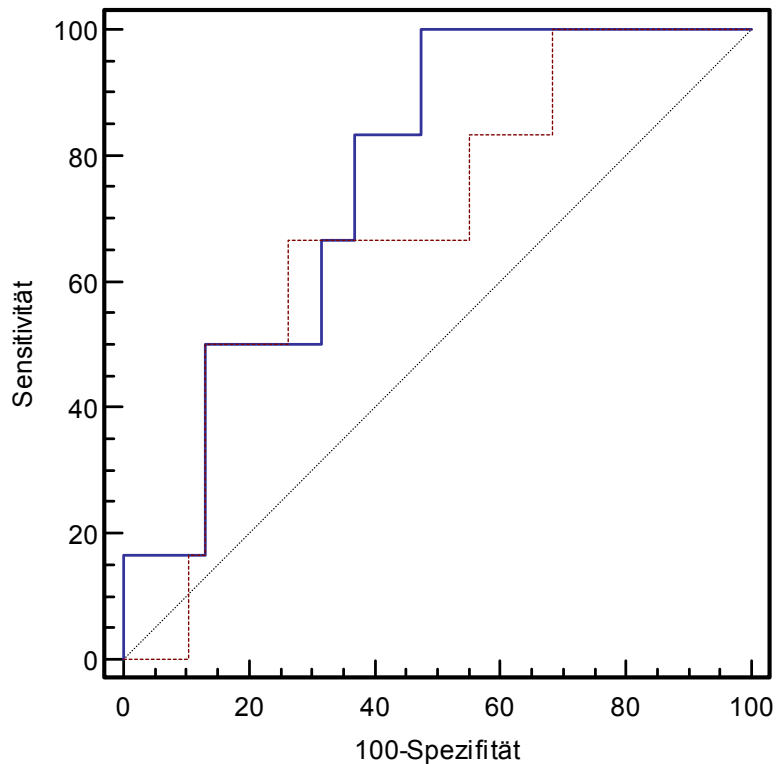
Insgesamt existiert in 44 Fällen sowohl eine Fe(HS) aus Sammelurin, als auch eine aus Spontanurin. Der sich daraus ergebende Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,711. Die Korrelation ist auf dem Niveau  $p < 0,01$  (2-seitig) signifikant (siehe Abbildung 34).



**Abbildung 34: Korrelation zwischen Fe(HS) aus Sammel- und Spontanurin**

Eingezeichnet sind korrespondierende Paare aus Fe(HS) aus Sammelurin und Fe(HS) aus Spontanurin. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,711 ( $p < 0,01$ )

Der Vergleich der ROC-Kurven von Fe(HS) aus Sammelurin ( $AUC = 0,608 \pm 0,128$ ; 0,444-0,757) und Fe(HS) aus Spontanurin ( $AUC = 0,628 \pm 0,125$ ; 0,463-0,773) ergibt eine Differenzfläche von 0,019 ( $\pm 0,163$ ; -0,301-0,340). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,905$ ) (siehe Abbildung 35).



**Abbildung 35: Vergleich der ROC-Kurven für Fe(HS) aus Sammel- und Spontanurin**

Die Differenzfläche ist 0,019 ( $\pm 0,163$ ;  $-0,301$ - $0,340$ ;  $p=0,905$ ); die durchgezogene Linie entspricht der Fe(HS) aus Sammelurin, die gestrichelte der aus Spontanurin; die gestrichelte Diagonale begrenzt die Halbfläche

Für die Kombination aus Fe(HS) aus Sammelurin oder Spontanurin  $<40\%$  und Serum-Kreatinin  $>1,5\text{mg/dl}$  oder Kreatinin-Clearance  $<40\text{ml/l}$  als Marker für ein HRS ergibt sich eine Sensitivität von  $92,3\%$ , eine Spezifität von  $55,8\%$ , ein negativer Vorhersagewert von  $96,0\%$  und ein positiver von  $38,7\%$  (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19: Fe(HS) Kombinationstest**

		HRS (aktuell)		Gesamt
		ja	nein	
Test	positiv	12	19	31
	negativ	1	24	25
Gesamt		13	43	56

\* Cut-Off für HRS bei Serum-Kreatinin  $>1,5\text{mg/dl}$  oder Kreatinin-Clearance  $<40\text{ml/min}$  und Fe(HS)  $<40\%$

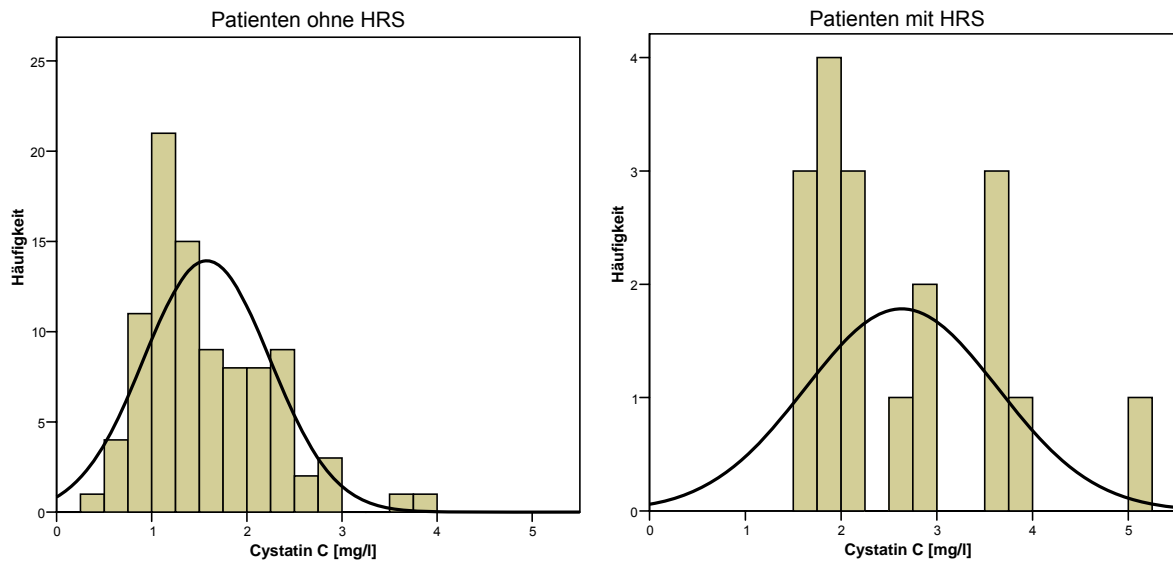
### 3.3 Cystatin C

Aus den gesammelten Serum-Proben konnte nachträglich aus 111 ein Serum Cystatin C bestimmt werden. Es ergibt sich ein mittleres, normalverteiltes ( $Z=1,176$   $p=0,116$ ) Serum Cystatin C von 1,75mg/l ( $\pm 0,078$ ;  $s=0,824$ ; Median =1,59mg/l; Minimum =0,43mg/l; Maximum =5,21mg/l).

Das mittlere Cystatin C für nicht-HRS liegt bei 1,58mg/l ( $\pm 0,067$ ;  $s=0,66$ ), für HRS liegt es bei 2,74mg/l ( $\pm 0,253$ ;  $s=1,01$ ). Die Differenz der beiden Gruppen ist statistisch hoch signifikant ( $p<0,001$ ;  $T=4,430$ ;  $df=17,21$ ) (siehe Tabelle 20, Abbildung 36 und Abbildung 37)

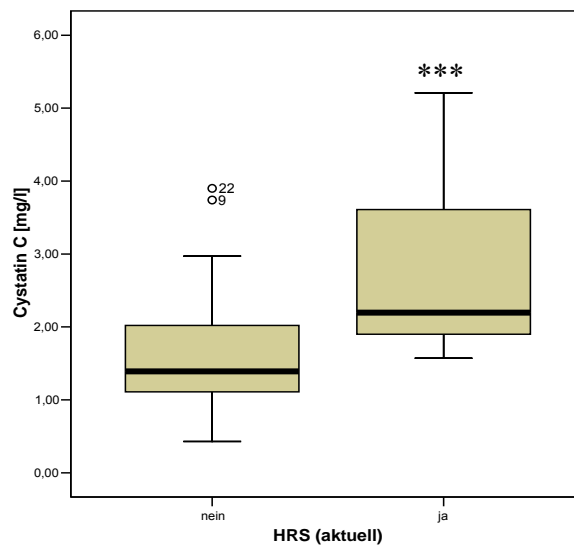
**Tabelle 20: Cystatin C der Studienteilnehmer**

	HRS (aktuell)		Statistik	SEM				
Cystatin C [mg/l]	nein	Mittelwert	1,58	0,067				
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,45			
			Obergrenze		1,72			
		5% getrimmtes Mittel	1,54					
		Median	1,42					
		Varianz	0,44					
		Standardabweichung	0,66					
		Minimum	0,43					
		Maximum	3,90					
		ja	ja		Mittelwert	2,74	0,253	
					95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		2,20
						Obergrenze		3,28
					5% getrimmtes Mittel	2,66		
					Median	2,40		
Varianz	1,03							
Standardabweichung	1,01							
Minimum	1,69							
Maximum	5,21							



**Abbildung 36: Histogramm für Cystatin C der Studienteilnehmer**

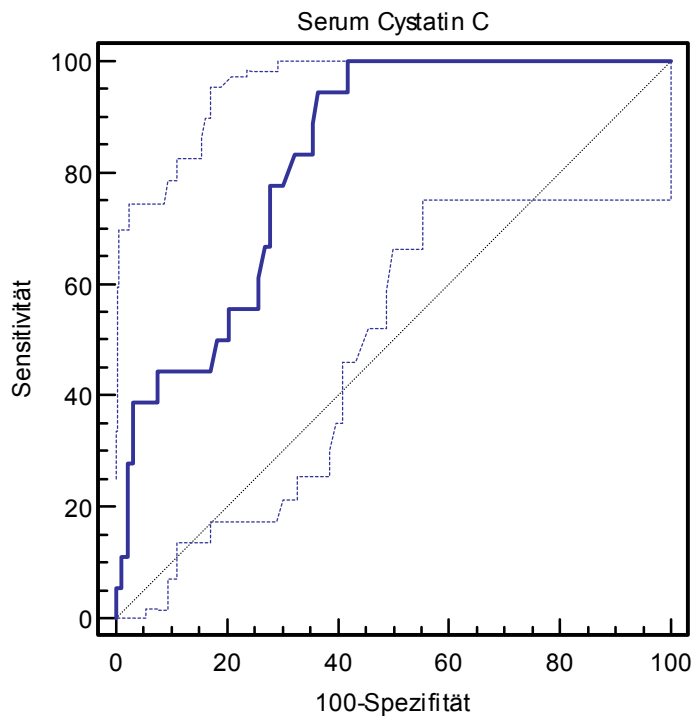
Aufgetragen ist das Serum Cystatin C in Intervallen von 0,25mg/l. Der Mittelwert der Gruppe nicht-HRS ist 1,58mg/l ( $\pm 0,067$ ;  $s=0,66$ ), der der Gruppe HRS ist 2,74mg/l ( $\pm 0,253$ ;  $s=1,01$ ). Die durchgezogene Kurve repräsentiert die Normalverteilungskurve; Cave: unterschiedliche Skalierung der Ordinate bei HRS und nicht-HRS



**Abbildung 37: Boxplot für Cystatin C der Studienteilnehmer**

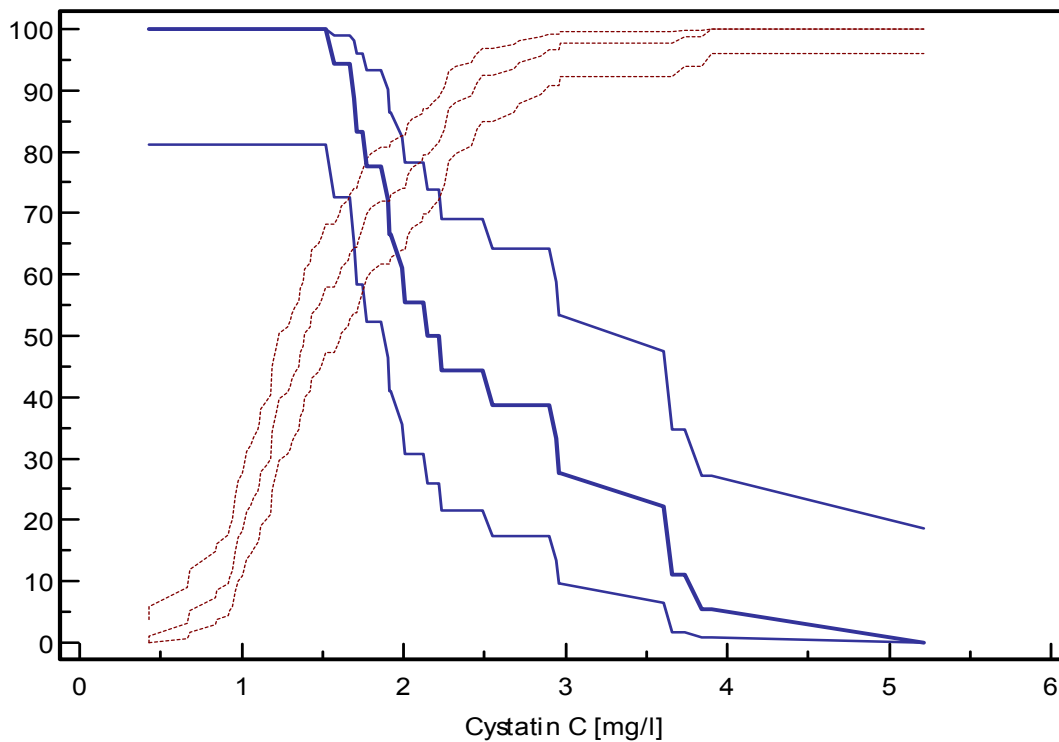
medianes Cystatin C bei nicht-HRS = 1,42mg/l; medianes Cystatin C bei HRS = 2,40mg/l;  
 \*\*\*  $p < 0,001$

Die ROC-Analyse für Cystatin C liefert eine AUC von 0,849 ( $\pm 0,062$ ; 0,769-0,910) mit einem hoch signifikanten Unterschied zur Halbfläche ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 38). Die optimale Sensitivität (100%; 79,2-100) und Spezifität (63,2%; 52,6-72,8) liegt bei einem Cut-Off von  $> 1,67$ mg/l. Der positive Vorhersagewert ist 32,4%, der negative 100% (siehe Abbildung 39).



**Abbildung 38: ROC-Kurve für Serum Cystatin C**

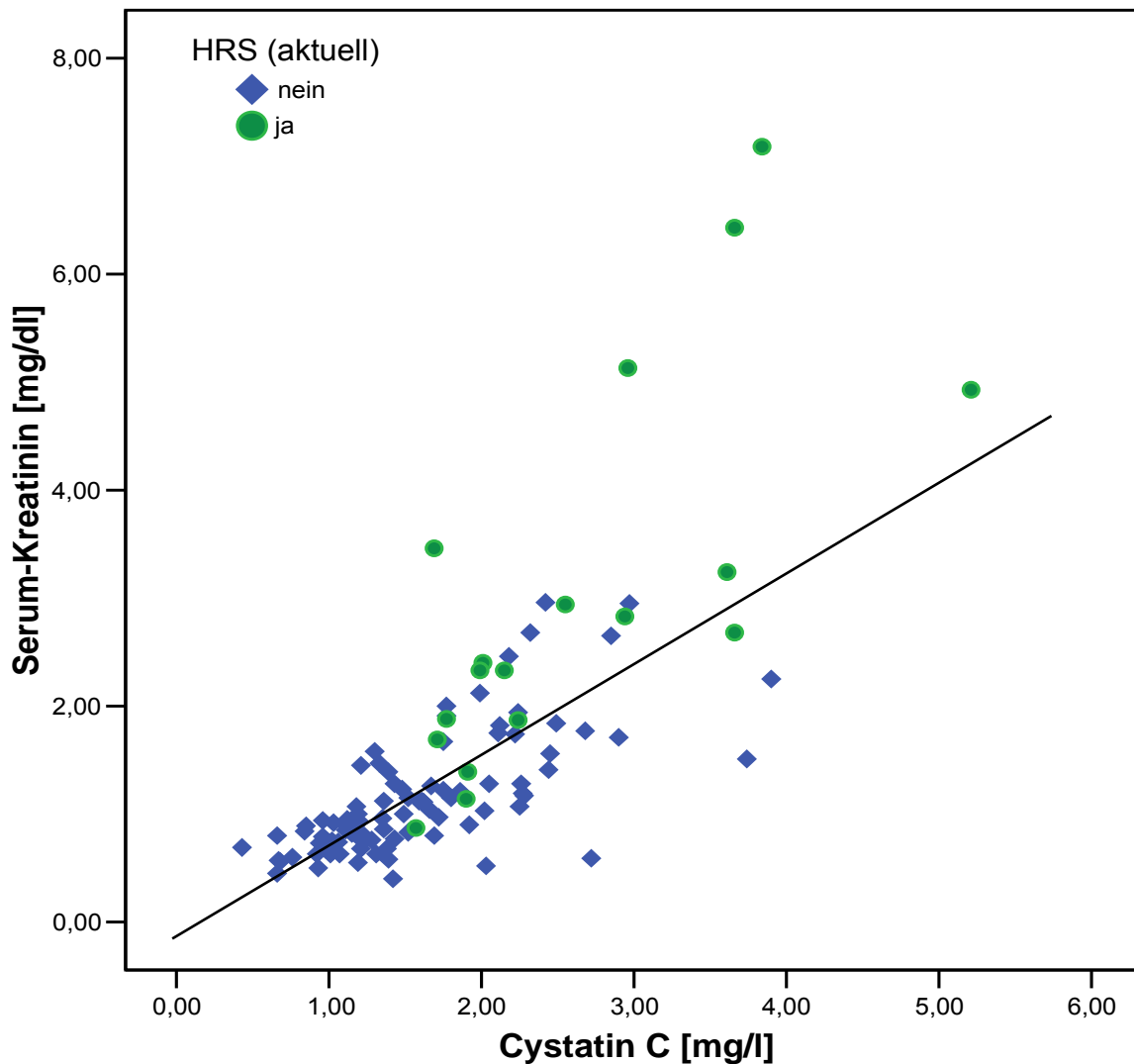
AUC=0,849 ( $\pm 0,062$ ; 0,769-0,910;  $p < 0,001$ ); die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfläche, die gestrichelten Kurven das 95% Konfidenzintervall



**Abbildung 39: Sensitivität - Spezifität für Cystatin C**

Die optimale Sensitivität und Spezifität ergibt sich bei einem Cut-Off von Cystatin C von  $>1,67$ mg/l; die durchgezogene Kurve entspricht der Sensitivität mit 95% Konfidenzintervall, die gestrichelte der Spezifität

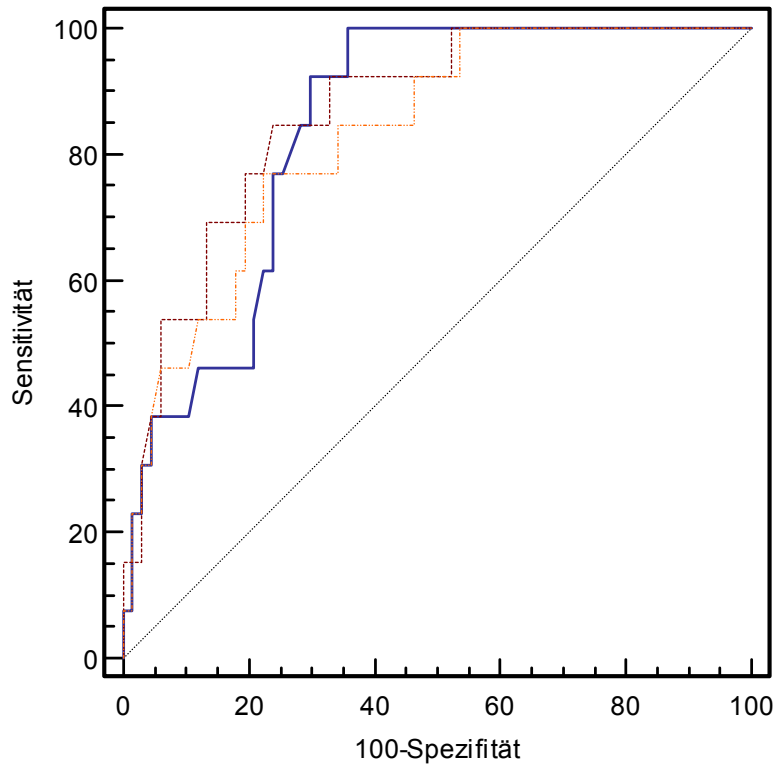
Die Korrelation zwischen Cystatin C und Serum-Kreatinin ist auf dem Niveau  $p=0,01$  signifikant mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,755. (siehe Abbildung 40).



**Abbildung 40: Korrelation zwischen Cystatin C und Serum-Kreatinin**

Eingezeichnet sind korrespondierende Paare aus Cystatin C und Serum-Kreatinin. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,755 ( $p<0,01$ )

Verglichen zur ROC-Kurve von Serum Kreatinin ( $AUC=0,910\pm 0,061$ ; 0,824-0,962) ergibt sich eine Flächendifferenz von 0,042 ( $\pm 0,047$ ; -0,050-0,133), zur Kreatinin-Clearance ( $AUC=0,811\pm 0,042$ ; 0,790-0,943) sind es 0,028 ( $\pm 0,052$ ; -0,073-0,129). Keine dieser Differenzen ist signifikant ( $p=0,374$  bzw.  $p=0,583$ ) (siehe Abbildung 41).



**Abbildung 41: Vergleich der ROC-Kurven von Cystatin C, Serum-Kreatinin und Clearance**

Die Differenzfläche zum Serum-Kreatinin entspricht  $0,042 (\pm 0,047; -0,050-0,133; p=0,374)$ , zur Kreatinin-Clearance  $0,028 (\pm 0,052; -0,073-0,129; p=0,583)$ ; die durchgezogene Linie entspricht den Cystatin C, die gestrichelte der Kreatinin-Clearance und die gepunktete dem Serum-Kreatinin; die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfläche

Für die Kombination aus Serum-Kreatinin (Cut-Off für HRS  $>1,5\text{mg/dl}$ ) oder Kreatinin-Clearance (Cut-Off für HRS  $<40\text{ml/min}$ ) und Cystatin C (Cut-Off für HRS  $>1,67\text{mg/l}$ ; analog zum optimalen Cut-Off bei alleinigem Einsatz des Cystatin C) ergibt sich eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 70,3%, ein positiver Vorhersagewert von 42,1% und ein negativer von 100% (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21: Cystatin C Kombinationstest**

		HRS (aktuell)		Gesamt
		ja	nein	
Test*	positiv	16	22	38
	negativ	0	52	52
Gesamt		16	74	90

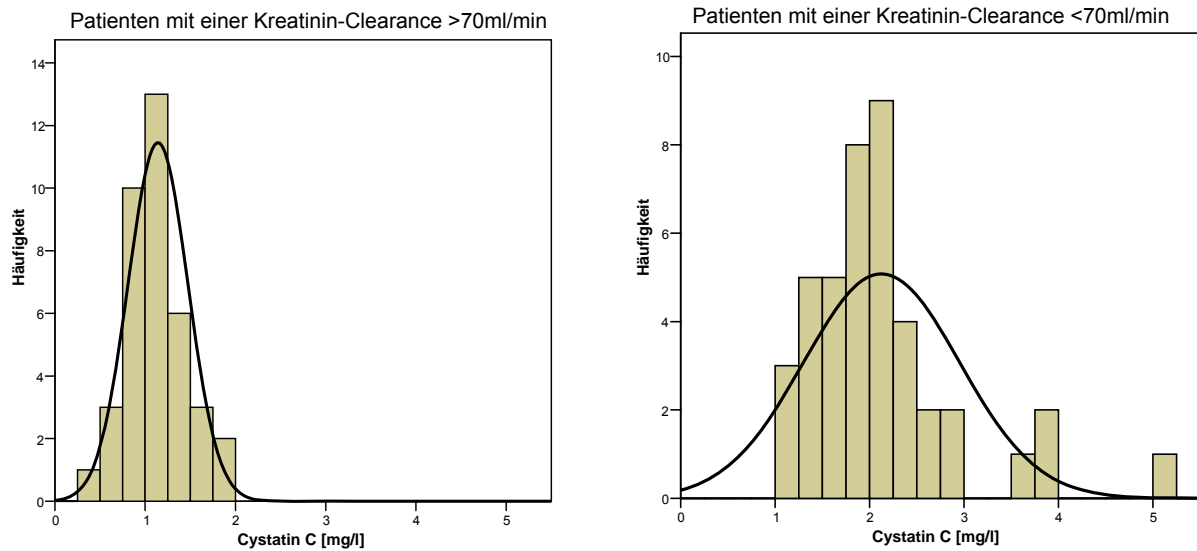
\* Cut-Off für HRS bei Serum-Kreatinin  $>1,5\text{mg/dl}$  oder Kreatinin-Clearance  $<40\text{ml/min}$  und Cystatin C  $>1,67\text{mg/l}$

Eine weitere Einsatzmöglichkeit für das Cystatin C stellt die Detektion einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance dar. Für eine Kreatinin-Clearance  $\geq 70$  ml/min ergibt sich ein mittleres Cystatin C von 1,14 mg/l ( $\pm 0,053$ ;  $s=0,331$ ; Median=1,095), für eine Kreatinin Clearance  $< 70$  liegt der Mittelwert bei 2,13 mg/l ( $\pm 0,127$ ;  $s=0,825$ ; Median=2,000). Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ;  $T=7,128$ ;  $df=54,95$ ) (siehe Tabelle 22, Abbildung 42 und Abbildung 43)

**Tabelle 22: Cystatin C der Studienteilnehmer**

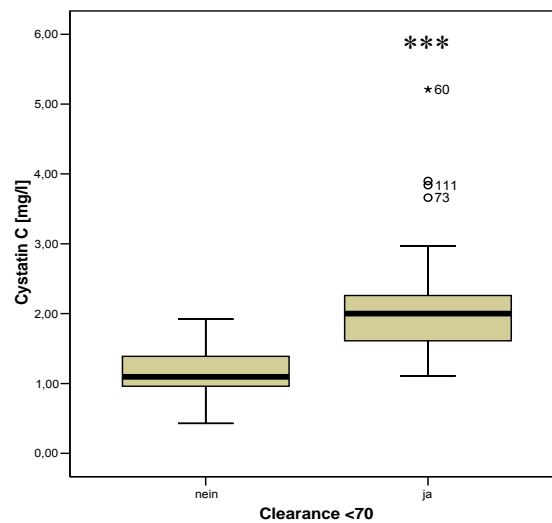
	Clearance <70		Statistik	SEM			
Cystatin C [mg/l]	nein	Mittelwert	1,14	0,053			
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,03		
			Obergrenze		1,25		
		5% getrimmtes Mittel	1,13				
		Median	1,10				
		Varianz	0,11				
		Standardabweichung	0,33				
		Minimum	0,43				
		Maximum	1,92				
		ja	Mittelwert		2,13	0,127	
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Untergrenze		1,87
					Obergrenze		2,38
			5% getrimmtes Mittel		2,05		
			Median		2,00		
Varianz	0,68						
Standardabweichung	0,83						
Minimum	1,11						
Maximum	5,21						





**Abbildung 42: Histogramm für Cystatin C der Studienteilnehmer**

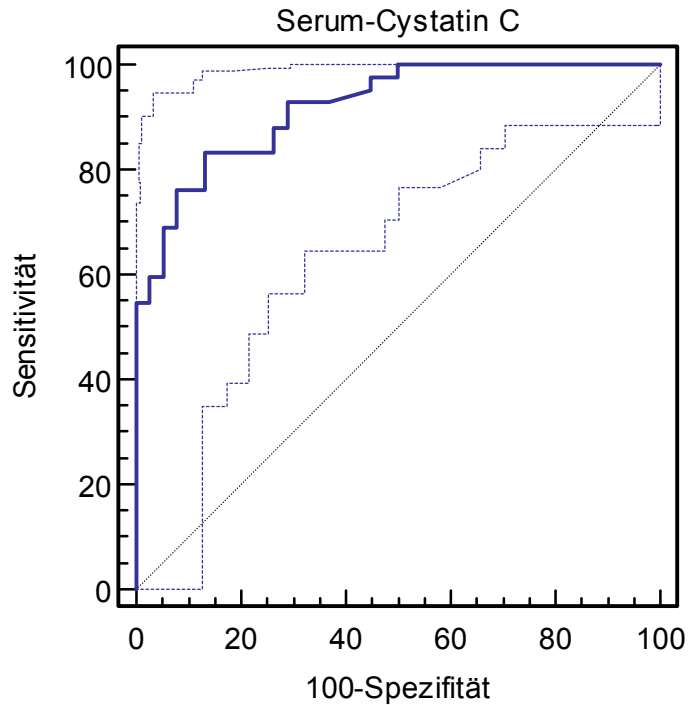
Aufgetragen ist das Serum Cystatin C in Intervallen von 0,25mg/l. Der Mittelwert der Gruppe Kreatinin-Clearance  $\geq 70$ ml ist 1,14mg/l ( $\pm 0,053$ ;  $s=0,33$ ), der der Kreatinin-Clearance  $< 70$ ml/min ist 2,13mg/l ( $\pm 0,127$ ;  $s=0,83$ ). Die durchgezogene Kurve repräsentiert die Normalverteilungskurve; Cave: unterschiedliche Skalierung der Ordinate bei HRS und nicht-HRS



**Abbildung 43: Boxplot für Cystatin C der Studienteilnehmer**

medianes Cystatin C bei nicht-HRS = 1,10mg/l; medianes Cystatin C bei HRS = 2,00mg/l; \*\*\*  $p < 0,001$

Die ROC-Analyse für Cystatin C liefert eine AUC von 0,920 ( $\pm 0,032$ ; 0,838-0,969) mit einem hoch signifikanten Unterschied zur Halbfläche ( $p < 0,001$ ) (siehe). Die optimale Sensitivität (83,3%; 68,6-93,0) und Spezifität (86,8%; 71,9-95,5) liegt bei einem Cut-Off von  $> 1,48 \text{ mg/l}$ .



**Abbildung 44: ROC-Kurve für Serum Cystatin C**

AUC=0,920 ( $\pm 0,032$ ; 0,838-0,969;  $p < 0,001$ ); die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfläche, die gestrichelten Kurven das 95% Konfidenzintervall

### 3.4 Kreatinin, Kreatinin-Clearance, GFR nach MDRD

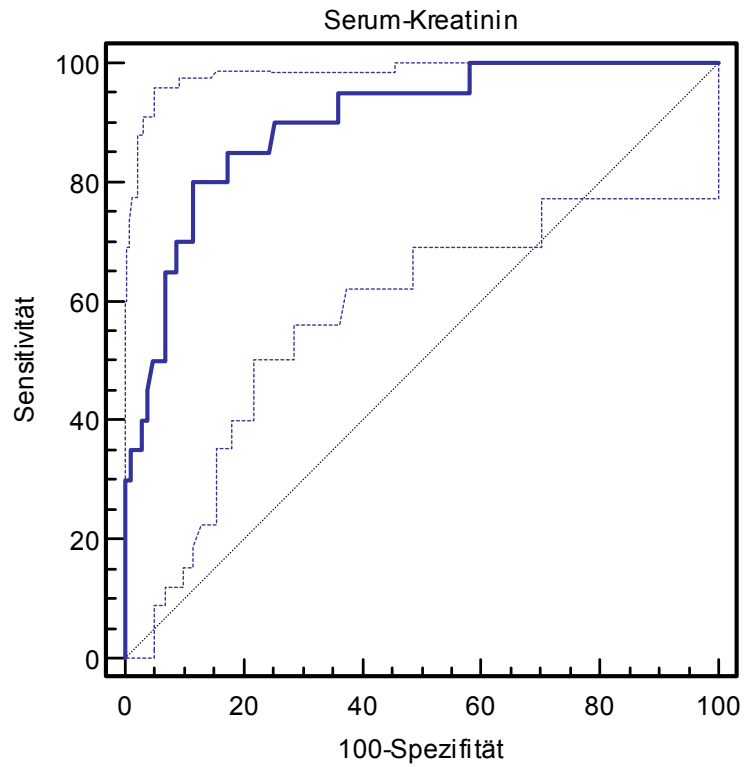
#### 3.4.1 Serum-Kreatinin

Der Mittelwert des Serum-Kreatinins liegt bei 1,46 mg/dl ( $\pm 0,10$ ;  $s=1,13$ ; Median =1,07mg/dl; Minimum =0,40mg/dl; Maximum =7,18mg/dl), für die Gruppe nicht-HRS liegt er bei 1,15mg/dl ( $\pm 0,061$ ;  $s=0,61$ ), für die Gruppe HRS bei 3,28mg/dl ( $\pm 0,398$ ;  $s=1,69$ ). Die Daten sind nicht normal verteilt ( $Z=2,284$ ;  $p<0,001$ ). Der Unterschied des mittleren Rangs für nicht-HRS (54,17) und HRS (107,69) ist statistisch hoch signifikant ( $U=122,5$ ;  $Z=-5,886$ ;  $p<0,001$ ) (siehe Tabelle 23).

**Tabelle 23: Serum-Kreatinin der Studienteilnehmer**

	HRS (aktuell)		Statistik	SEM	
Serum-Kreatinin [mg/dl]	nein	Mittelwert	1,15	0,061	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,03
			Obergrenze		1,27
		5% getrimmtes Mittel	1,09		
		Median	0,95		
		Varianz	0,38		
		Standardabweichung	0,61		
		Minimum	0,40		
		Maximum	3,29		
	ja	Mittelwert	3,28	0,398	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		2,44
			Obergrenze		4,12
		5% getrimmtes Mittel	3,18		
		Median	2,76		
		Varianz	2,85		
		Standardabweichung	1,69		
Maximum	7,18				

Die ROC-Kurve für Serum-Kreatinin hat eine von der Halbfäche hoch signifikant ( $p<0,001$ ) unterschiedliche AUC von 0,935 ( $\pm 0,041$ ; 0,876-0,972). Für den Cut-Off von >1,84mg/dl ergibt sich die optimale Sensitivität von 94,4% (65,2-98,3), bei einer Spezifität von 88,6% (80,9-93,9), einem positiven Vorhersagewert von 57,9% und ein negativer Vorhersagewert von 97,8% (siehe Abbildung 45). Für ein Serum-Kreatinin von >1,5mg/dl, so wie es in den Diagnosekriterien gefordert wird, liegt die Sensitivität bei 100%, die Spezifität bei 79,0% (71,1-87,2), der positive Vorhersagewert bei 45,5% und der negative bei 100%.



**Abbildung 45: ROC-Kurve für Serum-Kreatinin**

AUC=0,935 ( $\pm 0,041$ ; 0,876-0,972;  $p < 0,001$ ); die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfäche, die gestrichelten Kurven das 95% Konfidenzintervall

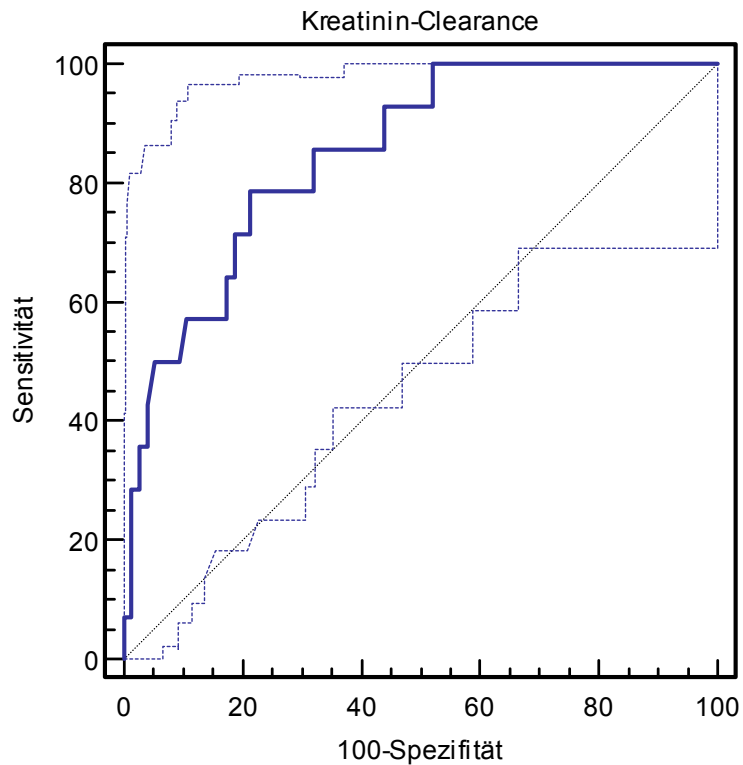
### 3.4.2 Kreatinin-Clearance

Die mittlere Kreatinin-Clearance für die Gesamtgruppe liegt bei 86,38ml/min ( $\pm 6,78$ ;  $s=63,96$ ; Median =69,0ml/min; Minimum =1ml/min; Maximum =337ml/min). Die Verteilung der Daten entspricht der Normalverteilung ( $Z=1,143$ ;  $p=0,135$ ). Für die Untergruppe nicht-HRS ist der Mittelwert 95,73ml/min ( $\pm 7,23$ ;  $s=63,46$ ), für die Gruppe HRS 26,40ml/min ( $\pm 5,48$ ;  $s=18,98$ ). Die Differenz der Mittelwerte ist statistisch hoch signifikant ( $T=-7,64$ ;  $df=57,47$ ;  $p<0,001$ ) (siehe Tabelle 24).

**Tabelle 24: Kreatinin-Clearance der Studienteilnehmer**

	HRS (aktuell)		Statistik	SEM
Kreatinin-Clearance [ml/min]	nein	Mittelwert	95,73	7,232
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	81,33	
		Untergrenze	110,14	
		Obergrenze	90,85	
		5% getrimmtes Mittel	83,00	
		Median	4027,30	
		Varianz	63,64	
		Standardabweichung	9	
		Minimum	337	
		Maximum		
	ja	Mittelwert	26,40	5,479
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	14,34	
		Untergrenze	38,46	
		Obergrenze	25,17	
		5% getrimmtes Mittel	23,00	
		Median	360,23	
		Varianz	18,98	
		Standardabweichung	1	
		Minimum	74	
		Maximum		

Die ROC-Kurve zeigt eine AUC von 0,896 ( $\pm 0,037$ ; 0,813-0,951;  $p < 0,001$ ) bei einem Cut-Off von  $\leq 40,9$  ml/min, einer Sensitivität von 91,7% (61,5-98,6), einer Spezifität von 79,2% (68,5-87,6), einem positiven Vorhersagewert von 43,8% und einem negativen von 98,2% (siehe Abbildung 46).



**Abbildung 46: ROC-Kurve für Kreatinin-Clearance**

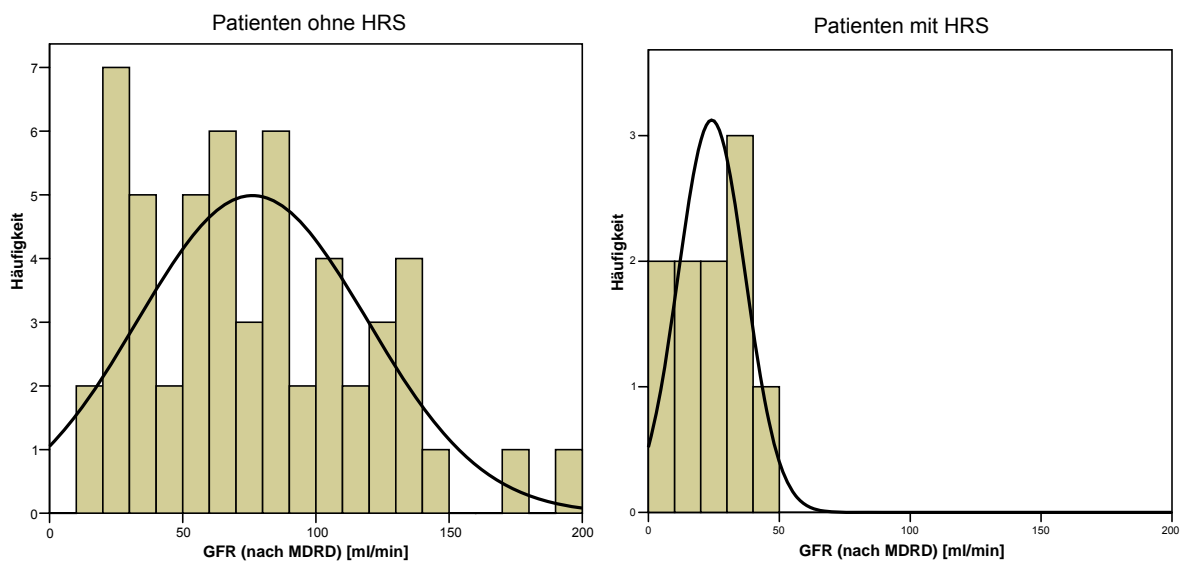
AUC=0,896 ( $\pm 0,037$ ; 0,813-0,951;  $p < 0,001$ ); die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfläche, die gestrichelten Kurven das 95% Konfidenzintervall

### 3.4.3 GFR nach MDRD

Eine GFR nach MDRD konnte von insgesamt 64 Probanden berechnet werden, dabei ergab sich ein mittlerer Wert von 68,08 ml/min ( $\pm 5,526$ ;  $s = 44,208$ ; Median = 61,50 ml/min; Minimum = 9 ml/min; Maximum = 195 ml/min), bei einer Normalverteilung der Werte ( $Z = 0,980$ ;  $p = 0,407$ ). Für die Gruppe nicht-HRS zeigt sich ein Mittelwert von 75,45 ml/min ( $\pm 5,817$ ;  $s = 43,142$ ), für die Gruppe HRS von 23,00 ml/min ( $\pm 4,311$ ;  $s = 12,933$ ). Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant ( $T = -7,245$ ;  $df = 42,692$ ;  $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 25, Abbildung 47 und Abbildung 48).

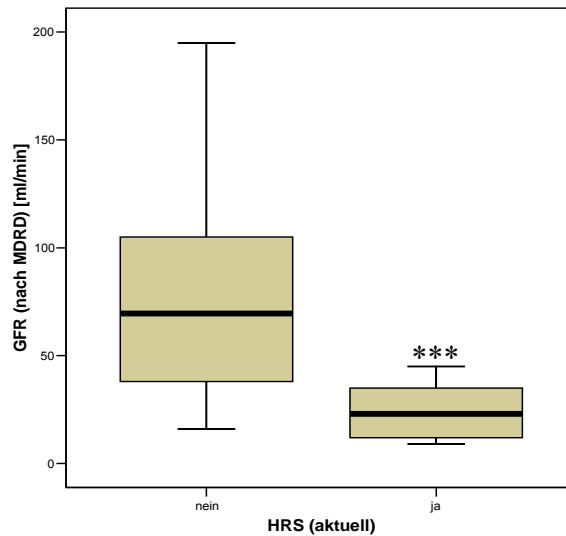
**Tabelle 25: GFR nach MDRD der Studienteilnehmer**

	HRS (aktuell)		Statistik	SEM			
GFR (nach MDRD) [ml/min]	nein	Mittelwert	75,45	5,817			
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze 63,79 Obergrenze 87,12				
		5% getrimmtes Mittel	73,08				
		Median	69,00				
		Varianz	1861,22				
		Standardabweichung	43,14				
		Minimum	16				
		Maximum	195				
		ja	ja		Mittelwert	23,00	4,311
					95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze 13,06 Obergrenze 32,94	
5% getrimmtes Mittel	22,56						
Median	22,00						
Varianz	167,250						
Standardabweichung	12,933						
Minimum	9						
Maximum	45						



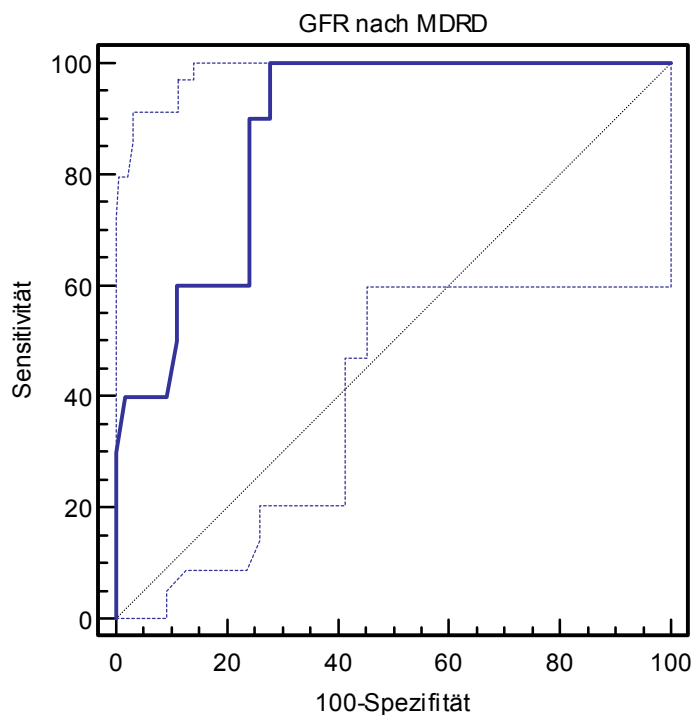
**Abbildung 47: Histogramm für GFR nach MDRD der Studienteilnehmer**

Aufgetragen ist die GFR nach MDRD in Intervallen von 10ml/min. Der Mittelwert der Gruppe nicht-HRS ist 75,45ml/min ( $\pm 5,817$ ;  $s = 43,142$ ), der der Gruppe HRS ist 23,00ml/min ( $\pm 4,311$ ;  $s = 12,933$ ). Die durchgezogene Kurve repräsentiert die Normalverteilungskurve; Cave: unterschiedliche Skalierung der Ordinate bei HRS und nicht-HRS



**Abbildung 48: Boxplot für GFR nach MDRD der Studienteilnehmer**  
 mediane GFR nach MDRD bei nicht-HRS = 69,00ml/min; mediane GFR  
 nach MDRD bei HRS =22,00ml/min; \*\*\* p<0,001

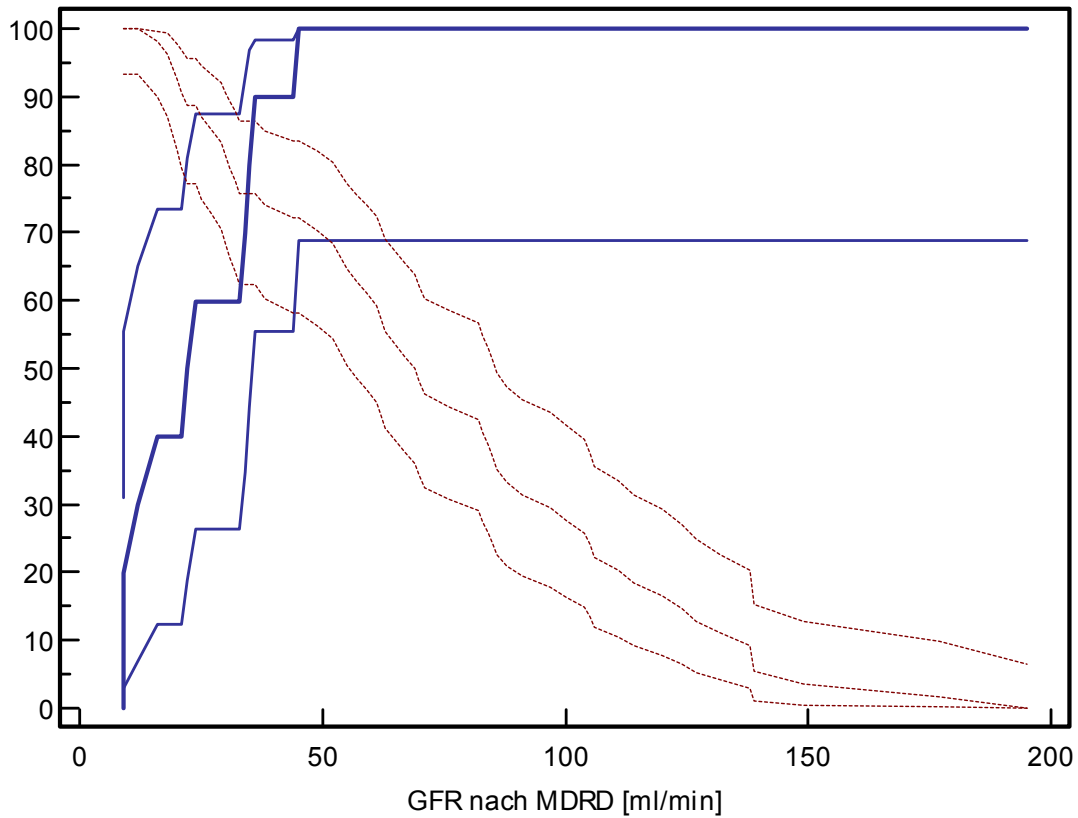
Für die ROC-Kurve ergibt sich eine AUC von 0,889 ( $\pm 0,045$ ; 0,785-0,954;  $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 49). Der optimale Cut-Off liegt bei  $\leq 45$ ml/min, mit einer Sensitivität von 100% (66,2-100), einer Spezifität von 70,9% (57,1-82,4), einem positiven Vorhersagewert von 37,8% und einem negativen von 100% (siehe Abbildung 50).



**Abbildung 49: ROC-Kurve für GFR nach MDRD**

AUC=0,889 ( $\pm 0,045$ ; 0,785-0,954;  $p < 0,001$ ); die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfäche, die gestrichelten Kurven das 95% Konfidenzintervall

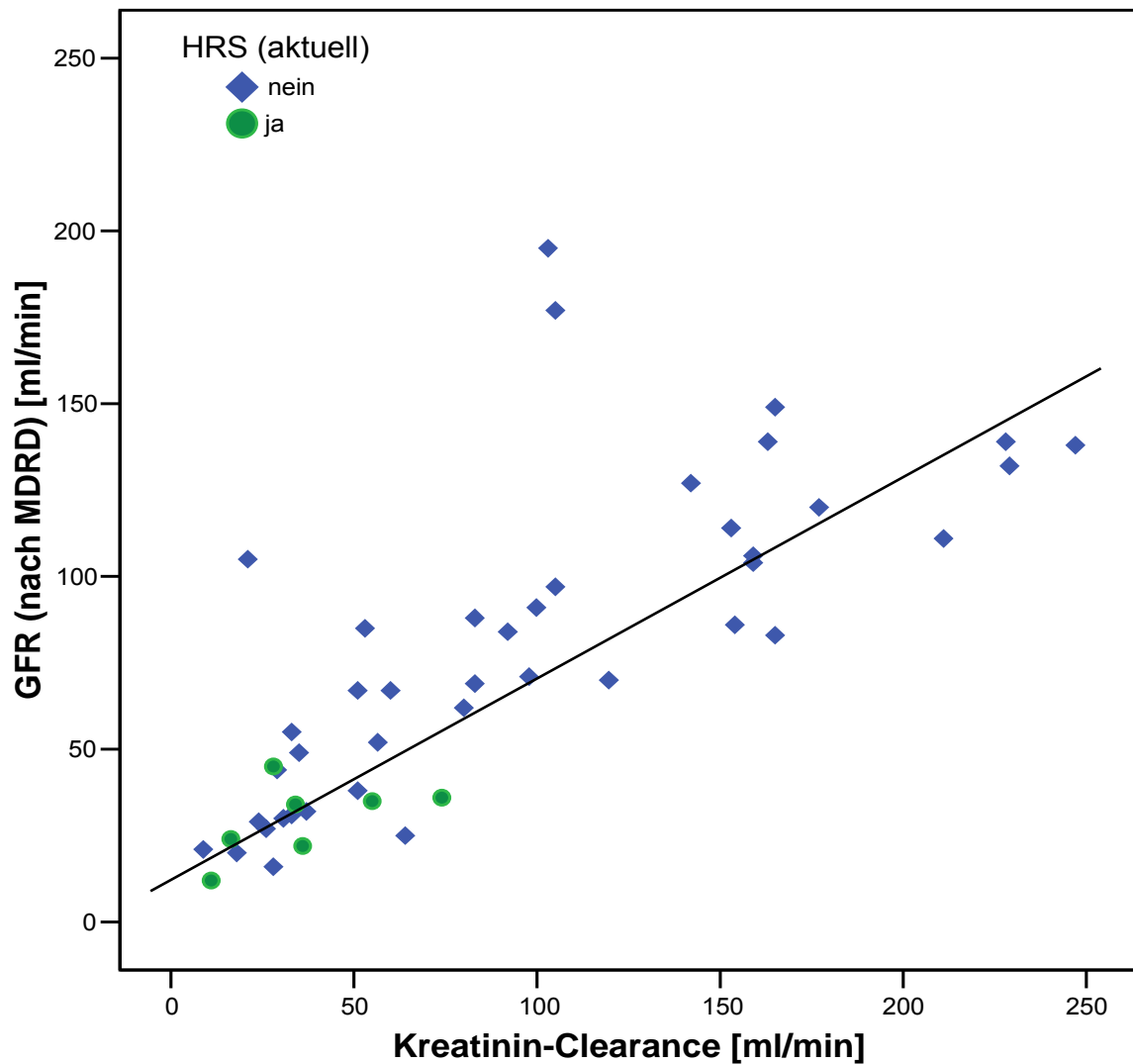




**Abbildung 50: Sensitivität - Spezifität für GFR nach MDRD**

Die optimale Sensitivität und Spezifität ergibt sich bei einem Cut-Off von GFR nach MDRD von  $\leq 45$  ml/min; die durchgezogene Kurve entspricht der Sensitivität mit 95% Konfidenzintervall, die gestrichelte der Spezifität

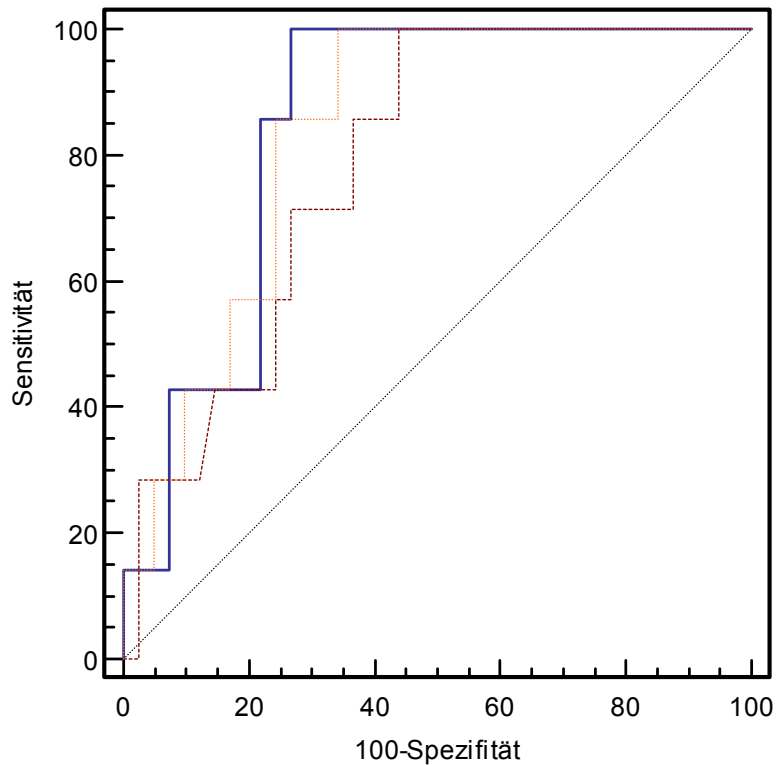
Die Korrelation nach Pearson zwischen GFR nach MDRD und Kreatinin-Clearance ist auf dem Niveau von  $p=0,01$  mit Korrelationskoeffizient von 0,768 signifikant (siehe Abbildung 51).



**Abbildung 51: Korrelation zwischen GFR nach MDRD und Kreatinin-Clearance**

Eingezeichnet sind korrespondierende Paare aus GFR nach MDRD und Kreatinin-Clearance. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,768 ( $p<0,01$ )

Der Vergleich der ROC-Kurve zum Serum-Kreatinin ( $AUC=0,849\pm 0,102$ ;  $0,716-0,936$ ) ergibt eine Differenzfläche von  $0,004$  ( $\pm 0,042$ ;  $-0,077-0,085$ ), zur Kreatinin-Clearance ( $AUC=0,812\pm 0,077$ ;  $0,673-0,910$ ) liegt die Differenz bei  $0,042$  ( $\pm 0,067$ ;  $-0,090-0,174$ ). Keiner der Unterschiede ist signifikant ( $p=0,924$  bzw.  $p=0,536$ ) (siehe Abbildung 52).



**Abbildung 52: Vergleich der ROC-Kurven von GFR nach MDRD, Serum-Kreatinin und Clearance**

Die Differenzfläche zum Serum-Kreatinin entspricht  $0,004$  ( $\pm 0,042$ ;  $-0,077-0,085$ ;  $p=0,924$ ), zur Kreatinin-Clearance  $0,042$  ( $\pm 0,067$ ;  $-0,090-0,174$ ;  $p=0,536$ ); die durchgezogene Linie entspricht der GFR nach MDRD, die gestrichelte der Kreatinin-Clearance und die gepunktete dem Serum-Kreatinin; die gestrichelte Diagonale repräsentiert die Halbfläche

### 3.5 Einzelfallbetrachtung

In die Studie wurden zwei Patientinnen aufgenommen, bei denen initial die Diagnose HRS gestellt wurde, obwohl nicht alle dafür notwendigen Hauptkriterien erfüllt wurden. Bei den beiden Patientinnen handelt es sich um:

- a) 69-jährige Patientin mit dekompensierter Leberzirrhose Child C bei chronischer Hepatitis B und C Infektion und Peritonialkarzinose bei Endometriumkarzinom. 11 Jahre vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt traten erstmals Symptome einer Leberzirrhose auf. Bei Materialgewinnung zeigte sich das klinische Bild eines HRS mit therapierefraktärem Aszites und Verdacht auf eine SBP. Eine andere Ursache für das Nierenversagen war nicht gegeben. Laborchemisch ergaben sich folgende Werte:

Serum-Kreatinin 1,39mg/dl, Kreatinin-Clearance 55ml/min, GFR nach MDRD 35ml/min, Serum-Cystatin C 1,91mg/l, Fe(HS) aus Sammelurin 27,7%. Die Therapie mit einem Vasopressinagonisten konnte nur eine vorübergehende Verbesserung der Nierenfunktion erreichen. Die Patientin verstarb in Folge des Leber- und Nierenversagens.

- b) 51-jährige Patientin mit massiven Anasarka bei äthyltoxischer Leberzirrhose Child C. Zum Zeitpunkt der Materialgewinnung wurde der Verdacht auf ein beginnendes HRS gestellt. Laborchemisch zeigte sich: Serum-Kreatinin 0,87mg/dl, Kreatinin-Clearance 86ml/min, GFR nach MDRD 51ml/min, Serum-Cystatin C 1,57mg/l, Fe(HS) aus Sammelurin 23,2%. Unter Therapie mit einem Vasopressinagonisten zeigte sich eine Normalisierung der Nierenfunktion, jedoch ohne Ausschwemmung der Ödeme. Die Patientin konnte einer erfolgreichen Lebertransplantation zugeführt werden.

### **3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse**

	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
Fe(HS) aus Sammelurin ( $\leq 37,3\%$ )	91,7%	36,1%	20,2%	96,1%
Fe(HS) aus Spontanurin ( $\leq 41,5\%$ )	<b>100%</b>	31,0%	20,4%	<b>100%</b>
Fe(HS) Kombinationstest (Tabelle 19)	92,3%	55,8%	38,7%	96,0%
Serum-Cystatin C ( $> 1,67\text{mg/l}$ )	<b>100%</b>	63,2%	32,4%	<b>100%</b>
Cystatin C Kombinationstest (Tabelle 21)	<b>100%</b>	70,3%	42,1%	<b>100%</b>
Serum-Kreatinin ( $> 1,5\text{mg/dl}$ )	<b>100%</b>	<b>79,0%</b>	<b>45,5%</b>	<b>100%</b>
Kreatinin-Clearance ( $< 40\text{ml/min}$ )	91,7%	79,2%	43,8%	98,2%
GFR nach MDRD ( $< 45\text{ml/min}$ )	<b>100%</b>	70,9%	37,8%	<b>100%</b>

## 4. Diskussion

### 4.1 Allgemeine Daten

Die Auswertung der allgemeinen und demographischen Daten brachte folgende Ergebnisse zu Tage:

- Die Prävalenz des HRS bei hospitalisierten Patienten liegt bei 14,3%
- Patienten mit HRS lassen sich von Patienten ohne HRS nicht auf Grund ihrer demografischen Daten (Geschlecht, Alter, BMI) unterscheiden
- Hauptursache der Leberzirrhose ist Alkohol, gefolgt von viralen Hepatitiden
- Fast alle Patienten mit HRS haben Alkohol konsumiert, oder konsumieren ihn noch aktuell
- Patienten mit HRS zeigen signifikant höhere Werte für Child- und MELD-Score
- Patienten mit HRS haben signifikant häufiger Aszites und ein erniedrigtes Serum-Albumin

A. Ginés et al. zeigte 1993 eine Prävalenz des HRS bei hospitalisierten Patienten und Patientinnen zwischen 7 und 15% [64], in renommierten Lehrbüchern finden sich sogar Werte bis 18% [100]. Somit liegt die Prävalenz des HRS in dieser Studie im oberen Bereich, wie es für ein Krankenhaus mit der höchsten Versorgungsstufe wohl zu erwarten ist.

Gleichwohl für die Bundesrepublik Deutschland keine gesicherten epidemiologischen Daten zur Leberzirrhose existieren, ist die Prävalenz des männlichen Geschlechts, so wie sie sich auch in dieser Studie findet, bekannt. Hierbei gibt es keinen Unterschied zwischen HRS und nicht-HRS. Verlässliche Daten zur Altersverteilung bei Leberzirrhose sind auf Grund der unterschiedlichen Ursachen, des somit variablen Verlaufs und des Alters bei Krankheitsbeginn, nur schwer zu erheben. Wichtiger ist jedoch, dass sich hospitalisierte Patienten mit HRS, von denen ohne HRS nur unwesentlich in ihrer Altersstruktur unterscheiden. Ähnlich verhält es sich mit den Angaben zum BMI (Größe, Gewicht). Auch hier sind Daten zur Gesamtheit, wegen deren Inhomogenität nur schwer zu erfassen und nur der fehlende Unterschied bei hospitalisierten Patienten ist von Bedeutung. In einer kürzlich erschienenen Studie zur Genauigkeit der Diagnosestellung eines HRS von K. Watt et al. [65] finden sich annähernd gleiche Ergebnisse. So fand sich bei ihnen ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung bei HRS und nicht-HRS (67% bzw. 58% Männer). Nur die Dominanz des männlichen Geschlechts ist in unserer Population etwas weniger stark

ausgeprägt. Auch die fast identische Altersverteilung bestätigt die Ergebnisse dieser Studie (HRS: 51,8 Jahre; s=12,1 Jahre; nicht-HRS: 55,2 Jahre; s=14,5 Jahre). Auf eine Untersuchung des BMI haben K. Watt et al. verzichtet.

In ihrer Untersuchung listen K. Watt et al. auch die Ursache der Leberzirrhose auf. Dabei findet sich, wie auch aus der Literatur bekannt, die ethyltoxische Genese als Hauptursache der Zirrhose (HRS: 89%; nicht-HRS: 74%), gefolgt von den chronisch viralen Hepatitiden (HRS: 11%; nicht HRS: 5%). Diese Ergebnisse finden sich ebenfalls in der hier vorliegenden Studie wieder. Auch die erhöhte Rate an Alkoholkonsum bei Patienten mit HRS findet bei K. Watt et al. ihre Bestätigung. So konnten sie zeigen, dass Alkoholkonsum als Ursache der Zirrhose das Risiko für ein HRS um fast 35% steigert. Allerdings ist gerade dieses Ergebnis mit Vorsicht zu genießen, denn die Daten zum Alkoholkonsum in der vorliegenden Studie basieren ausschließlich auf Patientenangaben. So spiegelt die strikte Verneinung des Alkoholkonsums, bei fast 10% der Patienten mit gesicherter ethyltoxischer Zirrhose, die hohe Fehleranfälligkeit des Wertes wider.

In ihrer Arbeit aus dem Jahr 1993 zeigten Ginés et al. die Unabhängigkeit des Risikos für die Entwicklung eines HRS, von der Schwere der Leberzirrhose, gemessen am Child-Pugh-Score [64]. Diese Ergebnisse lassen sich allerdings nicht bestätigen. So zeigt der Grossteil der Patienten mit HRS bereits ein fortgeschrittenes Stadium Child B oder C. Dies lässt sich erklären, indem man die Diagnosekriterien für das HRS (siehe Tabelle 1) und die Kriterien für den Child-Pugh-Score (siehe Tabelle 8) vergleicht. Die für die Diagnosestellung geforderte fortgeschrittene Leberfunktionseinschränkung und der für das HRS pathognomonische Aszites führen beide zu einer Erhöhung des Child-Pugh-Scores und somit ist es nicht verwunderlich, dass das Child C Stadium beim HRS in dieser Studie dominiert. Hieraus ergibt sich auch der signifikante Unterschied in der Häufigkeit von Aszites in den beiden Gruppen und das erniedrigte Serumalbumin beim HRS. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Alessandria et al., in ihrer Studie zur Vorhersagekraft des MELD-Scores für die Prognose eines HRS [98]. Auch hier lag das häufigste Child-Stadium bei C. Weiterhin zeigten sie, dass für Patienten mit HRS ein erhöhter MELD-Score typisch ist ( $22\pm 2$ ), ohne ihn jedoch mit nicht-HRS Patienten zu vergleichen. Dieser erhöhte MELD-Score ließ sich in der vorgelegten Untersuchung bestätigen, wobei zusätzlich noch ein signifikanter Unterschied zu nicht-HRS Patienten auffiel. Analog zum Child-Pugh-Score lässt sich dies durch die Übereinstimmung der Parameter zur Diagnosestellung (siehe Tabelle 1) und zur Berechnung des MELD-Scores (siehe Abbildung 10) erklären.

Alles in allem spiegeln die allgemeinen und demographischen Daten die aus der Literatur bekannten Werte für Leberzirrhotiker mit und ohne HRS wieder. Die beiden Untergruppen unterscheiden sich nur in den Scores für die Schwere ihrer Erkrankung.

## 4.2 Fraktionelle Harnstoffexkretion

Für die Fe(HS) aus Sammelurin und Spontanurin ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Die Werte aus Sammelurin und Spontanurin zeigen eine große Übereinstimmung
- Die Fe(HS) zeigt eine große Streubreite und nur einen nicht signifikanten Unterschied zwischen HRS und nicht-HRS
- Es ergeben sich eine gute Sensitivität (92-100%) und ein guter negativer Vorhersagewert (96-100%), bei einer schlechten Spezifität (31-36%) und einem schlechten positiven Vorhersagewert (20%)
- Eine Fe(HS)>40% schließt ein HRS zu 97-100% aus
- Das Serum-Kreatinin, die Kreatinin-Clearance, das Cystatin C und die GFR nach MDRD zeigen eine signifikant günstigere ROC-Kurve als die Fe(HS)
- Eine Kombination der Fe(HS) mit Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance erhöht die Spezifität (56%) für die korrekte Diagnosestellung eines HRS, bei ähnlicher Sensitivität (92%)

Eine fraktionelle Exkretion hat bei konstanter tageszeitlicher Ausscheidung, so wie sie für Harnstoff annähernd zutrifft [101], den Vorteil, dass sie unabhängig ist vom Urinminutenvolumen (siehe Abbildung 53).

$$Fe(x) = \frac{Clearance(x)}{GFR} \approx \frac{\frac{\dot{V} \cdot C_{Urin}(x)}{C_{Plasma}(x)}}{\frac{\dot{V} \cdot C_{Urin}(Kreatinin)}{C_{Plasma}(Kreatinin)}} = \frac{C_{Urin}(x) \cdot C_{Plasma}(Kreatinin)}{C_{Plasma}(x) \cdot C_{Urin}(Kreatinin)}$$

**Abbildung 53: Ableitung der Fe(x) aus seiner Clearance** C=Konzentration; V=Urinminutenvolumen; GFR=Glomeruläre-Filtrations-Rate: Fe(x)=fraktionelle Exkretion des Stoffes x

Somit kann man annehmen, dass die Werte für Fe(HS) aus Sammelurin und Fe(HS) aus Spontanurin eine große Übereinstimmung zeigen sollten, was auch der Fall ist. Sowohl die direkte Korrelation als auch der Vergleich der ROC-Kurven bestätigen dies. Folglich kann also die Harnstoffkonzentration aus einer beliebigen Urinprobe zur Berechnung der Fe(HS)

benutzt werden, wodurch sich eine im Vergleich zur Kreatinin-Clearance aus 24h-Sammelurin schnelle Verfügbarkeit ergibt.

Betrachtet man nun die Werte für die Fe(HS) im Einzelnen, so zeigt sich eine große Streubreite (ca. 20-70%), v.a. bei Patienten ohne HRS, was sich durch den unterschiedlichen Grad der Wasserretention erklären lässt. Abhängig vom Schweregrad der Leberzirrhose bedarf es nämlich einer unterschiedlich starken Aktivierung der Harnstoffzirkulation und einer dementsprechenden Fe(HS). Da in die Studie Patienten mit jeglichem Schweregrad der Leberzirrhose aufgenommen wurden, entsprechen die Ergebnisse der zu erwartenden Verteilung. Ähnliche Werte für die Fe(HS) zeigen auch C. P. Carvounis et al. [55] im Rahmen ihrer Studie zur Wertigkeit der Fe(HS) für die Differentialdiagnose von Nierenversagen. So ergab sich eine durchschnittliche Fe(HS) bei prärenalem Nierenversagen, zu dem auch das Nierenversagen bei Leberzirrhose gehört, von 26,6% ( $\pm 2$ ; s=10,4-14,1%). Im Gegensatz zur Studie von C. P. Carvounis et al., wurden bei der hier vorliegenden Studie auch Probanden ohne manifestes Nierenversagen aufgenommen, wodurch sich wohl die um 10% höhere durchschnittliche Fe(HS) erklären lässt.

Im Gegensatz dazu liegen die Werte für Fe(HS) bei manifestem HRS fast ausnahmslos unter 40% und entsprechen somit der maximalen Wasserretention und Harnstoffzirkulation in Sinne des Pathomechanismus eines HRS. Allerdings spiegelt sich dies nicht im Unterschied der Mittelwerte nieder, denn ein beträchtlicher Teil der Patienten ohne HRS besitzt bereits eine niedrige Fe(HS) als Zeichen der fortgeschrittenen Erkrankung, allerdings im noch nicht Richtung HRS dekompensierten Zustand. Folglich spricht eine Fe(HS) >40% gegen ein HRS, eine Fe(HS) < 40% ist allerdings noch kein Beweis für ein HRS sondern nur ein Anhaltspunkt für eine starke Wasserretention oder ein niedriges Urinminutenvolumen [56, 57].

Dieses Ergebnis zeigt sich auch bei der ROC-Analyse, so liefert zwar die Fe(HS) eine gute Sensitivität (92-100%; jeweils Einzelwerte für Sammel- und Spontanurin) und erkennt praktisch alle Patienten mit einem HRS bei einem Cut-Off-Wert von Fe(HS)  $\leq 40\%$  (37,3%-41,5%), jedoch erlaubt die geringe Spezifität (31-36%) keine Unterscheidung von Patienten ohne HRS. Dementsprechend ist auch der positive Vorhersagewert gering (20%), der negative dagegen bei nahezu 100% (96-100%). Für die Fe(HS) lässt sich zusammenfassend sagen, sie ist geeignet ein HRS auszuschließen, wenn sie über 40% liegt, ein Wert darunter bedarf weiterer Diagnostik. Pathophysiologisch betrachtet scheint die Abnahme der Fe(HS) somit ein früher Marker für die Wasserretention bei einem HRS zu sein. Dies lässt sich erklären, da die Harnstoffrückresorption eine ADH abhängige Kinetik zeigt [54] und eine merkliche ADH-



Erhöhung erst im Schritt vor dem Einsetzen eines HRS stattfindet [32]. Folglich scheint eine Fe(HS) über 40% als gutes Ausschlusskriterium für ein HRS zu fungieren.

Nichts desto trotz zeigt der Vergleich der ROC-Kurven zu den etablierten Methoden des Serum-Kreatinins und der Kreatinin-Clearance eine signifikante Überlegenheit zuletzt genannter. Beide zeigen bei den in den Diagnosekriterien genannten Cut-Off Werten (Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) eine deutlich bessere Spezifität für ein HRS (80% bzw. 79%), bei ähnlicher Sensitivität (100% bzw. 92%). Analog dazu liegt der positive Vorhersagewert bei den etablierten Methoden höher (46% bzw. 44%), der negative jedoch unter dem der Fe(HS) (100% bzw. 98%). Es ergibt sich somit eine bessere Trennschärfe zwischen HRS und nicht-HRS bei Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance. Nur die Möglichkeit zum Ausschluss eines HRS spricht für die Fe(HS) (Sensitivität 93-100%, negativer Vorhersagewert 97-100% bei einem Cut-Off von 40%)

Auch das relativ neue Cystatin C als Marker der Nierenfunktion scheint der Fe(HS) ansatzweise überlegen, allerdings nicht signifikant. Ähnlich der Fe(HS) ermöglicht das Cystatin C, wegen seiner hohen Sensitivität (100%) und seinem guten negativen Vorhersagewert (100%), den Ausschluss eines HRS, zeigt aber wegen seiner etwas besseren Spezifität (63%) eine bessere Trennschärfe als die Fe(HS). Ähnlich verhält es sich mit der GFR nach MDRD. Auch hier liegt eine hervorragende Sensitivität (100%), bei gleichzeitig guter Spezifität vor (71%). Dies spiegelt sich auch im ROC Vergleich wider, welcher der GFR nach MDRD eine tendenziell bessere Trennschärfe bestätigt, als der Fe(HS). Eine genauere Betrachtung dieser Marker findet sich in den folgenden Kapiteln.

Es bietet sich an, die Fe(HS) mit ihrer guten Sensitivität mit der Kreatinin-Clearance und dem Serum-Kreatinin zu kombinieren. Legt man den Cut-Off für ein HRS bei einer Fe(HS) von 40% und den der klassischen Marker, so wie in den Diagnosekriterien, steigt die Spezifität dieses Kombinationstests gegenüber der alleinigen Fe(HS)-Bestimmung an (56%), ohne stark an Sensitivität zu verlieren (96%). Diese Kombination ist zwar besser um mehr Patienten richtig als HRS einzuordnen wie die Fe(HS) alleine. Allerdings sind die etablierten Marker aus den Diagnosekriterien trotzdem spezifischer für ein HRS, bei jedoch wie schon erwähnt geringerer Sensitivität.

Eine Fe(HS) im Normalbereich (>40%) eignet sich somit dafür ein HRS auszuschließen, wenn ein solches auf Grund des klinischen Bildes und der Retentionsparameter angenommen werden kann. Für eine zusätzliche Bestätigung für das Vorliegen eines HRS ist sie allerdings, ebenso, wie für die alleinige Diagnostik nicht geeignet.

### 4.3 Cystatin C

Als relativ neuer Serum-Marker zur Schätzung der GFR dient das Cystatin C, welches folgende Ergebnisse lieferte:

- Cystatin C zeigt eine gute Korrelation mit dem Serum-Kreatinin
- Patienten mit HRS zeigen ein signifikant höheres Cystatin C als Patienten ohne HRS
- Cystatin C zeigt eine hohe Sensitivität (100%) und einen hohen negativen Vorhersagewert für ein HRS (100%)
- Ein Cystatin C von unter 1,67 mg/l schließt ein HRS aus (negativer Vorhersagewert 100%)
- Im Vergleich mit Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance zeigt das Cystatin C eine ähnlich gute Trennschärfe hinsichtlich der Detektion eines HRS
- Die Kombination aus Cystatin C, Serum-Kreatinin, und Kreatinin-Clearance verbessert die Sensitivität (100%) und Spezifität (70%)
- Sensitivität und Spezifität zur Detektion einer Kreatinin-Clearance < 70ml/min liegen bei 83,3 bzw 86,6%

Cystatin C stellt als Retentionsparameter ähnlich dem Serum-Kreatinin eine Möglichkeit dar, die GFR ohne direkte Bestimmung abzuschätzen. Auf Grund einer Vielzahl von Patienten bezogenen Einflussfaktoren ist das Serum-Kreatinin hierzu nur bedingt in der Lage und erlaubt nur das Erkennen einer fortgeschrittenen Nierenfunktionseinschränkung. Im Gegensatz hierzu unterliegt die Cystatin C Konzentration primär nur der GFR und hängt nur in geringem Maße von Störgrößen ab [68]. Diese günstige Kinetik findet ihre Bestätigung darin, dass die Vorhersagekraft des Cystatin C für eine eingeschränkte GFR bei Leberzirrhose besser [75-77], oder zumindest gleich gut [78] ist als die des Serum-Kreatinins.

Da es sich beim Cystatin C um eine Methode handelt, die noch nicht Einzug in die Routine Labordiagnostik gefunden hat, ist es schwierig, verlässliche Referenzintervalle zu finden. Zwar existiert eine Vielzahl von Studien zu diesem Thema [68-84], jedoch basieren die meisten auf einer überschaubaren Anzahl an Probanden. Weiterhin ist auch zu bedenken, dass die beiden auf dem Markt befindlichen Analyseverfahren, abhängig von der Kalibrierung, teilweise unterschiedliche Ergebnisse liefern [89, 102, 103]. Tabelle 26 zeigt hierzu eine Übersicht zu Cystatin C Referenzintervallen aus aktuellen Arbeiten für Gesunde und Leberzirrhotiker. Es zeigt sich im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Cystatin C als Zeichen der Zirrhose bedingten Nierenfunktionseinschränkung.

**Tabelle 26: Referenzintervalle für Cystatin C**

B.G. Keevil et al. [79]	PETIA	n=12	0,65mg/l $\pm$ 0,07; s=0,24	Gesunde
E. Vinge et al. [81]	PETIA	n=42	0,83mg/l $\pm$ 0,01; s=0,09	
E.J. Uhlmann et al. [80]	PENIA	n=139	0,67mg/l $\pm$ 0,08; s=0,1	
E. Randers et al. [75]	PENIA	n=36	1,33mg/l $\pm$ 0,10; s=0,59	Leberzirrhotiker (Child A-C)
A.L. Gerbes et al. [76]	PENIA	n=97	1,18mg/l $\pm$ 0,04; s=0,43	
R.P. Woitas et al. [77]	PENIA	n=44	1,25mg/l $\pm$ 0,07; s=0,43	
R. Orlando et al. [78]	PETIA	n=36	1,42mg/l $\pm$ 0,07; s=0,44	

Einen ähnlichen Wert für Cystatin C bei Leberzirrhose ohne HRS findet sich auch in dieser Studie (1,58mg/l  $\pm$ 0,07 s=0,67). Hierzu sei anzumerken, dass die Werte für Cystatin C bei Leberzirrhotikern in dieser Studie, wie auch in den Studien aus Tabelle 26, einer großen Schwankungsbreite unterliegen, da die Gruppe der Leberzirrhotiker eine sehr heterogene Gruppe bezüglich ihrer Nierenfunktion darstellt.

Trotz alledem ist dennoch ein signifikanter Anstieg des Serum-Cystatin C beim Auftreten eines HRS zu beobachten und erlaubt somit seinen Einsatz als diagnostischer Marker. Auf Basis der Studie von A.E. El-Agroudy et al. [67] zur Korrelation des Cystatin C mit der GFR in Hinblick auf ein HRS, zeigen die hier vorliegenden Ergebnisse den tatsächlichen Nutzen zur Diagnostik. A.E. El-Agroudy et al. konnte zeigen, dass Cystatin C bereits bei einer geringen Nierenfunktionseinschränkung diese durch seinen Anstieg im Serum erkennen lässt, noch ehe das Serum-Kreatinin den Normbereich verlässt. Die sich daraus ergebende hohe Sensitivität und Spezifität (92,1% bzw. 86,3% gegenüber Serum-Kreatinin mit 82,9% bzw. 80,4%) des Cystatin C für eine niedrige GFR, kombiniert mit seiner guten Korrelation mit dieser, führte zu der Schlussfolgerung, dass es geeignet sei, ein HRS besser als die herkömmlichen Parameter zu diagnostizieren.

Die gute Sensitivität zur Erkennung einer eingeschränkten GFR zeigt das Cystatin C auch in dieser Studie, so liegen alle Patienten mit HRS über einem Wert von 1,67mg/l (Sensitivität 100%), allerdings bei einer geringen Spezifität von 63%. Folglich liefert das Cystatin C einen guten negativen Vorhersagewert (100%) und schließt eine HRS bei Werten unter 1,67mg/l nahezu aus. Die geringe Spezifität beruht darauf, dass zu den untersuchten Probanden auch welche mit anderweitig eingeschränkter Nierenfunktion gehören, ohne dass ein HRS vorliegt. Hier erkennt zwar das Cystatin C zuverlässig die eingeschränkte Nierenleistung, erlaubt aber keine Differenzierung der möglichen Ursachen.

Im direkten Vergleich zum Serum-Kreatinin und zur Kreatinin-Clearance zeigt das Cystatin C eine praktisch identische Trennschärfe zwischen HRS und nicht-HRS in der ROC-Analyse. Die beiden klassischen Parameter haben zwar die bessere Spezifität, erreichen aber nicht die

Sensitivität des Cystatin C. Folglich ist das Cystatin C besser geeignet ein HRS auszuschließen, als wie seine initiale Diagnose zu stellen, zumindest wenn man es als einzigen Parameter nutzt.

Da das Cystatin C eine hervorragende Sensitivität und die herkömmlichen Parameter eine gute Spezifität besitzen, bietet es sich an, beide zu kombinieren. Benutzt man für das Cystatin C den optimalen Cut-Off Wert von >1,5mg/l als Grenze für ein HRS und für Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance die in den Diagnosekriterien geforderten, so lässt sich eine hervorragende Sensitivität (100%) und ein hervorragender negativer Vorhersagewert (100%), bei guter Spezifität (70%) erreichen. Die Kombination dieser GFR Marker erlaubt es somit mehr Patienten als korrekt an einem HRS erkrankt, bzw. als gesund einzuordnen, als die jeweiligen Einzeltests.

Eine der Haupteinsatzgebiete des Serum-Cystatin C ist jedoch die Detektion einer eingeschränkten GFR bzw. Kreatinin-Clearance (<70ml/min). Hierbei zeigt der Marker ähnlich gute Ergebnisse wie in anderen Studien (siehe Tabelle 27). Allerdings ist zu bedenken, dass die hier bestimmte Sensitivität und Spezifität nicht auf die tatsächliche GFR, sondern auf die indirekte GFR in Form der Kreatinin-Clearance bezogen sind.

**Tabelle 27: Sensitivität und Spezifität für Cystatin C**

	Sensitivität	Spezifität	Anzahl	Anmerkung
A.L. Gerbes et al. [76]	69,0%	56,4%	n=97	Kreatinin-Clearance, Cut-Off 70ml/min
R. Orlande et al. [78]	73%	88%	n=92	Inulin-Clearance, Cut-Off 72ml/min
M. Mussap et al. [71]	97%	81%	n=52	<sup>51</sup> Cr-EDTA, Cut-Off 80ml/min
A.E. El-Agroudy et al. [67]	92,1%	86,3%	n=40	<sup>99m</sup> Tc-DTPA

#### **4.4 Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance**

Die gebräuchlichen Marker für die GFR erbrachten in dieser Studie folgende Ergebnisse:

- Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance sind ausreichend sensitiv und spezifisch für ein HRS
- Einige Patienten mit klinisch sicherem HRS zeigen keine HRS typischen Werte
- Die beiden Marker erlauben die beste Zuordnung zu HRS und nicht-HRS

Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance stellen die am weitesten verbreiteten Parameter zum Erkennen einer eingeschränkten GFR mit hinlänglicher Sicherheit dar. Das Serum-Kreatinin dient somit als Kriterium für ein HRS, so wie sie 2007 durch eine Konsensus-Konferenz des internationalen Aszites-Club vorgeschlagen wurden [38]. An Hand dieser

Kriterien wird, so wie auch in dieser Studie geschehen, die Diagnose HRS gestellt, wobei eine kleine Zahl an Patienten diese Voraussetzung nur teilweise erfüllen, allerdings nach Ausschluss einer anderen Ursache für die progrediente Reduktion der Nierenfunktion trotzdem korrekt als HRS diagnostiziert wurden (siehe 2.1.2.2). Somit zeigt sich auch in dieser Studie die limitierte Aussagekraft des Serum-Kreatinins und der Kreatinin-Clearance beim Erkennen einer eingeschränkten Nierenfunktion, so wie es bereits bei der Erstellung der Diagnosekriterien von Arroyo et al. diskutiert wurde [37]. Die von ihnen gewählten Cut-Off-Werte für Serum-Kreatinin ( $>1,5\text{mg/l}$ ) und Kreatinin-Clearance ( $<40\text{ml/min}$ ) sind hoch spezifisch für ein HRS, allerdings bei eingeschränkter Sensitivität. Ähnliche Ergebnisse für das Serum-Kreatinin beim HRS zeigten auch Maroto et al. [39]. Auch hier ergab sich eine hohe Spezifität für eine eingeschränkte GFR, bei Vorliegen eines HRS, bei geringer Sensitivität.

Diese Ergebnisse lassen sich in der hier vorliegenden Studie bestätigen. So zeigen Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance, im Vergleich zu allen anderen getesteten Methoden, die höchste Spezifität für das Vorliegen eines HRS (80% bzw. 79% für die in den Diagnosekriterien genannten Cut-Off Werte; 88% bei einem optimalen Cut-Off für Serum-Kreatinin  $>1,8\text{mg/l}$ ). Jedoch gibt es eine kleine Zahl an Patienten mit HRS, bei denen einer der beiden Parameter noch im Normbereich liegt.

Für das Serum-Kreatinin lässt sich diese Problematik erklären, indem man die hinlänglich bekannten Faktoren betrachtet, die an seiner endogenen Produktion und Elimination beteiligt sind. Und gerade hier zeigt sich besonders bei Patienten mit Leberzirrhose, auf Grund des im fortgeschrittenen Stadium schlechten Allgemeinzustands mit reduzierter Muskelmasse eine verringerte Synthese von Kreatinin, mit folglich normalen Serum-Werten bei trotzdem eingeschränkter Nierenfunktion.

Die Kreatinin-Clearance aus 24h Sammelurin ist zwar weniger anfällig für eine verringerte Kreatinin-Synthese, allerdings zeigt eine erst kürzlich erschienene Meta-Analyse durchwegs zu hohe Werte im Vergleich zur direkt gemessenen GFR (z.B. durch Inulin-Clearance) [40]. Dies wird besonders deutlich bei eingeschränkter Nierenfunktion ( $<60\text{ml/min}$ ), hier ergibt die Kreatinin-Clearance, bedingt durch die aktive Sekretion von Kreatinin, um durchschnittlich 50% zu hohe Werte. Eine weitere Problematik ergibt sich bei der Gewinnung des 24h Sammelurins. So ist es nicht immer gewährleistet, dass, bei Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie, auch sämtlicher Urin in das Sammelgefäß gegeben wird, wodurch sich eine oft nicht unerhebliche Ungenauigkeit ergibt, die beim geringen Urinvolumen eines HRS einer erneuten Messung bedarf.

Trotz dieser Limitierungen erlauben das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance, im Vergleich zu den anderen hier getesteten Methoden, die meisten Patienten korrekt als gesund oder erkrankt einzuordnen (gute Trennschärfe in der ROC Analyse). Jedoch ist dies mit Vorsicht zu genießen, da die Diagnose primär an Hand von Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance gestellt wurde und folglich im Umkehrschluss eine hohe Sensitivität und Spezifität zu erwarten ist.

#### **4.5 GFR nach MDRD**

Stellvertretend für Methoden zur Berechnung der GFR aus Serum Parametern wurde die GFR nach MDRD benutzt. Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Die GFR nach MDRD zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Kreatinin-Clearance
- Die GFR nach MDRD ist hoch sensibel und spezifisch für ein HRS
- Die Trennschärfe zwischen HRS und nicht-HRS ist nahezu identisch mit der von Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance.

Die GFR nach MDRD erlaubt die Berechnung einer GFR aus Serumparametern und allgemeinen Patientenangaben (siehe 2.3.5). Hierzu benutzt man das Serum-Kreatinin und den Serum-Harnstoff als direkte Retentionsparameter, korrigiert nach Serum-Albumin, Alter, Geschlecht, ethnischer Abstammung und Körperoberfläche [95]. Für die ursprüngliche Evaluation der MDRD Formel wurde als Bezugsgröße eine direkt bestimmte GFR (mit <sup>125</sup>I-Iothal) verwendet, wodurch eine gute Übereinstimmung der Werte nach MDRD mit der tatsächlichen Nierenfunktion zu erwarten ist.

Auch in dieser Studie findet sich eine hochsignifikante Korrelation der GFR nach MDRD mit der Kreatinin-Clearance. Allerdings ist zu bedenken, dass die Kreatinin-Clearance nur einen indirekten Marker für die GFR darstellt und gerade bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich abweichen kann [40]. Allerdings zeigte eine Studie von J. Lin et al. [94], zum Vergleich gebräuchlicher GFR Berechnungsmethoden, dass die Übereinstimmung zur tatsächlichen GFR durch die Näherung nach MDRD am besten erfüllt wird. Weiterhin stellten sie jedoch fest, dass die berechneten Werte die tatsächliche GFR eher unterschätzen. Eine zeitgleich erschienene Studie von A. Harmoinen et al. [93] stützt diese Ergebnisse. Auch sie zeigten eine gute Vorhersagekraft der GFR nach MDRD für eine eingeschränkte GFR. Im Unterschied zu J. Lin et al. erbrachten A. Harmoinen et al. ihre Ergebnisse an Patienten mit nephrologischen Erkrankungen. Leberzirrhotiker oder Patienten mit HRS wurden in keine der beiden Studien aufgenommen.

Dennoch zeigt die GFR nach MDRD im Einsatz als diagnostischer Parameter für ein HRS eine 100%ige Sensitivität für die Erkrankung, bei einer hohen Spezifität (71%). Diese Ergebnisse beruhen auf dem optimalen Cut-Off von <45ml/min. Wählt man dagegen in unserem Kollektiv den Cut-Off analog zu den Diagnosekriterien (<40ml/min) fällt die Sensitivität ab (89%) und die Spezifität steigt entsprechend an (73%). Für beide Cut-Off Werte ergibt sich ein negativer Vorhersagewert von nahezu 100% (97% für <40ml/min) bei einem positiven Vorhersagewert von immerhin 38%. Somit ist die GFR nach MDRD geeignet einen Großteil der Patienten korrekt als erkrankt oder gesund zu erkennen.

Im Vergleich zum Serum-Kreatinin und der Kreatinin-Clearance gibt es kaum Unterschiede in der Trennschärfe, wobei die GFR nach MDRD eine tendenziell bessere Sensitivität zeigt. Allerdings ergeben sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies scheint darauf zu beruhen, dass die Näherung nach MDRD auf zwei Nierenfunktionsparametern beruht und diese weiterhin nach Faktoren korrigiert, welche die Serum-Kreatinin-Konzentration beeinflussen. Hierdurch werden Einflüsse ausgeglichen die bei alleiniger Verwendung des Serum-Kreatinins zu einer Überschätzung der Nierenfunktion geführt hätten.

Folglich eignet sich die GFR nach MDRD, nicht zuletzt wegen der Einfachheit ihrer Bestimmung und Berechnung, sehr gut als diagnostischer Marker für ein HRS und kann durchaus als Ersatz für eine Kreatinin-Clearance dienen. Jedoch bedarf es hierzu noch einer genaueren Untersuchung der Korrelation zwischen GFR nach MDRD und invasiv bestimmter GFR bei Leberzirrhotikern mit und ohne HRS. Die Übereinstimmung mit der Kreatinin-Clearance aus dieser Studie stellt nämlich nur einen indirekten Beweis hierfür dar.

#### **4.6 Einzelfallbetrachtung**

Während der Durchführung der Studie wurden zwei Patientinnen aufgenommen, bei denen initial die Diagnose HRS gestellt wurde, obwohl nicht alle Hauptkriterien erfüllt waren. So lag bei beiden Patientinnen das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance im Normbereich für Nicht-HRS. (a) 1,39 mg/dl; 55 ml/min bzw. b) 0,87mg/dl; 86ml/min).

Patientin a) zeigte jedoch sowohl eine GFR nach MDRD, ein Cystatin C als auch eine Fe(HS) im Bereich für HRS Patienten (35ml/min, 1,91mg/l, 27,7%), wodurch die Vermutung nahe liegt, dass tatsächlich ein HRS vorliegt. Weitere Punkte, die für ein HRS sprechen, sind das, wenn auch nur vorübergehende Ansprechen auf einen Vasopressinagonisten und der Ausschluss anderer Ursachen für ein Nierenversagen. Somit ist in Zusammenschau aller

Befunde durchaus die Diagnose HRS gerechtfertigt, auch wenn streng genommen die bisherigen Konsensuskriterien nicht erfüllt sind.

Patientin b) hingegen zeigt nicht nur die herkömmlichen Parameter im Normbereich, sondern auch eine GFR nach MDRD und ein Cystatin C im Nicht-HRS Bereich. Nur die geringe Fe(HS) und das gute Ansprechen auch Vasopressinagonisten sprechen für ein HRS. Da die Fe(HS) aber nur einen geringen positiven, die GFR nach MDRD und das Cystatin C aber einen hohen negativen Vorhersagewert besitzen, kann man davon ausgehen, dass die Diagnose HRS nicht zutrifft.

Somit ist anzunehmen, dass das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance zumindest in einem Fall nicht ausreichend waren ein HRS sicher zu diagnostizieren (1 von 18 HRS Patienten). Im Gegensatz dazu zeigten sowohl die GFR nach MDRD, das Serum-Cystatin C als auch die Fe(HS) das HRS korrekt an.

#### **4.7 Vergleich und Ausblick**

Wie bereits Arroyo et al. [37] bei der Erarbeitung der Diagnosekriterien für ein HRS angemerkt haben, stellt die exakte Bestimmung der Nierenfunktion einen entscheidenden Baustein für die sichere Diagnosestellung dar. Hierzu verwiesen sie auf die Vor- und Nachteile einer Reihe an gebräuchlicher Methoden zur direkten und indirekten GFR Bestimmung. Die hier vorliegende Studie beleuchtet einen Teil dieser Methoden neu und erweitert die Liste um einige weitere Methoden.

Die gebräuchlichsten Parameter stellen noch immer das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance dar. Beide sind ausreichend spezifisch und sensitiv für ein HRS, erlauben aber nicht immer dessen Diagnose. Als davon abgeleiteter Wert dient die GFR nach MDRD, welche ähnlich gute Ergebnisse zeigt, aber geringfügig spezifischer ist. Folglich stellen die Nierenfunktionsparameter aus den Diagnosekriterien für ein HRS noch immer die Methode mit der besten Zuordnung dar. Allerdings kann die GFR nach MDRD, wie in dieser Studie gezeigt, durchaus als Ersatz für die Kreatinin-Clearance dienen.

Als weiteren Serum-Retentionsparameter diskutierten Arroyo et al. den Serum-Harnstoff, der zwar sensitiver und spezifischer für eine Nierenfunktionseinschränkung ist als das Serum-Kreatinin, allerdings nur bei normaler Nierenfunktion [39]. Ist diese vermindert kann die veränderte Lebersynthese zu falsch niedrigen Werten führen [50], wodurch die diagnostische Aussagekraft deutlich limitiert wird. Folglich wurde auf den Einsatz des Serum-Harnstoffs als Diagnoseparameter für ein HRS in dieser Studie verzichtet.



Für die Fe(HS) hingegen zeigt sich vor allem die Möglichkeit hiermit ein HRS auszuschließen. Zwar liefert sie durchwegs schlechtere Ergebnisse, v.a. hinsichtlich ihrer Spezifität für die Diagnosestellung des HRS, jedoch erlaubt sie nahezu immer eine solches bei Werten über 40% auszuschließen. Folglich stellt die Fe(HS) eine Möglichkeit dar auf einfache, schnelle, kostengünstige und überall verfügbare Weise ein HRS, zumindest in Kombination mit einem weiteren Parameter, wie dem Serum-Kreatinin, auszuschließen.

Als neuer Parameter zur Schätzung der Nierenfunktion kam in dieser Studie das Cystatin C zum Einsatz. Und auch hier zeigte sich analog zu einer Zahl anderer Studien [67, 75-78], der Nutzen dieses Markers. Es zeigte sich, dass das Cystatin C durchwegs in der Lage ist, das Serum-Kreatinin zu ersetzen und mit hoher Sensitivität ein HRS zu erkennen (bei >1,67mg/l). V.a. in Kombination mit den herkömmlichen Markern erlaubt es die Sensitivität der HRS-Diagnostik zu verbessern ohne wesentlich an Spezifität zu verlieren. Allerdings steht Cystatin C nicht überall zur Verfügung und ist durchaus abhängig vom verwendeten Bestimmungsverfahren [71, 82, 102], somit ist sein Einsatz bisher eher von akademischem Charakter.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Verfahren existiert noch die Möglichkeit der direkten, invasiven Bestimmung der GFR mit Inulin, <sup>125</sup>I-Iothal, <sup>51</sup>Cr-EDTA und anderen Substanzen. Diese Verfahren bedingen aber einen zu großen Aufwand bei ihrem Einsatz, wodurch ihr klinischer Nutzen limitiert ist. Aus diesem Grund wurde bei dieser Arbeit bewusst darauf verzichtet, da es das Ziel war die, Diagnosestellung eines HRS aus rein klinisch, praktikabler Sicht zu beleuchten. Da dieser Goldstandard nicht zur Verfügung steht, beruht die endgültige Diagnosesicherung, der Erkrankung somit primär auf indirekten Parametern der GFR.

Einen anderen Weg zur Erkennung der Nierenfunktionseinschränkung stellt der Einsatz der Duplex-Sonographie dar. Hierzu nutzt man die Pathophysiologie der Nierenfunktionseinschränkung bei Leberzirrhose. Denn bevor laborchemisch eindeutig erfassbare Veränderungen bei den Retentionswerten auftreten, kommt es in der Regel zu einer merklichen Abnahme der renalen Durchblutung, die sich nicht-invasiv mittels Duplex-Sonographie erfassen lässt. Als Marker für einen eingeschränkten renalen Blutfluss eignet sich der Widerstandsindex (maximale systolische Flussgeschwindigkeit – minimale diastolische Flussgeschwindigkeit / maximale systolische Flussgeschwindigkeit). Dieser ist bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant höher als bei Gesunden [104, 105]. Ebenso findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Leberzirrhose und eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zum HRS, als bei Patienten mit Leberzirrhose aber noch normaler Nierenfunktion [105-107].

Diese Untersuchungsmethode scheint vor allem in ihrem Vorhersagewert für die Entwicklung einer schwerwiegenden renalen Komplikation, bei Vorliegen einer Leberzirrhose, den laborchemischen Untersuchungen überlegen zu sein. So konnten A. Bardi et al. [105] zeigen, dass ein erhöhter Widerstandsindex ( $>0,7$ ), bei Vorliegen einer Zirrhose, das Risiko ein HRS zu entwickeln mehr als verdreifacht.

In Zusammenschau gibt es somit eine Reihe an Möglichkeiten ein HRS zu diagnostizieren (Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Cystatin C, GFR nach MDRD, invasiv bestimmte GFR) oder auszuschließen (Fe(HS), Cystatin C, GFR nach MDRD, invasiv bestimmte GFR). Allerdings ist keines dieser Verfahren spezifisch für die Erkrankung und folglich muss die Diagnosestellung auch weiterhin auf einem Ausschlussverfahren beruhen, so wie es die aktuell gültigen Diagnosekriterien vorschlagen.

## 5. Zusammenfassung

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine Komplikation der Leberzirrhose mit hoher Morbidität und Mortalität, beruht aber auf einer primär funktionellen und reversiblen Genese. Aus der durch eine Leberwiderstandserhöhung bedingten Umverteilung des Blutvolumens, aus dem systemischen Kreislauf in die Splanchnikuszirkulation und einem Ungleichgewicht renal wirksamer Vasodilatoren und Vasokonstriktoren entsteht eine renale Minderperfusion mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Das Maximalbild dieses Prozesses ist das HRS.

Da seine Pathogenese funktioneller Natur ist, beruht die Diagnosestellung eines HRS somit zum einem auf dem Ausschluss anderer Ursachen eines Nierenversagens, zum anderen aber jedoch auf einer Bestimmung der Nierenfunktion, meist an Hand von Routine-Laborparametern (Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance aus 24h Sammelurin, GFR nach MDRD). Für die Differentialdiagnose der Niereninsuffizienz ist des Weiteren auch die fraktionelle Harnstoffexkretion (Fe(HS)) geeignet.

Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Wertigkeit der Fe(HS), mit den etablierten Verfahren, hinsichtlich Sensitivität und Spezifität für ein HRS zu vergleichen. Hierzu wurde von 101 Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose das Serum-Kreatinin, die Kreatinin-Clearance aus 24h Sammelurin, die GFR nach MDRD, das Serum Cystatin C und die Fe(HS) aus 24h Sammelurin und Spontanurin bestimmt und die jeweilige Sensitivität und Spezifität bei einem optimalen Cut-Off Wert für ein HRS errechnet.

Für das Serum-Kreatinin ergibt sich bei einem definitionsgemäßen Cut-Off Wert von  $>1,5\text{mg/dl}$  eine Sensitivität von 100%, bei einer Spezifität von 79,0%. Für die Kreatinin-Clearance sind es bei einem Cut-Off von  $<40\text{ml/min}$  entsprechend 91,7% und 79%, für die GFR nach MDRD  $<45\text{ml/min}$ , 100% und 71%. Cystatin C zeigt die beste Sensitivität (100%) und Spezifität (63,2%) bei  $>1,67\text{mg/l}$ . Für die Fe(HS) aus Sammelurin liegt der optimale Cut-Off Wert bei  $<37,3\%$  mit einer Sensitivität von 93% bei einer Spezifität von 36%. Für Spontanurin sind es analog  $<41,5\%$ , 100% und 31%.

Die Fe(HS) aus Sammelurin und Spontanurin zeigen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für ein HRS. Sowohl das Serum-Kreatinin, die Kreatinin-Clearance, die GFR nach MDRD als auch das Cystatin C sind spezifischer für ein HRS als die Fe(HS), jedoch nicht immer so sensitiv.

Die herkömmlichen Routinelaborparameter für die Nierenfunktionsdiagnostik (Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance) zeigen somit die beste Trennschärfe zwischen HRS und

nicht HRS, erlauben allerdings nicht das Erkennen aller Erkrankten. Eine Verbesserung der Sensitivität kann aber durch die Korrektur der Laborwerte hinsichtlich Patientendaten, wie bei der GFR nach MDRD geschehen, erreicht werden, wodurch die Erkennung praktisch aller HRS-Patienten möglich wird. Ähnlich sensitiv, wenn auch nicht so spezifisch zeigt sich das Cystatin C. Allerdings steht diese Methode nicht überall zur Verfügung und eine endgültige Normierung der Referenzintervalle steht noch aus.

Im Gegensatz dazu ist die Fe(HS) vor allem dazu geeignet ein HRS auszuschließen, weniger um es zu diagnostizieren. Eine niedrige Fe(HS) spricht nämlich in erster Linie für eine Wasserretention, so wie sie beim HRS und einer Reihe anderer Erkrankungen vorliegt. Folglich wird ein HRS bei einer Fe(HS) von größer 40% unwahrscheinlich, da die pathognomonische Wasserretention nicht vorliegt. Die Fe(HS) aus Sammelurin und die Fe(HS) aus Spontanurin sind hierzu gleichermaßen geeignet.

## Literaturverzeichnis

1. Celsus, A.C., *Los ocho libròs de medicina*. Barcelona: Editorial Iberia, 1966: p. 185-186.
2. Frerichs, T., *Tratado práctico de las enfermedades del hígado, de los vasos hepáticos y de las vias biliares*. Madrid: Librería Extranjera y Nacional Científica y Literaria, 1877: p. 362-363.
3. Flint, A., *Clinical report on hydro-peritoneum based on an analysis of forty-six cases*. Am J Med Sci, 1863. **45**: p. 306-339.
4. Helwig, F.C. and C.B. Schutz, *A liver kidney syndrome. Clinical pathological and experimental studies*. Surg Gynecol Obstet, 1932. **55**: p. 570-580.
5. Hecker, R. and S. Scherlock, *Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure*. Lancet, 1956. **2**: p. 1221-1225.
6. Lancestremere, R.G., et al., *Renal failure in Laennec's cirrhosis. II. Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics*. J Clin Invest, 1962. **41**: p. 1922-1927.
7. Baldus, W.P., W.H.J. Summerskill, and J.C. Hunt, *The kidney in cirrhosis. II. Disorders in renal function*. Ann Intern Med 1964. **60**: p. 366-377.
8. Shear, L., W.P. Hall, and G.J. Gabuzda, *Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. II. Factors influencing maximal urinary flow rate*. Am J Med 1965. **39**: p. 199-209.
9. Papper, S., J.L. Belsky, and K.H. Bleifer, *Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I. Description of clinical and laboratory features*. Ann Intern Med, 1959. **51**: p. 759-773.
10. Kowalsky, H.J. and W.H. Abelmann, *The cardiac output in Laennec's cirrhosis*. J Clin Invest, 1953. **32**: p. 1025-1031.
11. Iwatsuki, S., et al., *Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation*. N Engl J Med, 1973. **289**: p. 1155-1159.
12. Koppel, M.H., et al., *Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease*. N Engl J Med 1969. **280**: p. 1367-1371.
13. Arroyo, V., M. Guevara, and P. Ginès, *Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis: Pathogenesis and Treatment*. Gastroenterology, 2002. **122**: p. 1658-1676.
14. Saxena, S. and S. Khanna, *Hepatorenal Syndrome*. Indian Journal of Nephrology, 2003. **13**: p. 108-112.
15. Moreau, R., *Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002. **17**: p. 739-747.
16. Ginès, P. and V. Arroyo, *Hepatorenal Syndrome*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**: p. 1833-1839.
17. Guarner, C., G. Soriano, and A. Tomas, *Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia*. Hepatology, 1993. **18**: p. 1139-1143.
18. Guarner, F., C. Guarner, and J. Prieto, *Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients*. Gastroenterology, 1996. **90**: p. 687-694.
19. Moreau, R., H. Komeichi, and P. Kirstetter, *Altered control of vascular tone by adenosine triphosphate sensitive potassium channels in rats with cirrhosis*. Gastroenterology, 1994. **106**: p. 1016-1023.
20. Triger, D.R., *Endotoxemia in liver disease—time for re-appraisal?* J Hepatol, 1991. **12**: p. 136-138.

21. Henriksen, J.H., et al., *Reduced central blood volume in cirrhosis*. Gastroenterology, 1989. **97**: p. 1506-1513.
22. Wiest, R. and G. Lock, *Das hepatorenale Syndrom - Pathophysiologie und Therapie*. Intensivmed, 2003. **40**: p. 13-33.
23. Benoit, J.N. and D.N. Granger, *Intestinal microvascular adaptation to chronic portal hypertension in the rat*. Gastroenterology, 1988. **94**: p. 471-476.
24. Seiber, C.C., J.C. Lopez-Talavera, and R.J. Groszmann, *Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascites cirrhotic rats*. Gastroenterology, 1993. **104**: p. 1750-1754.
25. Fernandez-Seara, J., et al., *Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure*. Gastroenterology, 1989. **97**: p. 1304-1312.
26. LaVilla, G., et al., *Mineral corticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension*. Gastroenterology, 1992. **102**: p. 2114-2119.
27. Saló, J., et al., *Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohormonal systems in cirrhotic patients with sodium retention and normal plasma renin, aldosterone and norepinephrine levels*. Hepatology Hepatology, 1995. **22**: p. 479-487.
28. Ginés, P., et al., *Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction*. Hepatology, 1988. **8**: p. 636-642.
29. Arroyo, V., et al., *Renal function abnormalities prostaglandins and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis*. Am J Med, 1986. **81**: p. 104-122.
30. Arroyo, V., et al., *Sympathetic nervous activity, reninangiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion*. Eur J Clin Invest 1983. **13**: p. 271-278.
31. Ros, J., et al., *Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis*. Hepatology, 1995. **22**: p. 915-920.
32. Bitchet, D., et al., *Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients*. Ann Intern Med, 1982. **96**: p. 413-417.
33. Arroyo, V., et al., *Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites*. Amer J Dig Dis, 1976. **21**: p. 249-256.
34. Schroeder, E.T., et al., *Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. Evaluation of intrarenal blood flow by para-aminohippurate extraction and response to angiotensin*. Am J Med, 1967. **43**: p. 887-896.
35. Earley, L.E., *Presentation of diagnostic criteria of the hepatorenal syndrome*. In: Bartoli E, Chiandussi L, eds. Hepatorenal Syndrome. Padova: Piccin Medical Books, 1979: p. 495-504.
36. Arroyo, V., A. Ginés, and J. Saló, *A European survey on the treatment of ascites in cirrhosis*. J Hepatol, 1994. **21**: p. 667-672.
37. Arroyo, V., et al., *Definition and Diagnostic Criteria of Refractory Ascites and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis*. Hepatology, 1996. **23**:1: p. 164-176.
38. Salerno, et al., *Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis*. Gut, 2007. **56**(9): p. 1310-1318.
39. Maroto, A., et al., *Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index*. Hepatology, 1994. **20**: p. 839-844.
40. Proulx, N.L., et al., *Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**: p. 1617-1622.

41. Boyer, T.D., P. Zia, and T.B. Reynolds, *Effects of indomethacin and prostaglandin A1 in renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease*. Gastroenterology, 1979. **77**: p. 215-222.
42. Cabrera, J., et al., *Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta-2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage*. Gastroenterology, 1982. **82**: p. 97-105.
43. Sherlock, S., et al., *Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis*. Lancet, 1966. **1**: p. 1049-1053.
44. Dudley, F.J., et al., *Hepatorenal syndrome without avid sodium retention*. Hepatology, 1986. **6**: p. 248-251.
45. Gonwa, T.A., et al., *Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome - experience in 300 patients*. Transplantation, 1991. **51**: p. 428-430.
46. Uriz, J., et al., *Terlipressin plus albumin infusion: an effective and save therapy of hepatorenal syndrome*. J Hepatol, 2000. **33**:1: p. 43-48.
47. Wong, F. and L. Blendis, *New Challenge of Hepatorenal Syndrome: Prevention and Treatment*. Hepatology 2001. **34**: p. 1242-1251.
48. Dagher, L. and K. Moore, *The hepatorenal syndrome*. Gut, 2001. **49**: p. 729-737.
49. Arroyo, V., *New Treatments for Hepatorenal Syndrome*. Liver Transplantation, 2000. **6**:3: p. 287-289.
50. Rudman, D., et al., *Maximal Rates of Excretion and Synthesis of Urea in Normal and Cirrhotic Subjects*. The Journal of Clinical Investigation, 1973. **52**: p. 2241-2249.
51. Trinh-Trang-Tan, M.-M. and L. Bankir, *Integrated Function of Urea Transporters in the Mammalian Kidney*. Exp Nephrol, 1998. **6**:47: p. 471-479.
52. Klinker, R. and S. Silbernagel, *Lehrbuch der Physiologie*. Vol. 3. 2000, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 312-313.
53. Sands, J.M., *Regulation of Renal Urea Transporters*. J Am Soc Nephrol 1999. **10**: p. 635-646.
54. Sands, J.M., H. Nonoguchi, and M.A. Knepper, *Vasopressin effects on urea and H<sub>2</sub>O transport in inner medullary collecting duct subsegments*. Am J Physiol 1987. **253**: p. 823-832.
55. Carvounis, C.P., S. Nisar, and S. Guro-Razuman, *Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure*. Kidney International, 2002. **62**: p. 2223-2229.
56. Dole, V.P., *Back diffusion of urea in the mammalian kidney*. Am J Physiol, 1943. **139**: p. 504-519.
57. Chesley, L.C., *Urea excretion at low urine volumes. The calculation of 'minimal' urea clearances*. J Clin Invest, 1938. **17**: p. 119-138.
58. Shangraw, R.E. and F. Jahoor, *Effect of liver disease and transplantation on urea synthesis in humans: relationship to acid-base status*. Am. J. Physiol., 1999. **276**: p. 1145-1152.
59. Iwatsuki, S., et al., *Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation*. N Engl J Med 1973. **289**: p. 1155-1159.
60. Follo, A., et al., *Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis*. Hepatology, 1994. **20**: p. 1495-1501.
61. Toledo, C., et al., *Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime*. Hepatology, 1993. **17**: p. 251-257.

62. Navasa, M., et al., *Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with development of renal impairment and mortality*. Hepatology, 1998. **27**: p. 1227-1232.
63. Ginès, P., et al., *Hepatorenal syndrome*. Lancet, 2003. **362**: p. 1819-1827.
64. Ginés, A., et al., *Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites*. Gastroenterology, 1993. **105**: p. 229-236.
65. Watt, K., J. Uhanova, and G.Y. Minuk, *Hepatorenal Syndrome: Diagnostic Accuracy, Clinical Features, and Outcome in a Tertiary Care Center*. American Journal of Gastroenterology, 2002. **97**:8: p. 2046-2050.
66. Mareš, J., et al., *Use of cystatin C determination in clinical diagnostics*. Biomed. Papers, 2003. **147**(2): p. 177–180.
67. El-Agroudy, A.E., et al., *Serum cystatin C: A good marker for evaluation of glomerular filtration rate in hepatorenal syndrom* Eur J Gen Med, 2004. **1**(4): p. 29-35.
68. Randers, E. and E.J. Erlandsen, *Serum Cystatin C as an Endogenous Marker of the Renal Function – a Review*. Clin Chem Lab Med, 1999. **37**(4): p. 389–395.
69. Laterza, O.F., C.P. Price, and M.G. Scott, *Cystatin C: An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate?* Clinical Chemistry, 2002. **48**:5: p. 699–707.
70. Randers, E., et al., *Serum cystatin C as a marker of the renal function*. Scand J Clin Lab Invest, 1998. **58**: p. 585 - 592.
71. Mussap, M., et al., *Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients*. Kidney International, 2002. **61**: p. 1453-1461.
72. Bökenkamp, A., et al., *Cystatin C - A New Marker of Glomerular Filtration Rate in Children Independent of Age and Height*. Pediatrics, 1998. **101**: p. 875-881.
73. Filler, G., et al., *Are Cystatin C and  $\beta_2$ -Microglobulin Better Markers than Serum Creatinine for Prediction of a Normal Glomerular Filtration Rate in Pediatric Subjects?* Clinical Chemistry, 1997. **43**:6: p. 1077-1089.
74. Stickle, D., et al., *Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population*. Clinical Chemistry, 1998. **44**:6: p. 1334–1338.
75. Randers, E., et al., *Plasma cystatin C as a marker of renal function in patients with liver cirrhosis*. Scand J Clin Lab Invest, 2002. **62**: p. 129–134.
76. Gerbes, A.L., et al., *Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver*. Gut, 2002. **50**: p. 106-110.
77. Woitas, R.P., et al., *Correlation of Serum Concentrations of Cystatin C and Creatinine to Inulin Clearance in Liver Cirrhosis*. Clinical Chemistry, 2000. **46**: p. 712-715.
78. Orlando, R., et al., *Diagnostic Value of Plasma Cystatin C as a Glomerular Filtration Marker in Decompensated Liver Cirrhosis*. Clinical Chemistry, 2002. **48**:6: p. 850–858.
79. Keevil, B.G., et al., *Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate*. Clinical Chemistry, 1998. **44**:7: p. 1535–1539.
80. Uhlmann, E.J., et al., *Reference Intervals for Plasma Cystatin C in Healthy Volunteers and Renal Patients, as Measured by the Dade Behring BN II System, and Correlation with Creatinine*. Clinical Chemistry, 2001. **47**:11: p. 2031-2033.
81. Vinge, E., et al., *Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults*. Scand J Clin Lab Invest, 1999. **59**: p. 587 - 592.
82. Finney, H., et al., *Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children*. Arch Dis Child, 2000. **82**: p. 71–75.



83. Randers, E., et al., *Reference Interval for Serum Cystatin C in Children*. Clinical Chemistry, 1999. **45:9**: p. 1856-1858.
84. Kyhse-Andersen, J., et al., *Serum Cystatin C, Determined by a Rapid, Automated Particle-Enhanced Turbidimetric Method, Is a Better Marker than Serum Creatinine for Glomerular Filtration Rate*. Clinical Chemistry, 1994. **40:10**: p. 1921-1926.
85. Clausen, J., *Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum*. Proc Soc Exp Biol Med, 1961. **107**: p. 170-172.
86. Brzin, J., T. Popovic, and V. Turk, *Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases*. Biochem Biophys Res Commun, 1984. **118**: p. 103-109.
87. Abrahamson, M., et al., *Structure and expression of the human cystatin C gene*. . Biochem J 1990. **268**: p. 287-294.
88. Jacobsson, B., H. Lignelid, and U.S.R. Bergerheim, *Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas*. Histopathology, 1995. **26**: p. 559-564.
89. Finney, H., et al., *Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II)*. Clinical Chemistry, 1997. **43:6**: p. 1016-1022.
90. Pugh, R.N.H., et al., *Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices*. Brit. J. Surg. , 1973. **60**: p. 646-654.
91. Trey, C., D.G. Burns, and S.J. Saunders, *Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion*. N Engl J Med. , 1966 **274(9)**: p. 473-81.
92. Lucey, M.R., et al., *Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A Report of a National Conference Organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases*. Transplantation, 1998. **66(7)**: p. 956-962
93. Harmoinen, et al., *Diagnostic Accuracies of Plasma Creatinine, Cystatin C, and Glomerular Filtration Rate Calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) Formulas*. Clin Chem, 2003. **49(7)**: p. 1223-1225.
94. Lin, et al., *A Comparison of Prediction Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults without Kidney Disease*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14(10)**: p. 2573-2580.
95. Levey, A.S., et al., *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 1999. **130**: p. 461-470.
96. *Committee on Organ Procurement and Transplantation Policy. Organ Procurement and Transplantation: Assessing Current Policies and the Potential Impact of the DHHS Final Rule*. Washington DC. National Academy Press, 1999. **82**.
97. Freeman Jr, R.B., et al., *Improving liver allocation: MELD and PELD*. American Journal of Transplantation, 2004. **4 (Suppl. 9)**: p. 114-131.
98. Alessandria, C., et al., *MELD Score and Clinical Type Predict Prognosis in Hepatorenal Syndrome: Relevance to Liver Transplantation*. Hepatology, 2005. **41:6**: p. 1282-1289.
99. Wiesner, R., E. Edwards, and R. Freeman, *The model of end-stage liver disease (MELD), allocation of donor livers*. Gastroenterology, 2003. **124**: p. 91-96.
100. Classen, M., et al., *Innere Medizin*. Vol. 5. 2004, München: Urban & Fischer Verlag. 1299-1301.
101. MacKay, E.M., *The Diurnal Variation of Urea Excretion in Normal Individuals and Patients with Bright's Disease*, in *Hospital of the Rockefeller Institute for Medical Research*. 1928: New York.

102. Erlandsen, E.J., E. Randers, and J.H. Kristensen, *Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System*. Scand J Clin Lab Invest, 1999. **59**: p. 1-8.
103. Mussap, M., et al., *Quantitative Automated Particle-Enhanced Immunonephelometric Assay for the Routinary Measurement of Human Cystatin C*. Clin Chem Lab Med, 1998. **36:11**: p. 859–865.
104. Celebi, H., E. Donder, and H. Celiker, *Renal blood flow detection with Doppler ultrasonography in patients with hepatic cirrhosis*. Arch Intern Med, 1997. **157**.
105. Bardi, A., et al., *Intrarenal arterial doppler ultrasonography in cirrhotic patients with ascites, with and without hepatorenal syndrome*. Rev Med Chil, 2002. **130:2**: p. 173-80.
106. Platt, J.F., et al., *Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease*. Hepatology, 1994. **20:2**: p. 362-369.
107. Kastelan, S., et al., *The role of duplex-doppler ultrasonography in the diagnosis of renal dysfunction and hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis*. Hepatogastroenterology, 2004. **51:59**: p. 1408-12.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn PD Dr. R. Wiest für die hervorragende Betreuung, die hilfreiche Unterstützung und die vielen Anregungen bei zahlreichen Fragestellungen und Problemen, sowie für die Möglichkeit zur konstruktiven Diskussion.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich beim Stationspersonal der „Med I“ für die Unterstützung beim Sammeln des Probenmaterials.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

- ◆ Name: Markus Kühnel
- ◆ Familienstand: ledig
- ◆ Alter: 27
- ◆ Geburtsort: Cham

## Schulbildung

---

- ◆ September 1987 – Juli 1991 Grundschole Sattelpelinstein
- ◆ September 1991 – Juni 2000 Joseph-von-Fraunhofer-Gymnasium Cham
- ◆ Juni. 2000 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

## Wehrersatzdienst

---

- ◆ August 2000 – Juni 2001 Bayerwald-Klinik Windischbergerdorf

## Hochschulbildung

---

- ◆ Oktober 2001 – Juli 2003 Vorklinik der Universität Regensburg
- ◆ September 2003 Ärztliche Vorprüfung
- ◆ Oktober 2003 – Juli 2006 Klinik der Universität Regensburg
- ◆ August 2006 – Juli 2007 Praktisches Jahr mit dem Wahlfach Orthopädie
- ◆ Dezember 2007 Ärztliche Prüfung, Erhalt der Approbation

## Berufserfahrung

---

- ◆ Seit Januar 2008 Assistenzarzt in der Unfallchirurgie des Klinikums St. Elisabeth Straubing