

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Leberperfusion als Prädiktor für das intensivmedizinische Outcome von Patienten mit
schweren Lebererkrankungen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Vogg

2023

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Leberperfusion als Prädiktor für das intensivmedizinische Outcome von Patienten mit
schweren Lebererkrankungen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Vogg

2023

Dekan: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Brunner
Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Historische Bedeutung der Leber und Grundlagen der Leberforschung.....	4
1.2	Chronische Lebererkrankungen	5
1.2.1	Epidemiologie und Belastung durch Lebererkrankungen	5
1.2.2	Pathophysiologie von Lebererkrankungen.....	6
1.3	Leberdurchblutung	7
1.3.1	Anatomie, Physiologie und Makrohämodynamik der Leberperfusion	7
1.3.2	Regulation der Leberperfusion und Hepatic Artery Buffer Response	8
1.4	Stellenwert der Abdomensonographie in der Evaluierung von Lebererkrankungen	10
1.5	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	11
2	Material und Methoden	13
2.1	Datenerhebung	13
2.2	Patientenbezogene Parameter.....	14
2.3	Sonographische Parameter	14
2.3.1	Untersuchungstechnik	14
2.3.2	Maximale Flussgeschwindigkeit der Vena portae	15
2.3.3	Resistance Index der Arteria hepatica propria	16
2.3.4	Gefäßdurchmesser der Vena cava inferior	17
2.3.5	Flussprofil der Venae hepaticae	17
2.3.6	Sonographische Zusatzbefunde.....	18
2.4	Klinische Parameter	18
2.4.1	Laborwerte	18
2.4.2	Kreislauf	19
2.4.3	Beatmung	20
2.5	Outcome	20
2.5.1	MELD Score	21
2.5.2	Aufenthaltsdauer	21

2.5.3	Intrahospitale Mortalität	21
2.6	Auswertung und statistische Analyse.....	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Patienten	23
3.1.1	Untersuchungsanzahl	23
3.1.2	Geschlecht und Alter	23
3.1.3	Aufnahmediagnosen.....	25
3.1.4	Schwere Lebererkrankungen.....	26
3.1.5	Patienten mit Leberzirrhose	27
3.1.6	Übersicht zu klinischen und demographischen Kenndaten.....	29
3.2	Übersicht zu erhobenen Parametern.....	30
3.3	Zusammenhang zwischen Perfusionsparametern und Klinik	32
3.3.1	Laborwerte	32
3.3.2	Kreislauf.....	33
3.3.3	Beatmung	34
3.4	Zusammenhang zwischen Perfusionsparametern und Outcome	37
3.4.1	MELD Score	37
3.4.2	Aufenthaltsdauer	42
3.4.3	Intrahospitale Mortalität.....	44
3.5	Nebenbefunde.....	51
4	Diskussion	53
4.1	Studienrahmen.....	53
4.2	Patientenkollektiv	54
4.3	Perfusionsparameter HARI und PVv	54
4.4	Klinischer Einfluss auf den Verlauf der Perfusionsparameter	56
4.5	Korrelation von Δ HARI und Δ PVv mit Δ MELD Score	59
4.6	Δ HARI und Δ PVv in Abhängigkeit der Mortalität	61
4.7	Hepatofugaler Pfortaderfluss.....	63

4.8	Limitationen der Studie	64
4.9	Schlussfolgerung	64
5	Zusammenfassung	66
6	Anhang	68
6.1	Abkürzungsverzeichnis	68
6.2	Abbildungsverzeichnis	70
6.3	Tabellenverzeichnis.....	71
6.4	Aufklärungs- und Einwilligungsdokumente	72
6.5	Veröffentlichungen.....	76
6.6	Selbstständigkeitserklärung.....	77
7	Literaturverzeichnis	78
8	Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Historische Bedeutung der Leber und Grundlagen der Leberforschung

Die Lebermorphologie und ihre systematische Betrachtung traten zum ersten Mal bei den antiken Babyloniern und Assyrern in den Fokus menschlichen Interesses. Die Opferbefragung anhand einer Schafsleber (sog. Hepatoskopie) war damals fest im Glauben der Menschen verankert und wurde zur Entscheidungsfindung bei staatlichen Angelegenheiten angewandt. Von Mesopotamien aus gelangte die Kunst der Hepatoskopie nach Griechenland und Rom, wo sie unter anderem zur Vorhersage von medizinischen Prognosen verwendet wurde. Die Leber galt bei den Griechen als Sitz der wichtigsten Empfindungen, der Seele, aber auch des Zorns. Diese altertümliche Anschauung hat sich bis heute in unserem Sprachgebrauch durch Redewendungen wie „die Galle hochkommen lassen“ oder „eine Laus über die Leber gelaufen“ erhalten. Die medizinische Vorstellung der Leber war im antiken Griechenland stark vom Mythos geprägt. Ein Beispiel dafür ist die Überlieferung von Prometheus, der den Menschen das Feuer zurückgebracht hatte und als Strafe dafür von Zeus an den Kaukasus geschmiedet wurde. Jeden Tag kam ein Adler und fraß ihm einen Teil seiner ständig nachwachsenden Leber. Fast dreitausend Jahre vor unserer Zeit und den modernen Mitteln der Forschung wurde die Tatsache der Leberregeneration in diesem Mythos angesprochen (1).

Im 5.-4. Jhd. v. Chr. prägten die zahlreichen Schriften der hippokratischen Ärzte die Bedeutung der Leber. Hippokrates von Kos veröffentlichte auf Grundlage der „Vier-Säfte-Lehre“ die gesammelten Aufzeichnungen über Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie der Leber in seinem „Corpus Hippocraticum“. Der griechische Arzt und Anatom Galenos von Pergamon (130-200 n. Chr.) erarbeitete eine umfassende Übersicht der damals bekannten Forschungsergebnisse, erweiterte sie durch eigene Untersuchungen und erschuf ein neuartiges, anatomisch-physiologisches und pathophysiologisches System der Leber, das etwa anderthalb Jahrtausende als medizinische Lehrgrundlage galt und ihn zum Begründer der wissenschaftlich ausgerichteten Hepatologie machte (2).

Obwohl im frühen Mittelalter viele Erkenntnisse der antiken Hepatologie verloren gingen, konnte sich die moderne westliche Leberforschung durch die Übernahme arabischen Wissens und das Erlangen neuer Erkenntnisse auf Grund einzelner Leichenbefunde etablieren. Mit der Veröffentlichung des Werkes „De corporis humani fabrica libri septem“ läutete der Anatom Andreas Vesal (1514-1564 n. Chr.) ein neues Kapitel der Leberforschung ein und erschuf ein

Meisterwerk, das die moderne menschliche Anatomie begründen sollte. Zum ersten Mal wurde die Topografie, das äußere Relief und die Gefäßversorgung der menschlichen Leber exakt anhand anatomischer Befunde durch Vesal dargestellt. Im 17. Jhd. beschrieb Marcello Malpighi (1628-1694 n. Chr.), ein italienischer Arzt und Biologe, die Leber als zusammengesetzte Drüse, die aus Läppchen und Acini aufgebaut ist. Er charakterisierte den Drüsenacinus als kleinste funktionelle Einheit der Leber. In Albrecht von Hallers „Elementa Physiologiae“ (1764) wurde das gesamte bisherige Wissen der Hepatologie zusammengefasst, gefiltert und überarbeitet, sodass Struktur, Funktion, Physiologie und Pathologie nun in logischer Beziehung zueinanderstanden. Die „Elementa Physiologiae“ bildeten das Fundament für die Leberforschung des nächsten halben Jahrhunderts. Der französische Physiologe Claude Bernard erkannte am Anfang des 19. Jhd. die Leber als Zentrale des Kohlenhydratstoffwechsels und ihre Glykogen produzierende Funktion. Durch diese Erkenntnis revolutionierte er die Hepatologie und begründete die moderne Leberphysiologie (3).

1.2 Chronische Lebererkrankungen

1.2.1 Epidemiologie und Belastung durch Lebererkrankungen

Chronische Lebererkrankungen stellen eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität weltweit dar (4). Derzeit sind geschätzt zwei Millionen Todesfälle pro Jahr durch Lebererkrankungen bedingt. Davon werden eine Millionen durch Komplikationen der Leberzirrhose und eine Millionen durch virale Hepatitiden und hepatozelluläre Karzinome verursacht (5,6).

Die stärkste Belastung durch Lebererkrankungen zeigt Europa (7,8). In einem Review von Blachier et al. (9) wird die Belastung durch Lebererkrankungen in Europa anhand der Auswertung von 260 veröffentlichten epidemiologischen Studien untersucht. Demzufolge leiden etwa 29 Millionen Menschen in der europäischen Union an chronischen Lebererkrankungen. Auch die European Association for the Study of the Liver (EASL) hat in ihrem HEPAHEALTH Projekt Report von 2018 die Belastung von Lebererkrankungen in Europa anhand neuester epidemiologischer Daten ausgewertet. Diese Arbeit konnte zeigen, dass Europa eine der weltweit höchsten Mortalitätsraten für Lebererkrankungen (10-36 pro 100.000 Einwohner) aufweist. Während virale Hepatitiden und Fettlebererkrankungen nur einen kleinen Anteil der Todesfälle verursachen, sind alkoholbedingte Lebererkrankungen und Leberkrebs die Hauptfaktoren für die hohe

Mortalität. Die Studie erhebt, in Abhängigkeit der analysierten Länder, für Leberzirrhose und andere chronische Lebererkrankungen eine Prävalenz von 500-1.100 pro 100.000 Einwohner und für Leberkrebs eine Prävalenz von < 2-12 pro 100.000 Einwohner. Obwohl die relativen Beiträge zu den epidemiologischen Daten zwischen den einzelnen Ländern stark variieren, steht fest, dass Lebererkrankungen ein beträchtliches und steigendes Problem für die öffentliche Gesundheit der europäischen Länder, einschließlich Deutschlands, darstellen (10).

In einem, von Tacke und Weiskirchen (11) 2010 publizierten Artikel, belegten Lebererkrankungen in Deutschland den 5. Platz in der Mortalitätsstatistik und waren bei Patienten zwischen 25 und 45 sogar die führende Todesursache. Die Inzidenz für Leberzirrhose wurde mit einer Anzahl von 350.000 (1 pro 240 Einwohner) und der volkswirtschaftliche Schaden, der durch Lebererkrankungen verursacht wurde, mit fünf Milliarden €/Jahr angegeben.

Laut der aktuellen Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes in Deutschland waren im Jahr 2020 Erkrankungen der Leber für insgesamt 15.053 Todesfälle verantwortlich (12). Einem detaillierteren Bericht des statistischen Bundesamtes zufolge verstarben im Jahr 2015 15.190 Personen an Lebererkrankungen, die meisten davon im Alter zwischen 60 und 65 Jahren. Damit verursachten Erkrankungen der Leber 1,6 % aller Todesfälle in Deutschland. Mehr als die Hälfte davon waren durch alkoholische Lebererkrankungen (7.936) bedingt. Bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge führten im Jahr 2015 zu 7.842 Sterbefällen (13).

1.2.2 Pathophysiologie von Lebererkrankungen

Lebererkrankungen können durch eine Vielzahl an verschiedenen Ätiologien wie Alkoholabusus, virale Infektionen, metabolisches Syndrom mit der Folge einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH), Autoimmunerkrankungen, Cholestase, genetische Stoffwechselerkrankungen oder medikamentös bedingt sein. Der weitere Verlauf einer chronischen Lebererkrankung ist jedoch weitestgehend einheitlich (11).

Im Zentrum der Pathogenese stehen entzündliche Prozesse, die ein Absterben von Hepatozyten verursachen. Durch den Zellzerfall freigesetzte Mediatorstoffe führen einerseits zur Infiltration von Immunzellen und andererseits zur entzündungsbedingten Aktivierung und Differenzierung hepatischer Sternzellen (Ito-Zellen) zu bindegewebsmatrixproduzierenden Myofibroblasten. Diese Myofibroblasten werden in ihrer kollagenproduzierenden Funktion durch portale Fib-

roblasten, aus dem Knochenmark einwandernde Fibroblasten und umdifferenzierte Hepatozyten (14) ergänzt. Lösliche Mediatoren, die aus Kupferzellen, Endothelzellen oder Lymphozyten freigesetzt werden, begünstigen oben beschriebene Prozesse. Eine entscheidende Rolle spielt dabei der profibrogene Transforming Growth Factor β (15). Er stimuliert nicht nur die Umwandlung von hepatischen Sternzellen in Myofibroblasten, sondern inhibiert auch Matrixmetalloproteinasen und steigert damit die Expression der Kollagenmoleküle. Als Folge der Bindegewebsvermehrung kommt es zur Einlagerung der Kollagenfasern in die Leber und Störung der Läppchenstruktur. Es resultiert eine Leberfibrose. Mit fortschreitender Organverhärtung und narbiger Schrumpfung der Leber werden die Läppchenstrukturen zerstört, was mit knotigen Regenerationsprozessen und einer Beeinträchtigung der intrahepatischen Zirkulation einhergeht. Dieser Zustand wird als Leberzirrhose bezeichnet und kann als Präkanzerose zur Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms führen (11,16).

Die Pathophysiologie chronischer Lebererkrankungen führt zu Veränderungen intra- und extrahepatischer Gefäßsysteme. Für das Verständnis dieser vaskulären Prozesse ist das Zusammenspiel aus sinusoidalen Endothelzellen, Sternzellen und glatten Muskelzellen auf zellulärer Ebene von entscheidender Bedeutung. Im Rahmen chronischer Leberschädigung verlieren die Endothelzellen ihre anatomische Fensterung, weisen eine verminderte Aktivität des endothelialen NO-Synthase Enzyms (eNOS) auf und steigern ihre Produktion von vasokonstriktivem Endothelin-1. Eine verminderte Produktion von vasodilatativ wirkendem NO durch die Endothelzellen bedingt eine Aktivierung hepatischer Sternzellen, die wiederum verstärkt das Protein (Smooth Muscle Actin- α) exprimieren und damit einen konstriktiven Phenotyp entwickeln. Bei chronischen Lebererkrankungen überwiegen vasokonstriktive Einflüsse, die zu einer Erhöhung des intrahepatischen Widerstands führen. Im Gegensatz dazu verursacht eine arterielle Vasodilatation eine hyperdynamische Zirkulation im systemischen und splanchnischen Gebiet bei Patienten mit Lebererkrankungen. Laut dem Ohm'schen Gesetz ($\text{Druck} = \text{Fluss} \times \text{Widerstand}$) resultiert ein erhöhter Widerstand der Leber in Kombination mit erhöhtem Pfortaderfluss in einer portalen Hypertension (17,18).

1.3 Leberdurchblutung

1.3.1 Anatomie, Physiologie und Makrohämodynamik der Leberperfusion

Die Blutversorgung der Leber erfolgt über die Arteria hepatica (Leberarterie) und die Vena portae (Pfortader). Beide Gefäße ziehen zusammen mit dem Ductus choledochus im Ligamentum hepatoduodenale zur Leberpforte. Das arterielle und venöse Blut vermischt sich im sinusoidalen Gefäßbett der Leber und stellt dort Sauerstoff und Nährstoffe für das Leberparenchym bereit. Die venöse Drainage erfolgt über die drei Lebervenen (Vena hepatica dextra, intermedia und sinistra) in die Vena cava inferior und von dort in den rechten Vorhof (19,20).

Eipel et al. (21) publizierte ein Review, in dem er einen Überblick über die Physiologie der Leberdurchblutung mit ihren hämodynamischen Flussparametern gibt. Demzufolge besitzt die Leber auf Grund ihrer doppelten Blutversorgung aus Leberarterie und Pfortader eine der komplexesten Zirkulationen aller Körperorgane. Der hepatische Blutfluss beträgt zwischen 800 und 1200 ml/min und entspricht damit etwa 100 ml/min pro 100 g Lebergewicht. 75-80 % des Blutflusses bestehen aus desoxygeniertem, venösen Blut der Pfortader. Die restlichen 20-25 % sind dagegen gut oxygeniert und stammen aus der Leberarterie. Obwohl die Leber nur 2,5 % des gesamten Körpers wiegt, benötigt sie 25 % des Herzzeitvolumens. In der Pfortader herrschen niedrige Drücke von 6-10 mmHg und ebenfalls niedrige Gefäßwiderstände. Dagegen handelt es sich bei der Leberarterie um ein Hochdruck- und Hochwiderstandssystem. Das hepatische Blutvolumen variiert zwischen 25 und 30 ml pro 100 g Lebergewicht und macht damit 10-15 % des gesamten Blutvolumens im Körper aus. Davon befinden sich 40 % in den großen Kapazitätsgefäßen (Pfortader, Leberarterie und Lebervenen) und 60 % in den kleinen Kapazitätsgefäßen (Lebersinusoide). Die Sauerstoffsättigung in der A. hepatica misst durchschnittlich > 95% und in der Pfortader im nüchternen Zustand ca. 85 %, fällt aber nach Nahrungsaufnahme stark ab. Obwohl die Leber überwiegend mit Blut aus der Pfortader versorgt wird, wird der hepatische Sauerstoffbedarf zur Hälfte von A. hepatica und zur anderen Hälfte von V. portae gedeckt.

1.3.2 Regulation der Leberperfusion und Hepatic Artery Buffer Response

Die Mechanismen, die die Leberdurchblutung regulieren, sind nur teilweise bekannt. Jedoch ist die Erkenntnis, dass Sauerstoffbedarf und hepatischer Stoffwechsel keine bestimmenden Faktoren für den hepatischen arteriellen Blutflusses sind, von entscheidender Bedeutung für das Verständnis der Leberdurchblutung. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf in der Leber wird nicht durch einen gesteigerten Blutfluss, sondern durch eine verstärkte Sauerstoff-Extraktion gedeckt. Vermutlich besteht die Regulation der Leberdurchblutung aus einer Kombination von

extrinsisch nervaler Kontrolle und intrinsischer Autoregulation, wobei die autoregulierenden Mechanismen deutlich wichtiger sind. Im Gegensatz zum Pfortaderfluss, der vorwiegend vom Zustrom aus den splanchnischen Gebieten abhängt, zeigt der arterielle Fluss eine druckabhängige Autoregulation. Mit steigendem Druck erhöht sich der Widerstand der Arterie, was als Konsequenz zu einem verminderten arteriellen Blutfluss führt (22).

Neben der klassischen oben beschriebenen arteriellen Autoregulation spielt auch ein zweiter Mechanismus, genannt Hepatic Artery Buffer Response (HABR), eine wesentliche Rolle für die intrinsische Regulation der Leberdurchblutung. Dieser Mechanismus stellt die Fähigkeit der Leberarterie dar, Veränderungen im Blutfluss der Pfortader durch eine entgegen gerichtete hämodynamische Anpassungen ihrer eigenen Durchblutung zu kompensieren (21). Obwohl Burton-Opitz (23) bereits 1911 einen derartigen Zusammenhang beider Gefäßsysteme in Form eines gesteigerten arteriellen Blutflusses bei erniedrigtem Pfortaderfluss beschrieben hatte, wurde der Regulationsmechanismus erstmalig 1981 durch Lautt (24) als Hepatic Artery Buffer Response bezeichnet. Prinzipiell bewirkt dieser Mechanismus eine arterielle Vasodilatation bei reduziertem portalen Fluss und umgekehrt eine arterielle Vasokonstriktion bei gesteigertem portalen Fluss (25). Durch eine Vasodilatation erhöht die A. hepatica ihren Blutfluss und kann somit 25-60 % eines reduzierten Pfortaderflusses kompensieren (26). Ziel der HABR ist es, die Leberdurchblutung innerhalb physiologischer Grenzen aufrecht zu erhalten (20). Dieser Regulationsmechanismus ist einzigartig für die Leberarterie und gilt nicht für die V. portae. Die Pfortader kann ihren Blutfluss nicht selbst kontrollieren und ist nicht fähig Veränderungen in der arteriellen Perfusion zu kompensieren. Nach allgemeiner Auffassung kann die HABR durch die Adenosin-washout-Hypothese erklärt werden. Diese besagt, dass Adenosin konstant in den Mall-Raum, der die hepatischen Widerstandsgefäße umgibt, freigesetzt und durch portalen und arteriellen Blutfluss wieder ausgewaschen wird. Bei abnehmendem portalvenösen Blutfluss wird weniger Adenosin ausgewaschen und die erhöhte Konzentration an lokalem Adenosin führt zu einer arteriellen Vasodilatation mit folglich gesteigerter Durchblutung (19,26).

Für diese Dissertation ist es vor allem interessant, ob eine Regulation der Leberdurchblutung mittels HABR auch bei chronischen Lebererkrankungen existiert. Die Pathogenese der Leberfibrose und -zirrhose führt auf Grund von erhöhten sinusoidalen Widerständen, Kapillarisation hepatischer Gefäßsysteme und Kollateralkreisläufen zur Abnahme des portalen Blutflusses. Im Falle einer aktiven HABR müsste der arterielle Fluss durch eine Senkung des Gefäßwiderstands steigen. Eipel et al. analysierte in seinem Review eine Vielzahl an Studien mit kontroversen Ergebnissen zu diesem Thema (21). Zwar stellte Gülberg et al. (27) ein gewisses Maß

an aktiver HABR bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose fest, jedoch war die HABR laut Iwao et al. (28) bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant niedriger als bei Kontrollgruppen. Zusammenfassend kann nicht sicher geklärt werden, ob und in welchem Maße eine HABR als Regulationsmechanismus des hepatischen Blutflusses bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen fungiert

1.4 Stellenwert der Abdomensonographie in der Evaluierung von Lebererkrankungen

Die Sonographie ist die am häufigsten angewandte Methode der bildgebenden Verfahren. Ihr Einsatzbereich hat sich im Laufe der letzten Jahre permanent durch die Entwicklung neuer Techniken, Geräte, Schallsonden und durch die Einführung von Ultraschallkontrastmittel erweitert. Die Untersuchung mittels Ultraschall ist ein rasch verfügbares, kostengünstiges und nicht invasives Verfahren, das den Patienten im Vergleich zum CT oder zur konventionellen Röntgenuntersuchung keiner Strahlenexposition aussetzt und begründet damit ihren hohen Stellenwert gegenüber anderen bildgebenden Verfahren (CT, MRT oder Röntgen). Die Sonographie ist beliebig oft wiederholbar und erlaubt bei kritisch erkrankten Patienten eine bedside-Untersuchung. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass es sich bei der Sonographie um eine dynamische Untersuchungsmethode handelt und die Betrachtung von Funktionsabläufen ermöglicht. Andererseits ist die diagnostische Aussagekraft der Sonographie von den Fähigkeiten des Untersuchers, der technischen Ausstattung des Ultraschallgerätes und der Anatomie bzw. Konstitution des Patienten abhängig. Bei Beherrschung der Untersuchungsmethode und Berücksichtigung ihrer Limitationen ist die Sonographie ein sehr sensitives Verfahren. Vergleichend zu anderen bildgebenden Verfahren ist eine nachvollziehbare Dokumentation für nicht an der Untersuchung beteiligte Personen nur begrenzt möglich. Zwar hat sich die Sonographie heutzutage in der Diagnostik aller Organsysteme etabliert, die breiteste Anwendung erfolgt jedoch zur Beurteilung abdomineller Organsysteme. Besonders für die Diagnostik von Lebererkrankungen ist die Ultraschalluntersuchung ein unentbehrliches Instrument (29).

Die Abdomensonographie wird routinemäßig zur Diagnostik und klinischen Überwachung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen angewendet. Internationale Guidelines empfehlen auch für die weitere Evaluierung der Lebererkrankungen den Einsatz des Ultraschalls. So

können morphologische Veränderungen und Komplikationen nachgewiesen werden. Die ultraschallbasierte Bildgebung reicht vom B-Mode-Ultraschall über Doppler- und Kontrastmittel-Ultraschall bis hin zur Elastographie und liefert für die gesamte Bandbreite an Lebererkrankungen wichtige Informationen (30).

Ultraschall besitzt in der Diagnose einer Leberzirrhose und portalen Hypertension eine hohe Spezifität, zeigt jedoch vor allem bei kompensierten Patienten eine geringere Sensitivität (31). Die Diagnostik der Leberzirrhose durch konventionellen Ultraschall basiert auf Veränderungen der Lebermorphologie und Zeichen der portalen Hypertension (32). Der sonographische Nachweis einer nodulären Leberoberfläche stellt den treffsichersten Einzelbefund einer Leberzirrhose dar (33). Die Doppler-Sonographie ist besonders nützlich, um hämodynamische Veränderungen in einer zirrhotischen Leber zu evaluieren (34). So können typische Befunde wie portale Flussumkehr, Ausbildung von Kollateralkreisläufen, verbreiterte und kräftigere A. hepatica oder Rarefizierung und Verlust des normalen Flussprofils hepatischer Venen durch den Einsatz der Farb-Doppler-Sonographie erhoben werden (35). Der Doppler-Ultraschall erreicht in der Diagnose einer portalen Hypertension bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose eine Spezifität $> 80\%$ (31) und kann auch zur Detektion von Thrombosen in der Pfortader und den Lebervenen eingesetzt werden (36). Der kontrastverstärkende Ultraschall ist weit verbreitet in der Beurteilung von Lebertumoren, wird inzwischen aber auch zur Evaluierung von Leberfibrose eingesetzt (30). Obwohl die Elastographie ursprünglich angewandt wurde, um den Grad der Leberfibrose zu beurteilen, haben neueste Studien auch einen Nutzen für die Evaluierung der Leberfunktion und des Risikos für die Entwicklung von Leberkrebs publiziert (37).

Die Sonographie und ihr breites Spektrum an Methoden spielt eine entscheidende Rolle für die Diagnostik, Evaluierung und Prognose von Lebererkrankungen. Weiterhin stellen sich neuartige ultraschallbasierte Diagnostikmethoden heraus und liefern vielversprechende Ergebnisse in der Beurteilung von verschiedenen Lebererkrankungen (38).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern eine routinemäßige Abdomensonographie inkl. Duplex einen prognostischen Nutzen für Patienten mit schweren Lebererkrankungen im Kontext einer intensivmedizinischen Behandlung darstellt.

Der Schwerpunkt der Ultraschalluntersuchungen in dieser Arbeit liegt auf dem Erfassen hämodynamischer Flussparameter der Leber. Das regelmäßige Sonographieren der Patienten über den gesamten Zeitraum ihres stationären Aufenthalts ermöglicht es, den zeitlichen Verlauf bzw. die Entwicklung der Leberdurchblutung - gemessen anhand sonographischer Perfusionsparameter - zu bestimmen. Die Abdomensonographie hat sich in der Evaluierung von Lebererkrankungen breit etabliert und ist in der Lage, Veränderungen hepatischer Hämodynamik zu erfassen. Obwohl sonographische Flussparameter Gegenstand vieler wissenschaftlicher Arbeiten sind, ist der Verlauf dieser Perfusionsparameter für intensivpflichtige Patienten weder beschrieben noch auf einen möglichen prognostischen Wert geprüft worden.

Ziel der Studie ist es, Aussagen über einen möglichen prognostischen Stellenwert einer routinemäßig durchgeführten sonographischen Erhebung der Leberdurchblutung für intensivpflichtige Patienten mit schweren Lebererkrankungen treffen zu können. Folgende Ziele wurden dazu im Detail festgelegt:

- Erhebung der Perfusionsparameter über den Zeitraum des stationären Aufenthalts der Patienten stellvertretend für den Verlauf der Leberdurchblutung
- Analyse einer möglichen Beeinflussung der Perfusionsparameter durch laborchemische und klinische Parameter
- Korrelation der Perfusionsparameter mit dem Outcome (insbesondere mit der Mortalität und dem MELD Score) zur Darstellung des prognostischen Stellenwertes für den Verlauf der Leberdurchblutung

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Bei der, im Nachfolgenden erläuterten, Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, die als Pilotstudie im Rahmen einer medizinischen Promotion durchgeführt wurde. Zwischen April und August 2018 wurden 50 Patienten mit schweren Lebererkrankungen während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation 92 der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Regensburg zweimal wöchentlich mittels Abdomensonographie einschließlich Duplex routinemäßig untersucht. Die sonographisch erhobenen Perfusionsparameter wurden auf einen Zusammenhang mit Klinik und Outcome der Patienten überprüft. Die Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Studie erfolgten ausschließlich während des intensivmedizinischen Aufenthalts und endeten mit Entlassung, Verlegung oder Versterben des Patienten. Ein entsprechender Antrag (Nummer 18-920-101) zur Durchführung der Studie wurde im Vorfeld an der lokalen Ethikkommission eingereicht und bewilligt.

Primär wurden alle volljährigen Patienten, die mit der (Aufnahme-)diagnose einer schweren Lebererkrankung auf der gastroenterologischen Intensivstation behandelt wurden, nach ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme eingeschlossen. Patienten, bei denen eine Abdomensonographie auf Grund anatomischer, konstitutioneller oder psychischer Verhältnisse nicht möglich bzw. nicht sinnvoll war, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Alle wachen, ansprechbaren und orientierten Patienten wurden von einem Studienarzt über Hintergrund, Durchführung und Risiken der Studie informiert und aufgeklärt. Da es sich bei intubiert-beatmeten oder hepatoenzephalopathischen Patienten um besonders schutzbedürftige Personen handelt, die sich selbst nicht adäquat zur Studienteilnahme äußern können, wurden stellvertretend die gesetzlichen Betreuer durch den Studienarzt aufgeklärt. Erst nach Einwilligung zur Studienteilnahme durch die Patienten selbst oder durch die gesetzlichen Betreuer wurden die Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Entsprechende Aufklärungs- und Einwilligungsdokumente (siehe Anhang) sind im Vorfeld der Studie gemeinsam durch den Studienbetreuer und den Doktoranden erarbeitet worden.

2.2 Patientenbezogene Parameter

Das Erheben von patientenbezogenen Parametern dient der Beurteilung des untersuchten Patientenkollektivs und liefert dadurch wichtige Hinweise über die Aussagekraft der Studie. Über das klinikinterne Informationssysteme MetaVision Suite® (iMDsoft, Israel) wurden allgemeine Daten wie Vorname, Nachname, Patienten-ID, Geschlecht und Alter erfasst. Die Diagnose, welche aktuell für die Aufnahme auf der Intensivstation ursächlich war, wurde ausgewählt und im Studienbogen als Aufnahmeidiagnose notiert. Weiterhin wurden die Erkrankungen der Leber und ihre zugrundeliegende Ätiologie erfasst. Anatomische, klinische und sonstige Besonderheiten, welche die statistische Auswertung der erfassten Parameter beeinflussen könnten, wurden ebenfalls im Studienbogen aufgenommen.

2.3 Sonographische Parameter

2.3.1 Untersuchungstechnik

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt und durch zwei erfahrene, in der Ultraschalldiagnostik ausgebildete, Ärzte beaufsichtigt und kontrolliert. Die Untersuchung wurde direkt am Intensivbett in Rückenlage oder Linksseitenlage mit abduziertem Arm vorgenommen. Die sonographischen Parameter wurden bei Patienten mit selbstständiger Spontanatmung in Atemstillstand nach normaler In- und Expiration erfasst. Wenn es die intensivmedizinische Situation und die Anatomie der V. portae und A. hepatica zuließ, erfolgten drei voneinander unabhängige Untersuchungen, bei denen jedes Mal der Schallkopf neu angesetzt wurde. Nach Abschluss der Untersuchung wurde der Mittelwert berechnet und als erfasster Parameter im Studienbogen eingetragen.

Die gesamte Bildgebung und Verarbeitung der Aufzeichnungen wurde am mobilen Ultraschallsystem Noblus® (Hitachi Aloca Medical, Ltd., Japan) durchgeführt. Die Erfassung der hämodynamischen Parameter erfolgte durch einen Konvexschallkopf mit einem Frequenzbereich von 1-5 MHz. Die Dokumentation der sonographischen Parameter erfolgte über den Ausdruck von Bildern durch das Ultraschallgerät.

2.3.2 Maximale Flussgeschwindigkeit der Vena portae

Die Pfortader entsteht aus dem Zusammenfluss der V. mesenterica superior und V. splenica. Sie verläuft zusammen mit der A. hepatica propria und dem Ductus choledochus im Ligamentum hepatoduodenale. Mittels Duplexsonographie kann die Geschwindigkeit des Pfortaderflusses bestimmt und somit ein wichtiger Indikator für die Leberdurchblutung erhoben werden. Zunächst wurde die Leberpforte mit einem rechts lateralen Interkostalschnitt aufgesucht und die Pfortader im B-Mode mittels Farb-Doppler-Sonographie dargestellt. Durch Drehen des Schallkopfes konnte die V. portae im Längsschnitt eingestellt werden. Die Spitzengeschwindigkeit der V. portae wurde bei jeder Untersuchung im Ligamentum hepatoduodenale nach Zufluss des Konfluenz, auf Höhe der Kreuzung von A. hepatica und Pfortader gemessen. Nach Zuschalten des PW-Dopplers und Platzierung eines „sample volume“ in der Gefäßmitte wurde ein Doppler-Signal über mehrere Herzzyklen abgeleitet und das Flussprofil aufgezeichnet. Der θ Winkel zwischen Ultraschallstrahl und Gefäßachse wurde manuell auf unter 60° korrigiert, da die Literatur für größere Winkel eine starke Beeinflussung der Messgenauigkeit der Flussgeschwindigkeit beschreibt (34,39–43). Erst nach der Winkelkorrektur wurde die maximale Flussgeschwindigkeit der V. portae (Portal Vein velocity = PVv) am Ultraschallbildschirm abgelesen und in Zentimeter pro Sekunde (cm/s) angegeben.

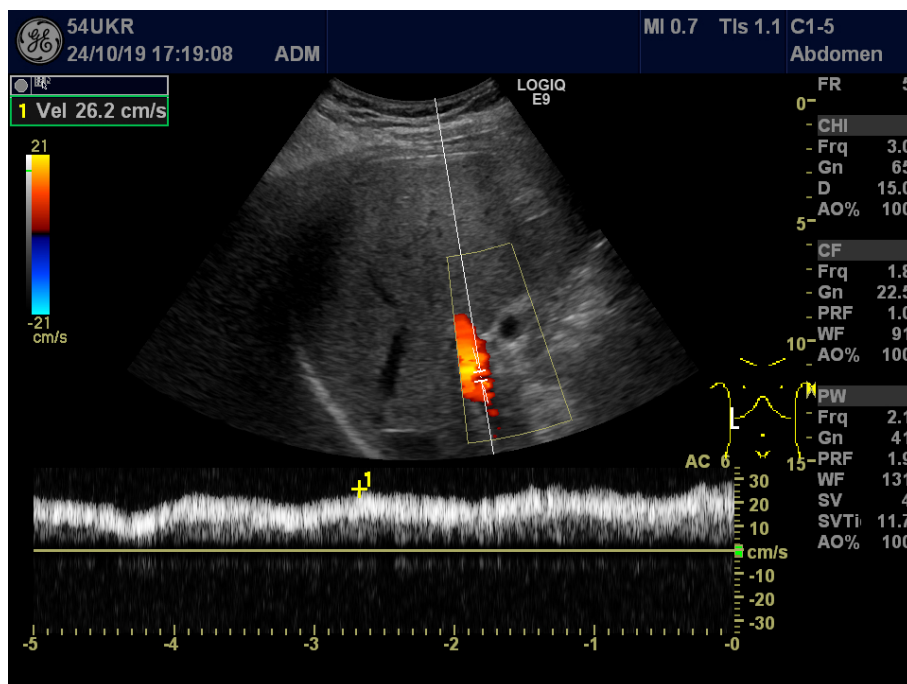


Abb. 1: Dopplersonographie der Pfortader in Triplex-Technik (B-Bild + Farbdoppler + Spektraldoppler). Gemessen wurde die maximale Flussgeschwindigkeit auf Höhe der Leberarterie nach Winkelkorrektur. Hier im Beispiel betrug die PVv 26,2 cm/s. Zu beachten ist eine atemabhängige Undulation des Pfortaderflusssignals.

2.3.3 Resistance Index der Arteria hepatica propria

Die A. hepatica propria ist ein Gefäßast der A. hepatica communis aus dem Truncus coeliacus. Auch sie verläuft im Ligamentum hepatoduodenale und teilt sich in ihrem weiteren Verlauf in einen Ramus sinister und dexter zur Versorgung der Leber auf. Da der Gefäßwiderstand der A. hepatica die Leberdurchblutung maßgeblich beeinflusst, ist es sinnvoll, diesen Flussparameter sonographisch zu erfassen. Der arterielle Widerstand kann quantitativ durch verschiedene Indizes beurteilt werden, wobei der Hepatic Artery Resistance Index (HARI) der am häufigsten benutzte Doppler Parameter zur Evaluation des arteriellen Widerstands ist (40). Um den HARI bestimmen zu können, wurde zunächst die Arterie in ihrem Längsschnitt mittels rechts lateralem Interkostalschnitt und Farb-Doppler-Bildgebung sichtbar gemacht. Weiter wurde das arterielle Flussignal ungefähr auf Höhe der Überkreuzung von A. hepatica propria und V. portae mittels PW-Doppler abgeleitet. Die Berechnung des Hepatic Artery Resistance Index erfolgte automatisch durch das Ultraschallgerät anhand folgender Gleichung (40,41,44):

$$\text{HARI} = \frac{(\text{PSV} - \text{EDV})}{\text{PSV}}$$

PSV = peak systolic velocity

EDV = end diastolic velocity

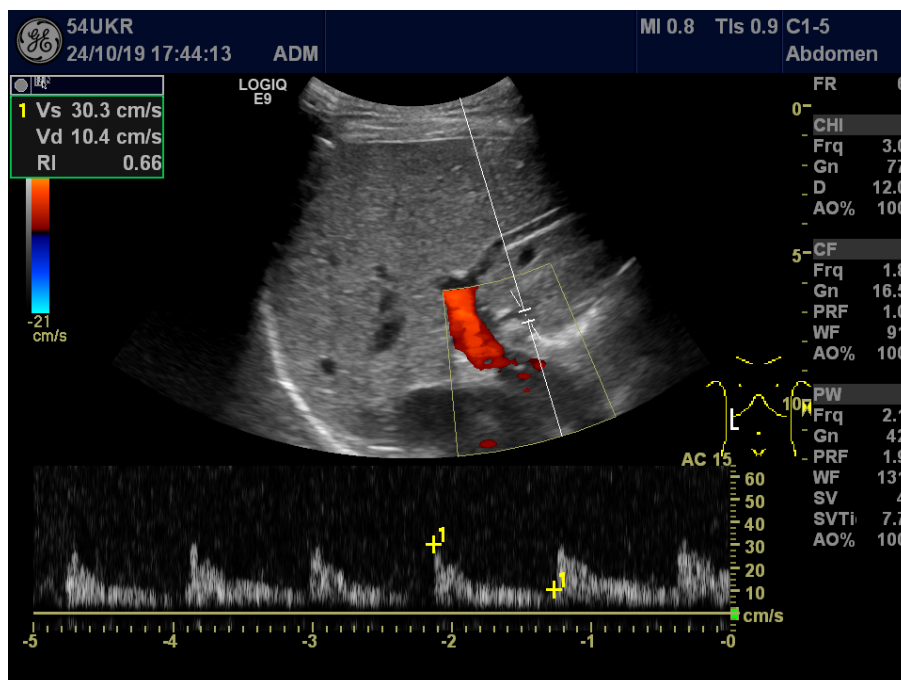


Abb. 2: Dopplersonographie der Leberarterie in Triplex-Technik (B-Bild + Farbdoppler + Spektrodoppler). Zu sehen ist die Ableitung des arteriellen Flusssignals, in dem manuell die PSV und EDV markiert wurden. Die Berechnung des HARI erfolgte automatisch durch das Ultraschallgerät und betrug in diesem Beispiel 0,66.

2.3.4 Gefäßdurchmesser der Vena cava inferior

Der Durchmesser der V. cava inferior wurde im Längsschnitt distal der Einmündung der Lebervenen sonographisch gemessen. Dabei wurde ein Durchmesser über 2,5 cm in Verbindung mit einer fehlenden atemabhängigen Kaliberschwankung als Hinweis für eine hämodynamische Stauung gewertet. Diese Erhebung diente dazu, Patienten mit übermäßig starker Stauung von der statistischen Analyse auszuschließen, um keine Beeinflussung der Perfusionsparameter durch den Volumenstatus zu riskieren.

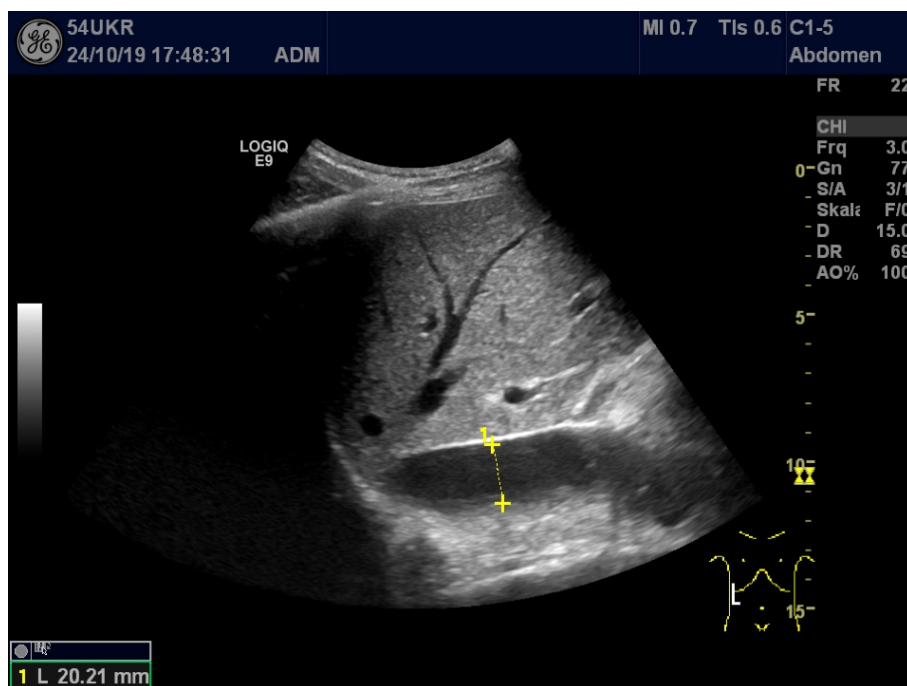


Abb. 3: Sonographische Darstellung der unteren Hohlvene im B-Bild. Gemessen wurde der Gefäßdurchmesser im Längsschnitt distal der Einmündung der Lebervenen. In diesem Beispiel betrug der Durchmesser 2,21 cm.

2.3.5 Flussprofil der Venae hepaticae

Zur Beurteilung des Flussprofils der Lebervenen wurde der Lebervenenstern im B-Bild dargestellt und das Flussprofil einer der drei Lebervenen kurz vor ihrer Einmündung in die V. cava inferior abgeleitet. Es wurde zwischen mono-, bi- oder triphasischem Flussprofil unterschieden und vor allem darauf geachtet, ob sich ein Verschluss der Lebervenen z.B. im Rahmen eines Budd-Chiari-Syndroms zeigte. Eine Abflussstörung der Lebervenen hätte zum Ausschluss des Patienten geführt.

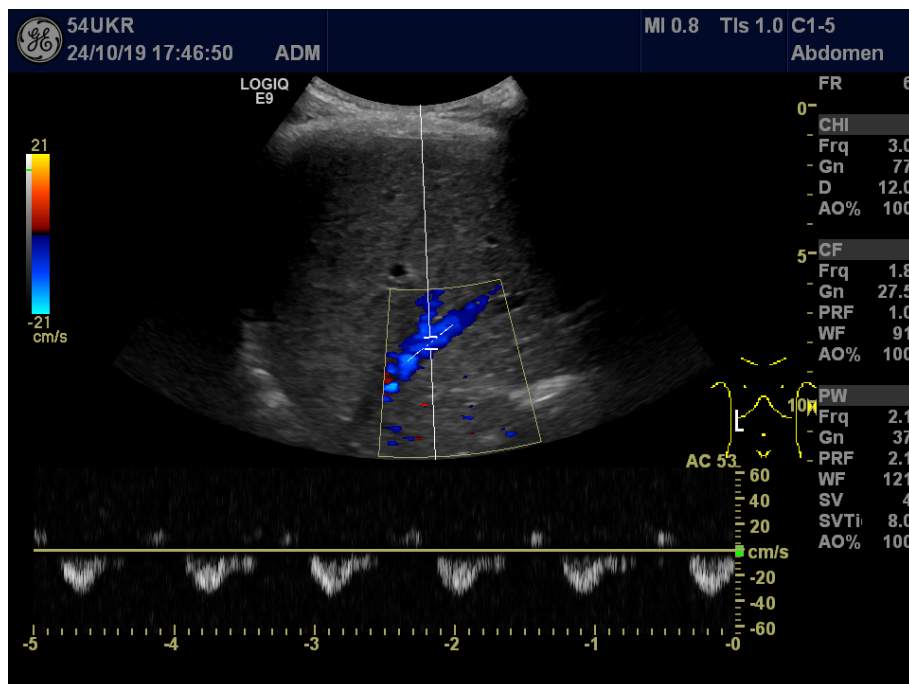


Abb. 4: Dopplersonographie der Lebervenen in Triplex-Technik (B-Bild + Farbdoppler + Spektraldoppler). Zu sehen ist die Ableitung eines biphasischen Flussprofils ohne Hinweise auf eine Lebervenenstauung oder Abflussstörung.

2.3.6 Sonographische Zusatzbefunde

Zusätzlich zur sonographischen Erhebung der hepatischen Perfusionsparameter wurden Nebenergebnisse, die während den Ultraschalluntersuchungen aufgefallen waren, erfasst. Zur Verbesserung der Behandlung von Patienten mit schweren Lebererkrankungen wurden diese Zusatzbefunde mit den behandelnden Ärzten auf der Intensivstation abgeklärt und ggf. eine weitere Diagnostik oder Therapie eingeleitet. Bei jeder Abdomensonographie wurde speziell die Milz im Längsschnitt vermessen und bei einer maximalen Ausdehnung über 12 cm als Splenomegalie gewertet. Es wurde weiterhin auf Zusatzbefunde wie Aszites, TIPS- bzw. Pfortaderthrombosen, Cholestase, Cholezystitis, Cholezystolithiasis und hepatische oder splenische Raumforderungen geachtet.

2.4 Klinische Parameter

2.4.1 Laborwerte

Das Erheben der Werte für Serumkreatinin (Krea), Gesamt-Serumbilirubin (Bili) und International Normalized Ratio (INR) erlaubt die Berechnung des MELD Scores (Model for End-Stage Liver Disease), welcher als Indikator für das Outcome der Patienten mit schweren Lebererkrankungen dient und später näher beschrieben wird. Die Lebertransaminasen (GOT bzw. GPT) und das Serumalbumin (Alb) zeigen den Grad der Leberzellschädigung bzw. der eingeschränkten Synthesefunktion an und können so den Zustand der Leberschädigung quantifizieren. Um zu überprüfen, ob eine Veränderung im Natriumspiegel (Na) den Verlauf der Leberperfusion beeinflusst, wurde der Wert für das Serumnatrium regelmäßig erhoben. Weiterhin wurden die Laborwerte für C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Leukozyten (Leuko) erfasst, um einen möglichen Einfluss entzündlicher Prozesse auf die Leberdurchblutung untersuchen zu können. Nachfolgende Tabelle gibt die erfassten Laborwerte mit ihren Maßeinheiten und den Gründen ihrer Erhebung zur besseren Übersicht wieder.

Laborparameter	Maßeinheit	Erhebungsgrund
Serumkreatinin	mg/dl	Berechnung des MELD Scores
Gesamt-Serumbilirubin	mg/dl	
International Normalized Ratio	keine Einheit	
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	U/l	Parameter für Leberzellschädigung
Glutamat-Pyruvat-Transaminase	U/l	
Serumnatrium	mmol/L	
Serumalbumin	g/l	Parameter für Synthesefunktion der Leber
C-reaktives Protein	mg/l	Parameter für Entzündungsprozesse
Procalcitonin	ng/ml	
Leukozyten	l/nl	

Tab. 1: Auflistung der erfassten Laborparameter mit ihren Maßeinheiten und dem speziellen Grund ihrer Erhebung.

2.4.2 Kreislauf

Zur Behandlung der Probanden auf der Intensivstation wurden die Katecholamine bzw. vasoaktiven Substanzen Noradrenalin (Nor), Adrenalin (Adr), Terlipressin (Terli), Vasopressin (Vaso) und Dobutamin (Dbt) eingesetzt. Um eine Abhängigkeit der Leberperfusion von diesen kreislaufunterstützenden Medikamenten zu untersuchen, wurden die Medikamente in ihrer ge-

neuen Dosierung erfasst. Der systolische (Syst), diastolische (Diast) und mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wurden ebenfalls zur Zeit der Ultraschalluntersuchung erhoben. Nachfolgende Tabelle stellt die Kreislaufparameter und ihre Maßeinheiten dar.

Kreislaufparameter	Maßeinheit
Systolischer Blutdruck	mmHg
Diastolischer Blutdruck	mmHg
Mittlerer arterieller Blutdruck	mmHg
Noradrenalin	mg/h
Adrenalin	mg/h
Terlipressin	µg/h
Vasopressin	IE/h
Dobutamin	mg/h

Tab. 2: Auflistung der erfassten Kreislaufparameter mit ihren Maßeinheiten.

2.4.3 Beatmung

Teilweise mussten die Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation invasiv beatmet werden. Um den Zusammenhang zwischen sonographisch erhobenen Perfusionsparametern und der Beatmungssituation prüfen zu können, wurde erfasst, ob ein Proband eine invasive Beatmung während der intensivmedizinischen Behandlung erhielt und wie hoch dabei die Werte für den PEEP (Positiv End-Expiratory Pressure) und den Ppeak (Peak pressure/Spitzendruck) waren. Die unten aufgeführte Tabelle zeigt die erhobenen Beatmungsparameter und ihre Maßeinheiten.

Beatmungsparameter	Maßeinheit
Positiv End-Expiratory Pressure	cmH2O
Peak pressure/Spitzendruck	cmH2O
Invasive Beatmung	ja oder nein

Tab. 3: Auflistung der erfassten Beatmungsparameter mit ihren Maßeinheiten

2.5 Outcome

2.5.1 MELD Score

Der MELD Score ist ein guter Indikator für das Outcome von Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium, da mit dessen Hilfe der Schweregrad der Lebererkrankung eingeschätzt und die verbleibende Lebenszeit prognostiziert werden kann. Aus den Laborwerten für Serumkreatinin, Gesamt-Serumbilirubin und INR wurde für jeden Patienten nach dessen Ultraschalluntersuchung der MELD Score individuell anhand folgender Gleichung berechnet (45–47):

$$\text{MELD Score} = 9,57 \times \ln(\text{Krea}) + 3,78 \times \ln(\text{Bili}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$$

Bei Probanden, die in der letzten Woche zweimal oder öfters eine Dialyse erhielten, wurde der Wert für das Serumkreatinin zur korrekten Berechnung des MELD Scores auf 4 mg/dl korrigiert (46). Es wurde vermerkt, wenn der Proband zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung dialysiert wurde, um eine mögliche Beeinflussung der sonographisch erhobenen Parameter durch die Dialyse erkennen zu können.

2.5.2 Aufenthaltsdauer

Die Verweildauer auf der Intensivstation ist ein weiterer Teilaspekt für das Outcome von Patienten mit schweren Lebererkrankungen. Deshalb wurde die Aufenthaltsdauer für jeden Probanden in Tagen erfasst, um sie auf einen Zusammenhang mit dem zeitlichen Verlauf der Leberperfusion überprüfen zu können.

2.5.3 Intrahospitale Mortalität

Die Mortalität der untersuchten Probanden während des stationären Aufenthalts ist einer der wichtigsten Indikatoren ihres Outcomes und wurde deswegen im Rahmen der Studie erhoben.

2.6 Auswertung und statistische Analyse

Alle erhobenen Daten wurden zuerst in Studienbögen schriftlich notiert, danach anonymisiert in dem Statistikprogramm SPSS Statistics® Version 25 (IBM, USA) verwaltet und statistisch ausgewertet.

Für die Auswertung und Diskussion der erhobenen Daten wurden statistische Parameter wie Häufigkeiten, Mittelwerte (mean), Standardabweichungen (SD) und Spannweiten (range) verwendet. Korrelationsanalysen nach Pearson wurden angewandt, um den Zusammenhang von Perfusionsparametern mit Klinik und Outcome der Patienten zu untersuchen. Die Stärke und Richtung der Zusammenhänge wurde dabei durch den ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) beschrieben. Grundsätzlich bedeutet ein positiver Korrelationskoeffizient, dass ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern besteht. Dagegen drückt ein negativer Koeffizient einen entgegengesetzten Zusammenhang aus, bei dem der eine Parameter steigt, während der andere fällt bzw. umgekehrt. Die Werte des Korrelationskoeffizienten können prinzipiell zwischen -1 und 1 liegen, wobei $r = |1|$ einen perfekten Zusammenhang und $r = 0$ keinen Zusammenhang darstellt. Zur näheren Quantifizierung wurden lineare Regressionsanalysen zwischen den Perfusionsparametern und dem MELD Score durchgeführt und mittels R^2 -Wert beschrieben. Im Rahmen der Studie wurden Unterschiede in den erhobenen Parametern für bestimmte Gruppen innerhalb der gesamten Studienpopulation ermittelt. Die Überprüfung dieser Unterschiede auf ihre Signifikanz erfolgte durch die jeweils dafür notwendigen statistischen Tests. Entsprechend ihrer Voraussetzungen zur Durchführung wurden Mann-Whitney-U-Tests für nicht normalverteilte Variablen und t-Tests für normalverteilte Variablen mit gleicher Varianz angewendet. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Untersuchungsanzahl

Im Rahmen der Studie erfolgten insgesamt 187 Untersuchungen an 50 eingeschlossenen Patienten (mean 3,74; range 1-12). Jeder Proband wurde folglich während seines Aufenthaltes auf der Intensivstation im Durchschnitt mindestens dreimal untersucht.

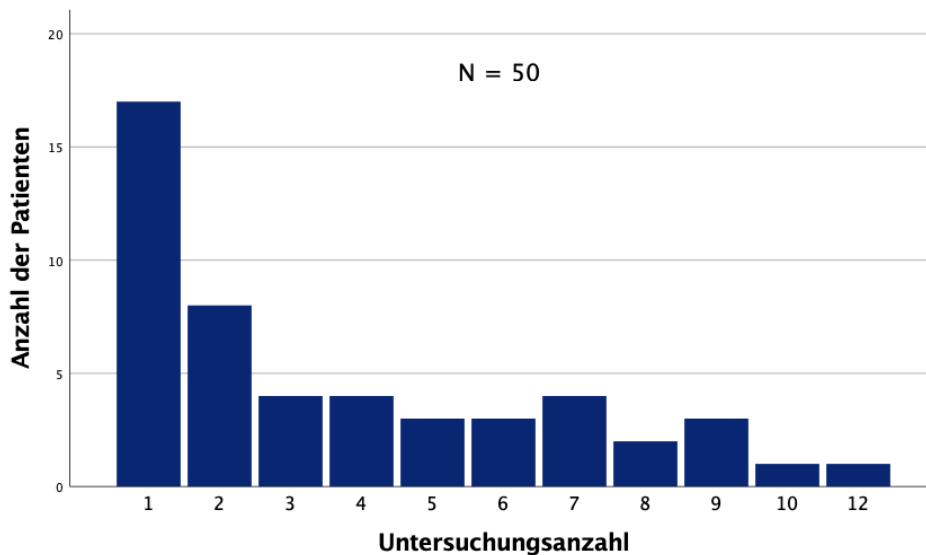


Abb. 5: Balkendiagramm zur Darstellung der Untersuchungsanzahl verteilt auf die 50 eingeschlossenen Probanden. Insgesamt wurden die Probanden 187-mal (mean 3,74, range 1-12) untersucht. 17 Probanden konnten nur einmal, die restlichen 33 Probanden mindestens zweimal sonographiert werden.

Die sonographischen Perfusionsparameter HARI und maximale PVv konnten in ihrem Verlauf nur bei Patienten, die während ihres stationären Aufenthalts mehr als einmal untersucht wurden, analysiert werden. Von den 50 eingeschlossenen Studienteilnehmern wurden 33 Patienten (66 %) mindestens zweimal untersucht. Die restlichen 17 Probanden (34 %) konnten im Verlauf der stationären Behandlung nur einmal sonographiert werden.

3.1.2 Geschlecht und Alter

Von den 50 untersuchten Patienten waren 34 (68 %) männlich und 16 (32 %) weiblich.

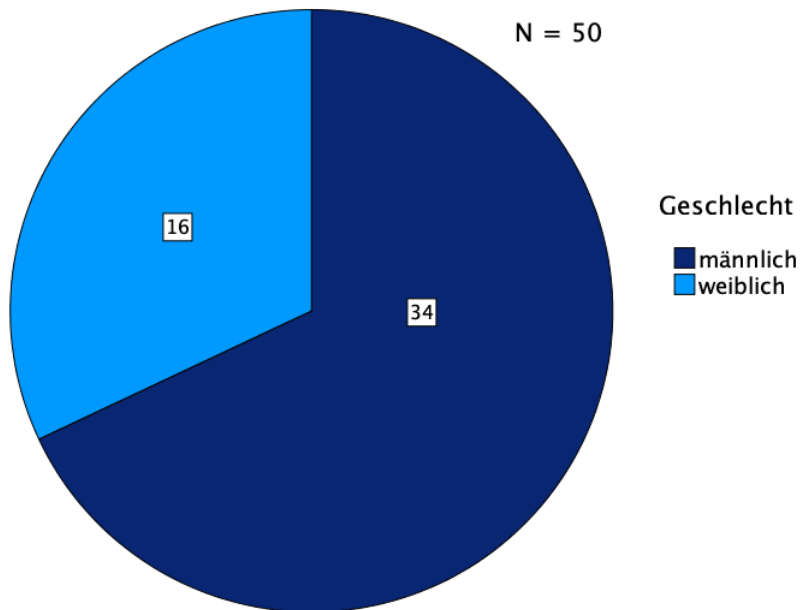


Abb. 6: Kreisdiagramm zur Darstellung der Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Probanden. Von den 50 Probanden waren 16 weiblich (32%) und 34 (68%) männlich.

Die Altersspanne der Probanden reichte von 39 bis 90 Jahren (mean 59,7; SD \pm 10,3 Jahre).

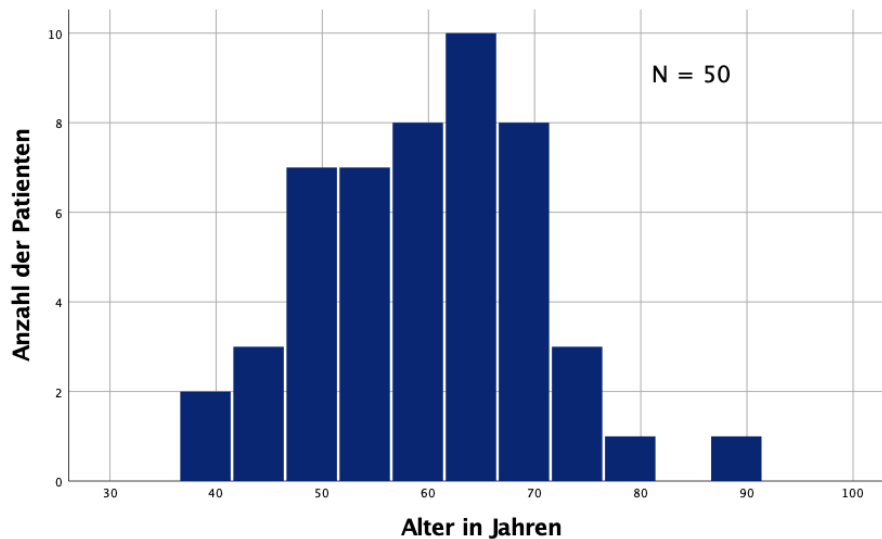


Abb. 7: Balkendiagramm zur Darstellung der Altersverteilung der eingeschlossenen Probanden. Die 50 Probanden waren im Mittel 59,7 Jahre alt (SD \pm 10,3; range 39-90).

3.1.3 Aufnahmediagnosen

Die Aufnahmediagnosen geben einen ersten Eindruck über die klinische Situation der Probanden und begründet deren stationäre Aufnahme zur intensivmedizinischen Behandlung bzw. Überwachung. Wegen der Vielzahl an unterschiedlichen Aufnahmediagnosen wurden sie zur besseren Übersicht in Kategorien mit ähnlicher Thematik zusammengefasst. Solche Diagnosen, die nicht in Kategorien zusammengefasst werden konnten und nur einmal vorkamen, wurden unter der Kategorie „Sonstiges“ aufgelistet.

Die Aufnahmediagnosen der 50 Studienteilnehmer unterteilten sich in akut-auf-chronisches Leberversagen (n = 12), dekompensierte Leberzirrhose (n = 11), akutes Leberversagen (n = 6), Gallengangserkrankungen (n = 6), gastrointestinale Blutungen (n = 5), postinterventionelle Überwachung nach TIPS-Anlage (n = 2), Herz-Kreislauf-Stillstand bei Z.n. Reanimation (n = 2), pulmonale Dekompensation (n = 2) und in sonstige Aufnahmediagnosen (n = 4). Die Kategorie „Sonstiges“ fasst die Aufnahmediagnosen der Hyponatriämie (n = 1), des kardiogenen Schocks (n = 1), des akuten Abdomens (n = 1) und der Urosepsis (n = 1) zusammen.

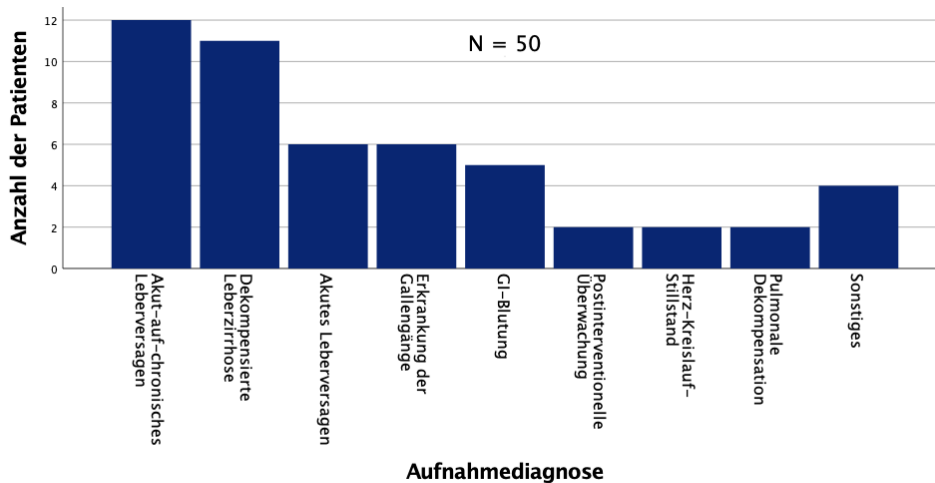


Abb. 8: Balkendiagramm zur Darstellung der Aufnahmediagnosen für die eingeschlossenen Probanden: Akut-auf-chronisches Leberversagen (n = 12), dekompensierte Leberzirrhose (n = 11), akutes Leberversagen (n = 6), Erkrankungen der Gallengänge (n = 6), GI-Blutungen (n = 5), postinterventionelle Überwachung (n = 2), Herz-Kreislauf-Stillstand (n = 2), pulmonale Dekompensation (n = 2) und Sonstiges (Hyponatriämie n = 1, kardiogener Schock n = 1, akutes Abdomen n = 1, Urosepsis n = 1).

3.1.4 Schwere Lebererkrankungen

Die 50 untersuchten Probanden wiesen eine Vielzahl an unterschiedlichen Lebererkrankungen bzw. Ätiologien für ihre Lebererkrankungen auf. Bei einigen Patienten konnte mehr als eine Ursache für die Entstehung der Lebererkrankungen erhoben werden.

Die äthyltoxische Leberzirrhose stellte die Hauptursache für die schweren Lebererkrankungen der Probanden dar. Am häufigsten trat sie als alleinige Ursache (n = 22) auf, kam jedoch auch in Kombination mit viralen Hepatitiden oder im Rahmen von hepatozellulären Karzinomen vor. Eine Leberzirrhose idiopathischer Genese wurde bei 3 weiteren Probanden erhoben. Virale Hepatitiden führten bei 4 der untersuchten Patienten zur schweren Lebererkrankung. Dabei handelte es sich um eine Virushepatitis A (n=1), B (n=1), C (n=1) und eine Kombination aus B, C und E (n=1). Bei 6 Probanden wurde ein akutes Leberversagen, das entweder stauungsbedingt oder nach Einnahme hepatotoxischer Medikamente auftrat, diagnostiziert. Sowohl das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), als auch das HCC waren bei jeweils 3 Probanden ursächlich für ihre Lebererkrankungen. Im Gegensatz zum CCC kam das HCC jedoch nicht isoliert als Ursache vor, sondern trat zusammen mit einer äthyltoxischen Leberzirrhose auf. Autoimmunerkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis (n=2) oder die primär biliäre Cholangitis (n=2) waren bei 4 Probanden der Grund für ihre Lebererkrankungen. Weitere Ursachen wie Z.n. Lebertransplantation (n = 1), kavernöse Transformation der Pfortader (n = 1), Cholangiosepsis (n = 1), sekundär sklerosierende Cholangitis mit hepatotoxischer Medikation (n = 1) und Hämochromatose (n =1) wurden erhoben. Nachfolgend sind die Lebererkrankungen der untersuchten Probanden in zusammengefasster Form aufgelistet.

Lebererkrankungen	Patientenanzahl (N = 50)
Leberzirrhose äthyltoxischer Genese	22
Akutes Leberversagen	6
Autoimmunerkrankung der Leber	4
Virale Hepatitiden	4
Leberzirrhose idiopathisch/kryptogen/unklar	3
HCC	3
CCC	3
Z.n. Lebertransplantation	1

Kavernöse Transformation der Pfortader	1
Cholangiosepsis	1
Sekundär sklerosierende Cholangitis + hepatotoxische Medikation	1
Hämochromatose	1

Tab. 4: Auflistung der Lebererkrankungen, die zum Studieneinschluss der 50 untersuchten Probanden geführt haben.

3.1.5 Patienten mit Leberzirrhose

Wie oben beschrieben, setzte sich das untersuchte Patientenkollektiv hauptsächlich aus Probanden mit Leberzirrhose zusammen. Von 50 untersuchten Patienten zeigten 36 (72 %) eine Leberzirrhose. Diese Patienten wurden anhand ihrer Erkrankungsursache, des klinischen Stadiums und der Child-Klassifikation weiter unterteilt.

Es gibt viele Ursachen bzw. primäre Lebererkrankungen, die nach chronischem Verlauf im Endstadium einer Leberzirrhose münden.

Für die 36 Probanden mit Leberzirrhose konnten 41 Ursachen für das Entstehen der Leberzirrhose ermittelt werden, wobei einige Patienten mehr als eine Ursache aufwiesen. Zur besseren Übersicht wurden die einzelnen Ätiologien in sechs Kategorien zusammengefasst. Ein chronischer Alkoholabusus war bei 28 Probanden (68 %) ursächlich für ihre Leberzirrhose und machte damit den größten Anteil an auslösenden Faktoren aus. Die weiteren Ätiologien differenzierten sich in Leberzirrhosen auf Grund von Erkrankungen der Gallenwege (n = 4), chronischen Hepatitiden (n = 3), medikamentös induzierten Leberschäden (n = 2), NASH/NAFLD (n = 1) und idiopathischen/kryptogenen/unbekannten Ursachen (n = 3).

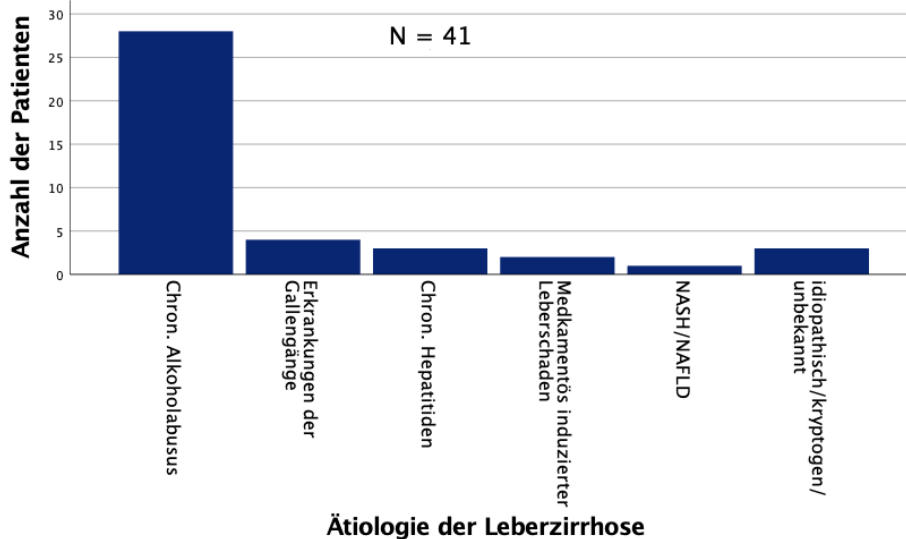


Abb. 9: Balkendiagramm zur Darstellung der Ätiologie für die Probanden mit Leberzirrhose. Von den 50 eingeschlossenen Probanden wiesen 36 (82%) eine Leberzirrhose mit 41 möglichen Ursachen auf. Diese waren: Chronischer Alkoholabusus (n = 28), Erkrankungen der Gallengänge (n = 4), chronische Hepatitiden (n = 3), medikamentös induzierte Leberschäden (n = 2), NASH/NAFLD (n = 1), idiopathisch/kryptogen/unbekannt Ursachen (n = 3).

Die Leberzirrhose als Endstadium einer chronischen Lebererkrankung wurde anhand ihres klinischen Stadiums weiter unterteilt. Bei 7 Probanden (19 %) lag eine kompensierte Leberzirrhose vor, die nicht der primäre Grund für die intensivmedizinische Behandlung war und nur als Begleiterkrankung auftrat. Dagegen stellte sich die Leberzirrhose bei 17 der 36 Studienteilnehmern (47 %) in dekompensiertem Stadium dar und hatte deshalb zur stationären Aufnahme geführt. Weitere 12 Patienten (33 %) wurden mit einer Leberzirrhose im Rahmen eines akut-auf-chronischen Leberversagens hospitalisiert. Grund dafür war eine plötzliche Dekompensation der vorbestehenden Leberzirrhose mit zusätzlichem Organversagen.

Die Child-Klassifikation dient der Einteilung der Leberzirrhose anhand des Schweregrades der Symptome. Für die 36 Probanden mit diagnostizierter Leberzirrhose wurde bei stationärer Aufnahme das Child Stadium A (n = 1), B (n = 12) und C (n = 23) erhoben.

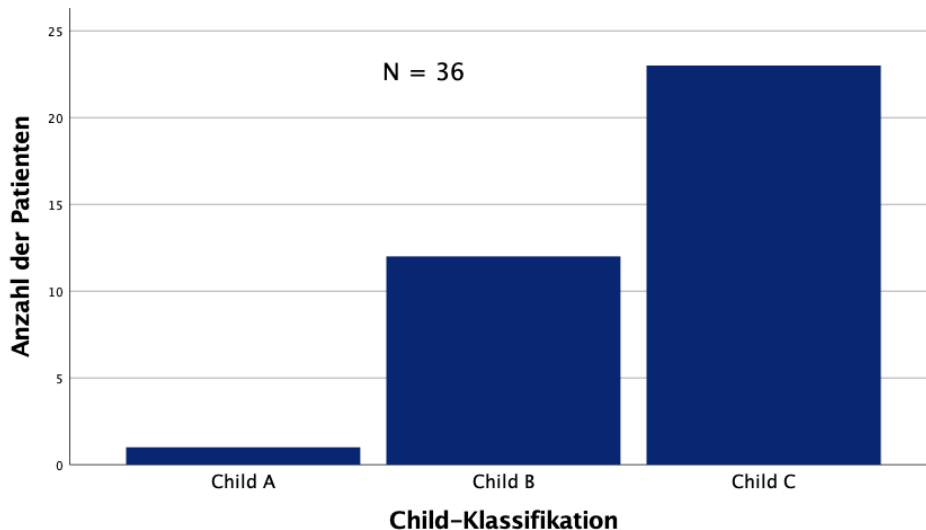


Abb. 10: Balkendiagramm zur Darstellung der Child-Klassifikation für die 36 Probanden mit Leberzirrhose. Es wurden folgende Stadien erhoben: Child A (n = 1), Child B (n = 12) und Child C (n = 23).

3.1.6 Übersicht zu klinischen und demographischen Kenndaten

Zur besseren Übersicht sind die grundlegenden Kenndaten der untersuchten Probanden in nachfolgender Tabelle nochmal als Baseline-Merkmale zusammenfassend dargestellt.

Baseline-Merkmale	Gesamte Studienpopulation (N = 50)
Alter [Jahre]: mean ± SD (range)	59,7 ± 10,3 (39-90)
Geschlecht: n (%)	
Weiblich	16 (32,0)
Männlich	34 (68,0)
Aufnahmediagnose: n (%)	
Akut-auf-chronisches Leberversagen	12 (24,0)
Dekompensierte Leberzirrhose	11 (22,0)
Akutes Leberversagen	6 (12,0)
Gallengangserkrankungen	6 (12,0)
Blutungen	5 (10,0)
Z.n. TIPS-Anlage	2 (4,0)
Z.n. Reanimation	2 (4,0)
Pulmonale Dekompensation	2 (4,0)
Sonstige Aufnahmediagnosen	4 (8,0)
Lebererkrankung: n (%)	

Leberzirrhose äthyltoxischer Genese	22 (44,0)
Akutes Leberversagen	6 (12,0)
Autoimmunerkrankung der Leber	4 (8,0)
Virale Hepatitiden	4 (8,0)
Leberzirrhose idiopathischer Genese	3 (6,0)
HCC	3 (6,0)
CCC	3 (6,0)
Sonstige Lebererkrankungen	5 (10,0)
Patienten mit Leberzirrhose: n (%)	36 (72,0)
Ätiologie der Leberzirrhose: n (%)	total N = 41
äthyltoxisch	28 (68,3)
Gallenwegserkrankungen	4 (9,8)
chronische Hepatitiden	3 (7,3)
idiopathisch/kryptogen	3 (7,3)
medikamentös toxisch	2 (4,9)
NASH/NAFLD	1 (2,4)
Child-Klassifikation der Leberzirrhose: n (%)	total N = 36
A	1 (2,8)
B	12 (33,3)
C	23 (63,9)
MELD Score bei Aufnahme: mean \pm SD (range)	25,2 \pm 8,6 (8-40)

Tab. 5: Baseline-Merkmale der Studienpopulation (N = 50).

3.2 Übersicht zu erhobenen Parametern

Eine beschreibende Statistik ermöglicht grundsätzlich einen ersten Überblick über die Gesamtheit der ermittelten Daten. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die regelmäßigen Sonographien der V. cava und Vv. hepaticae weder eine extreme hämodynamische Stauung noch einen Lebervenenverschluss zeigten, sodass keine Probanden aus diesen Gründen von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Die Studie analysierte nicht nur die Absolutwerte der erhobenen Parameter, sondern legte den Fokus ihrer Auswertung vorrangig auf den zeitlichen Verlauf der ermittelten Daten. Dafür wurden die Verlaufparameter aus den Änderungen der erhobenen Absolutwerte errechnet und in der weiteren Arbeit als Δ -(delta-)Werte bezeichnet. Zur Übersicht sind die erhobenen Verlaufs- und Einzelparameter in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

Parameter	Absolutwerte mean ± SD (range)	Verlaufs-/Deltawerte mean ± SD (range)
MELD Score	25,8 ± 9,0 (7-40)	-0,3 ± 4,0 (-18-12)
HARI	0,74 ± 0,08 (0,55-0,95)	-0,003 ± 0,057 (-0,17-0,16)
PVv (cm/s)	19,2 ± 15,7 (-43,8-49,2)	0,4 ± 7,0 (-39,5-20,3)
Nor (mg/h)	0,29 ± 0,49 (0,0-2,2)	0,02 ± 0,56 (-1,50-2,00)
Adr (mg/h)	0,01 ± 0,07 (0,0-0,6)	0,004 ± 0,051 (0,00-0,60)
Terli (µg/h)	19,25 ± 57,30 (0-200)	-3,65 ± 56,11 (-200-200)
Dbt (mg/h)	0,19 ± 1,59 (0-15)	-0,11 ± 1,28 (-15,0-0,0)
Vaso (IE/h)	0,04 ± 0,34 (0-4)	0,02 ± 0,45 (-2-4)
MAP (mmHg)	76,67 ± 14,00 (49-122)	-1,65 ± 15,56 (-58-42)
PEEP (cmH2O)	7,76 ± 2,30 (4-14)	-0,07 ± 3,56 (-9-12)
Ppeak (cmH2O)	21,42 ± 4,42 (12-31)	-0,01 ± 8,94 (-23-29)
Na (mmol/l)	143,61 ± 7,99 (119-171)	0,66 ± 5,93 (-17-27)
Krea (mg/dl)	1,618 ± 1,10 (0,23-6,50)	-0,19 ± 0,76 (-3,70-2,17)
GOT (U/l)	191,73 ± 571,21 (11-7079)	7,82 ± 265,86 (-1393-1300)
GPT (U/l)	106,27 ± 266,96 (7-2646)	-2,26 ± 92,52 (-468-484)
Bili (mg/dl)	9,86 ± 8,59 (0,3-36,1)	0,01 ± 3,44 (-18-13,2)
Alb (g/l)	25,35 ± 5,41 (12,9-41,6)	-0,18 ± 4,88 (-19,3-24,5)
CRP (mg/l)	59,74 ± 56,29 (1,1-303,0)	-6,02 ± 37,07 (-206,2-84,7)
PCT (ng/ml)	2,29 ± 5,27 (0,05-37,89)	-0,52 ± 3,20 (-21,33-9,37)
INR	1,89 ± 0,67 (0,94-5,00)	0,01 ± 0,55 (-3,01-1,61)
Leuko (1/nl)	11,57 ± 7,82 (0,46-39,74)	-0,16 ± 4,36 (-14,92-14,93)

Tab. 6: Übersicht zu den erhobenen Labor-, Beatmungs-, Kreislauf- und sonographischen Parametern. Angegeben sind sowohl die Absolut- als auch die Verlaufswerte.

Das Prinzip der Unterscheidung zwischen Absolut- und Verlaufsparemtern soll exemplarisch anhand der drei oben beschriebenen Parameter HARI, PVv und MELD Score verdeutlicht werden. So zeigt die beschreibende Statistik, dass der mittlere MELD Score für die Probanden 25,8 Einheiten betrug und durchschnittlich mit jeder Untersuchung um 0,33 Einheiten abfiel. Die untersuchten Patienten hatten einen mittleren HARI von 0,74 Einheiten, der pro Untersuchung um 0,003 Einheiten sank. Dagegen betrug die durchschnittliche maximale PVv 19,2 cm/s und stieg im Verlauf der stationären Behandlung mit jeder Untersuchung um 0,4 cm/s an.

3.3 Zusammenhang zwischen Perfusionsparametern und Klinik

3.3.1 Laborwerte

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Leberperfusion und Klinik von intensivpflichtigen Patienten mit schweren Lebererkrankungen zu untersuchen, wurden die erhobenen Laborparameter gegen Δ HARI und Δ PVv korreliert. Die Korrelationsanalysen nach Pearson liefern für die Zusammenhänge zwischen Δ HARI bzw. Δ PVv und den laborchemischen Verlaufsparemtern folgende Korrelationskoeffizienten und p-Werte.

Labor- werte	Korrelation mit Δ HARI (n = 137)		Korrelation mit Δ PVv (n = 137)	
	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert
Δ Krea	0,359	0,016 x 10 ⁻³ *	-0,117	0,173
Δ Bili	0,193	0,024*	-0,053	0,537
Δ INR	0,329	0,085 x 10 ⁻³ *	-0,329	0,085 x 10 ⁻³ *
Δ GOT	-0,009	0,913	0,007	0,936
Δ GPT	-0,118	0,169	-0,018	0,838
Δ Na	-0,076	0,375	0,205	0,016*
Δ Alb	-0,037	0,674	0,028	0,752
Δ CRP	-0,006	0,947	0,033	0,704
Δ PCT	0,213	0,013*	-0,053	0,541
Δ Leuko	0,156	0,070	-0,154	0,073

Tab. 7: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson für Δ HARI und Δ PVv gegen Δ Laborwerte. Für jede Korrelation wurden die berechneten Koeffizienten (r) und ihre p-Werte angegeben. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant.

Die Tabelle zeigt, dass einige Laborwerte höhere Korrelationskoeffizienten zu den Perfusionsparametern aufweisen und somit stärkere Zusammenhänge zu Δ HARI und Δ PVv darstellen. Im folgenden Text werden vor allem diese Zusammenhänge und ihre Signifikanzwerte näher beschrieben.

Die Verlaufsparemtern der Laborwerte Krea, Bili und INR zeigen jeweils einen positiven Zusammenhang zu Δ HARI und einen negativen Zusammenhang zu Δ PVv auf. Dabei stellen

die Korrelationskoeffizienten für Δ Krea ($r = 0,359$), Δ Bili ($r = 0,193$) und Δ INR ($r = 0,329$ bzw. $-0,329$) nicht nur die stärksten der gefundenen Zusammenhänge der Laborwerte mit den Perfusionsparametern dar, sondern sind auch auf dem Niveau von 0,05 signifikant. Da die Erfassung der drei Laborwerte hauptsächlich der Berechnung des MELD Scores dient und der MELD Score als Indikator des Outcomes später auf seinen Zusammenhang mit den Perfusionsparametern untersucht wird, wird der Zusammenhang der drei einzelnen Laborwerte mit Δ HARI und Δ PVv an dieser Stelle nicht weiter quantifiziert. Die Verlaufswerte der Transaminasen GOT und GPT stehen nicht in einem signifikanten Zusammenhang mit Δ HARI und Δ PVv. Dagegen beschreibt der Korrelationswert für Δ Na ($r = 0,205$) einen positiven Zusammenhang mit Δ PVv und ist statistisch signifikant ($p = 0,016$). Der Mittelwert für das Serumnatrium liegt bei den 50 untersuchten Probanden bei $143,6 (\pm 8,0)$ mmol/L und steigt im Durchschnitt mit jeder Untersuchung um $0,7 (\pm 5,2)$ mmol/L (vgl. Tab. 6) an. Aufgrund des gleichgerichteten Zusammenhangs bedeutet ein steigender Serumnatriumwert eine Erhöhung der maximalen PVv. Die Verlaufswerte des Albuminspiegels korrelieren nur sehr schwach mit Δ HARI und Δ PVv und sind statistisch nicht signifikant. Die Korrelation der Entzündungsindikatoren mit den Perfusionsparametern zeigt nur zwischen Δ PCT und Δ HARI einen stärkeren, signifikanten Zusammenhang ($r = 0,213$; $p = 0,013$). Durchschnittlich beträgt der Procalcitoninwert für die Probanden $2,3 (\pm 5,3)$ ng/ml und sinkt von Untersuchung zu Untersuchung um $0,5 (\pm 3,2)$ ng/ml ab. Im Verlauf der stationären Behandlung fällt der HARI bei gleichzeitig sinkendem Procalcitoninwert.

3.3.2 Kreislauf

Für die Korrelation von Δ HARI bzw. Δ PVv gegen den Verlauf der Kreislaufparameter ergeben sich folgende Korrelationskoeffizienten und ihre Signifikanzwerte.

Kreislauf- werte	Korrelation mit Δ HARI (n = 137)		Korrelation mit Δ PVv (n = 137)	
	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert
Δ Nor	0,247	0,004*	0,041	0,632
Δ Adr	0,244	0,004*	-0,056	0,514
Δ Terli	0,100	0,245	-0,128	0,136
Δ Dbt	0,146	0,088	-0,180	0,036*

ΔV_{aso}	0,152	0,076	0,004	0,963
ΔMAP	-0,123	0,151	-0,062	0,470

Tab. 8: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson für ΔHARI und ΔPVv gegen $\Delta \text{Kreislaufwerte}$. Für jede Korrelation wurden die berechneten Koeffizienten (r) und ihre p-Werte angegeben. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant.

Alle Katecholamine, die auf der Intensivstation eingesetzt wurden, zeigen in ihrem Verlauf eine positive Korrelation mit ΔHARI . Während ΔHARI statistisch signifikant mit ΔNor und ΔAdr ($p = 0,004$ und $0,004$) korreliert, zeigt ΔPVv nur mit ΔDbt einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,036$). Die ermittelten Zusammenhänge sind mit einem maximalen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,247$ relativ schwach. Mit steigendem Einsatz von Noradrenalin und Adrenalin erhöht sich der HARI mit jeder Untersuchung. Gleichzeitig sinkt die maximale PVv von Untersuchung zu Untersuchung, wenn die Gabe von Dobutamin steigt. Der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes zeigt einen negativen, nicht signifikanten Zusammenhang mit ΔHARI und ΔPVv . Im Durchschnitt beträgt der MAP der untersuchten Patienten $77 (\pm 14)$ mmHg und sinkt um $1,6 (\pm 15,6)$ mmHg pro Untersuchung. Das bedeutet, dass bei abfallendem MAP der HARI und die maximale PVv im Verlauf der stationären Behandlung immer weiter ansteigen.

3.3.3 Beatmung

Die Korrelationsanalysen ermitteln für den Zusammenhang zwischen ΔHARI bzw. ΔPVv und den Verlaufsparemtern der Beatmung unten tabellierte Korrelationskoeffizienten und ihre Signifikanzwerte.

Beatmungswerte	Korrelation mit ΔHARI (n = 137)		Korrelation mit ΔPVv (n = 137)	
	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert
ΔPEEP	0,067	0,437	0,123	0,152
ΔPpeak	0,030	0,726	0,086	0,319

Tab. 9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson für ΔHARI und ΔPVv gegen $\Delta \text{Beatmungswerte}$. Für jede Korrelation wurden die berechneten Koeffizienten (r) und ihre p-Werte angegeben.

Sowohl für $\Delta HARI$ als auch für ΔPV_v besteht ein schwach positiver, nicht signifikanter Zusammenhang mit der zeitlichen Entwicklung der Beatmungsdrücke in Form von $\Delta PEEP$ und ΔP_{peak} .

Von den 50 untersuchten Studienteilnehmern erhielten 13 Probanden im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung eine invasive Beatmung, die druck- oder volumenkontrolliert erfolgte. Die restlichen 37 untersuchten Patienten mussten während ihres stationären Aufenthaltes nicht beatmet werden.

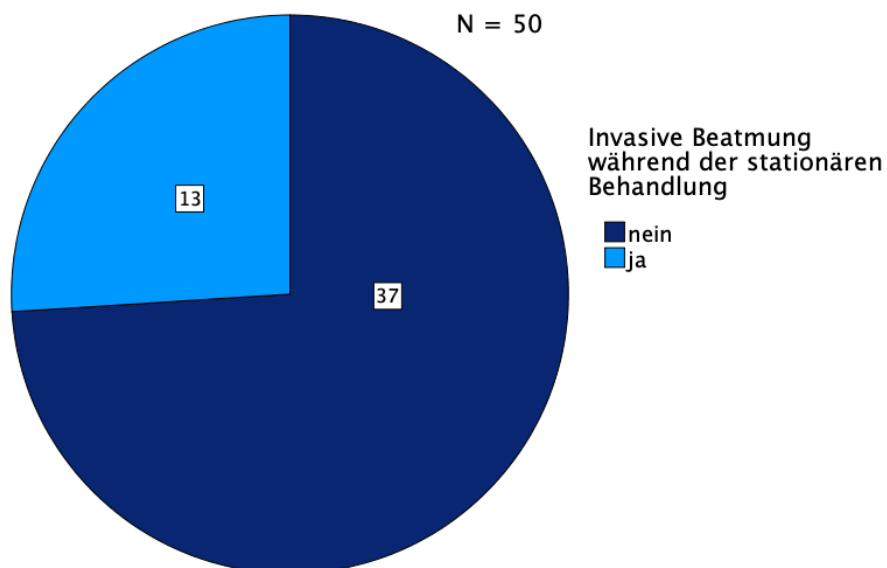


Abb. 11: Kreisdiagramm zur Darstellung der Probanden mit invasiver und ohne invasive Beatmung. Von den 50 eingeschlossenen Probanden mussten 13 während der stationären Behandlung invasiv beatmet werden. Die restlichen 37 benötigten keine invasive Beatmung.

Zur Überprüfung, ob eine invasive Beatmung den Verlauf der Leberperfusion beeinflusst, wurden die Mittelwerte von $\Delta HARI$ und ΔPV_v für Probanden mit invasiver und ohne invasive Beatmung berechnet und miteinander verglichen.

Bei invasiv beatmeten Patienten beträgt der Mittelwert für $\Delta HARI$ -0,009 und für ΔPV_v -0,2 cm/s. Für nicht beatmete Patienten wurde ein Mittelwert für $\Delta HARI$ von 0,007 und für ΔPV_v von 1,5 cm/s erhoben.

	Mittelwerte für ΔHARI mean \pm SD	Mittelwerte für ΔPVv mean \pm SD
Patienten mit invasiver Beatmung (n = 12)	-0,009 \pm 0,013	-0,2 \pm 4,1
Patienten ohne invasive Beatmung (n = 21)	0,007 \pm 0,059	1,5 \pm 4,7

Tab. 10: Vergleich der Mittelwerte von Δ HARI und Δ PVv für Probanden mit invasiver und ohne invasive Beatmung.

Der Vergleich zwischen Δ HARI und Δ PVv für Patienten mit invasiver und ohne invasive Beatmung zeigt, dass eine invasive Beatmung zum Absinken der Perfusionsparameter im Verlauf führt, während HARI und PVv bei Patienten ohne invasive Beatmung ansteigen.

Die erhobenen Unterschiede zwischen Δ HARI und Δ PVv in Abhängigkeit des Vorliegens einer invasiven Beatmung wurden auf ihre Signifikanz geprüft. Nach Überprüfung der Voraussetzungen wurde dazu der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser nicht parametrische Test vergleicht die Mittelwerte von Δ HARI und Δ PVv für Patienten mit invasiver und ohne invasive Beatmung, indem er die Perfusionsparameter gemäß ihrer Größe in Ränge einteilt, die einzelnen Ränge jeder Gruppe (invasive Beatmung ja oder nein) aufsummiert und am Ende eine mittlere Rangsumme ausgibt. Die folgende Tabelle gibt die mittleren Ränge der beiden Gruppen wieder und zeigt dadurch, dass invasiv beatmete Patienten im Vergleich zu nicht beatmeten Probanden niedrigere Mittelwerte für Δ HARI und Δ PVv haben.

	Mittelwerte für ΔHARI		Mittelwerte für ΔPVv	
	Mittlerer Rang	Rangsumme	Mittlerer Rang	Rangsumme
Patienten mit invasiver Beatmung (n = 12)	14,79	177,50	16,29	195,50
Patienten ohne invasive Beatmung (n = 21)	18,26	383,50	17,40	365,50

Tab. 11: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Mittelwerte von Δ HARI und Δ PVv für Probanden mit invasiver und ohne invasive Beatmung. Für die beiden Gruppen wurden die mittleren Ränge und Rangsummen angegeben.

Der Mann-Whitney-U-Test errechnet für den Vergleich der Mittelwerte von Δ HARI bzw. Δ PVv eine Teststatistik U von 99,5 bzw. 117,5 und einen Signifikanzwert von 0,321 bzw.

0,750. Beide Signifikanzwerte liegen über dem Niveau von 0,05 und beweisen damit, dass die Unterschiede in den Mittelwerten von Δ HARI und Δ PVv bei Patienten mit und ohne invasive Beatmung nicht signifikant sind.

	Mittelwerte für Δ HARI	Mittelwerte für Δ PVv
Mann-Whitney-U	99,500	117,500
Z	-0,993	-0,318
p-Wert	0,321	0,750

Tab. 12: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Mittelwerte von Δ HARI und Δ PVv für Probanden mit invasiver und ohne invasive Beatmung. Zur Signifikanzprüfung wurden die p-Werte angegeben. Anhand der Prüfgrößen U und Z kann die Effektstärke berechnet werden.

3.4 Zusammenhang zwischen Perfusionsparametern und Outcome

3.4.1 MELD Score

Um den prognostischen Wert einer routinemäßig durchgeführten Sonographie für Patienten mit schweren Lebererkrankungen abschätzen zu können, wurde überprüft, inwiefern ein Zusammenhang zwischen Perfusionsparametern und klinischem Outcome der Patienten besteht. Der MELD Score wurde als ein Indikator für das klinische Outcome der untersuchten Patienten erfasst. Im Gegensatz zu den anderen Teilaspekten der Auswertung wurde ein möglicher Zusammenhang nicht nur mittels Korrelationsanalysen ermittelt, sondern auch durch Regressionsanalysen näher quantifiziert.

3.4.1.1 Korrelation

Eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson beschreibt den Zusammenhang zwischen Δ MELD Score und Δ HARI bzw. Δ PVv. Es zeigt sich ein positiv linearer, hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Δ MELD Score und Δ HARI ($r = 0,469$; $p < 0,001$). Im Gegensatz dazu ergibt die Korrelation von Δ MELD Score gegen Δ PVv einen negativ linearen Zusammenhang ($r = -0,279$), der aber ebenfalls signifikant ist ($p = 0,001$). Tabelle 13 gibt einen Überblick über die ermittelten Zusammenhänge der korrelierten Verlaufsparemeter von MELD Score und Leberperfusion.

	Δ HARI (n = 137)		Δ PVv (n = 137)	
	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert
Δ MELD Score	0,469	$0,007 \times 10^{-6}$ *	-0,279	0,001*

Tab. 13: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson für Δ HARI und Δ PVv gegen Δ MELD Score. Für jede Korrelation wurden die berechneten Koeffizienten (r) und ihre p-Werte angegeben. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant.

3.4.1.2 Regression

Prinzipiell erklärt eine lineare Regression eine abhängige Variable (Δ MELD Score) mit einer unabhängigen Variablen (Δ HARI bzw. Δ PVv). Anders formuliert untersucht die Regressionsanalyse den Einfluss von Δ HARI und Δ PVv auf Δ MELD Score. Voraussetzung dabei ist ein linearer Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen. Diese Linearität ist bereits durch die oben ausgeführten Korrelationsanalysen von Δ HARI und Δ PVv mit Δ MELD Score bestätigt worden. Der untersuchte Einfluss wird mittels R^2 -Wert quantifiziert. Weiterhin liefert die Regressionsanalyse Koeffizienten zur Aufstellung einer Regressionsgleichung, mit deren Hilfe der Einfluss von erklärenden Variablen auf abhängige Variablen graphisch gezeigt und vorhergesagt werden kann.

Die Regressionsanalyse quantifiziert den Einfluss von Δ HARI und Δ PVv auf Δ MELD Score mit einem R^2 -Wert von 0,220 und 0,078. Damit können 22,0 % bzw. 7,8 % der Verlaufswerte des MELD Scores durch Δ HARI bzw. Δ PVv erklärt werden. Beide Regressionsmodelle zeigen p-Werte $< 0,05$ und sind damit als signifikant zu betrachten. Für die Regression von Δ HARI gegen Δ MELD Score ergibt sich ein Regressionskoeffizient von 32,76 mit einem p-Wert von $< 0,001$ und einem 95% Konfidenzintervall, das zwischen 22,27 und 43,25 liegt. Der Regressionskoeffizient für Δ PVv gegen Δ MELD Score beträgt -0,16, ist statistisch signifikant und besitzt ein 95% Konfidenzintervall von -0,25 bis -0,07.

Regressionsparameter	Modell: Δ HARI- Δ MELD	Modell: Δ PVv- Δ MELD
R-Wert	0,469	0,279
R^2 -Wert	0,220	0,078

p-Wert des Regressionsmodells	$0,007 \times 10^{-6}$	0,001
Koeffizient der Konstante	-0,25	-0,27
Regressionskoeffizient	32,76	-0,16
p-Wert des Regressionskoeff.	$0,007 \times 10^{-6}$	0,001
95% Konfidenzintervall	22,27 bis 43,25	-0,25 bis -0,07

Tab. 14: Ergebnisse der Regressionsanalyse für Δ HARI und Δ PVv gegen Δ MELD Score. Für beide Regressionen wurden folgende Werte angegeben: R-/R²-Wert, p-Wert des gesamten Regressionsmodells, Koeffizient der Konstante, Regressionskoeffizient mit seinem p-Wert, 95% Konfidenzintervall.

Die ermittelten Koeffizienten dienen der Aufstellung von Regressionsgleichungen, mit deren Hilfe der Verlauf des MELD Scores in Abhängigkeit von Δ HARI oder Δ PVv prognostiziert werden kann. Der Einfluss von Δ HARI auf Δ MELD Score wird durch folgende Geradengleichung beschrieben:

$$\Delta\text{MELD Score} = -0,25 + (32,76 \times \Delta\text{HARI})$$

Diese Gleichung kann den Verlauf des MELD Scores in Abhängigkeit des Δ HARI vorhersagen. Wenn beispielsweise der HARI eines Patienten pro Untersuchung um 0,1 Einheiten steigt, dann erhöht sich der MELD Score mit jeder Untersuchung um ca. 3 Einheiten.

Auch für die Beziehung zwischen Δ PVv und Δ MELD Score konnte eine Regressionsgleichung aus den erhobenen Koeffizienten aufgestellt werden:

$$\Delta\text{MELD Score} = -0,27 + (-0,16 \times \Delta\text{PVv})$$

Wenn sich die maximale portale Flussgeschwindigkeit der untersuchten Patienten während der intensivmedizinischen Behandlung um 1 cm/s erhöht, nimmt der MELD Score um 0,43 Einheiten ab.

Um den Einfluss von Δ HARI und Δ PVv auf Δ MELD Score graphisch darzustellen, wurden die einzelnen Verlaufparameter des MELD Scores gegen die Deltawerte des HARI und der maximalen PVv in getrennten Streudiagrammen gegeneinander aufgetragen. Ergänzend sind die Regressionsgeraden mit ihren Gleichungen und die 95% Konfidenzintervalle eingetragen.

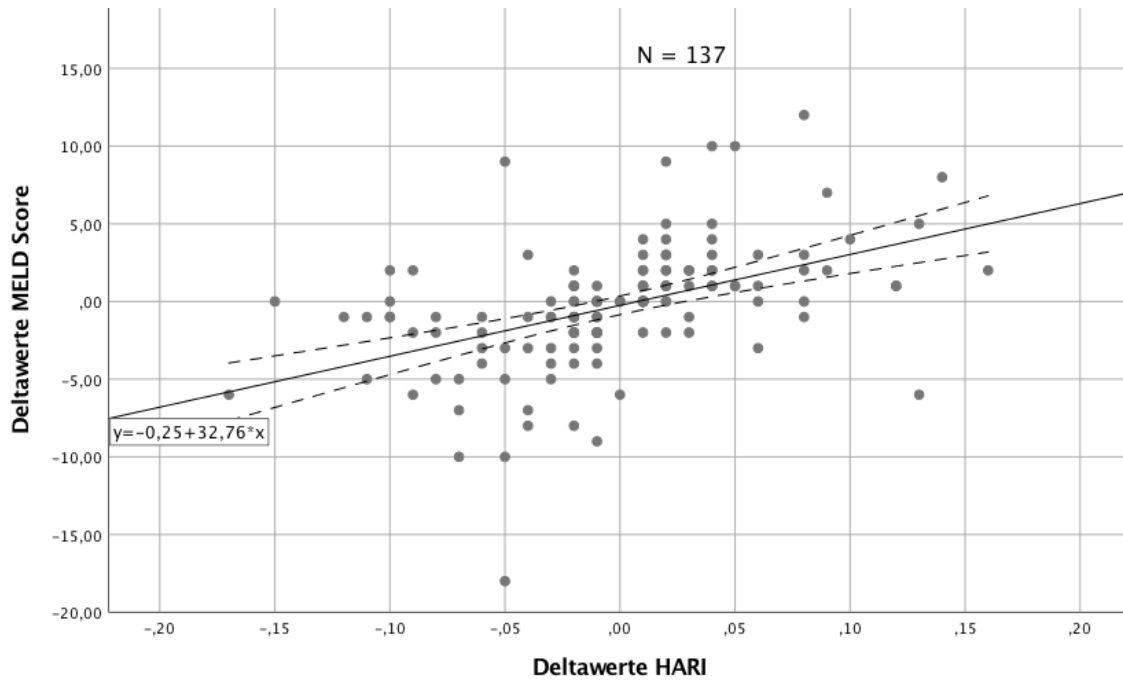


Abb. 12: Streudiagramm von Δ MELD Score als Funktion von Δ HARI. Die durchgehende Linie entspricht der linearen Regressionsgeraden, deren Gleichung ebenfalls im Diagramm angegeben ist. Die gestrichelte Linie entspricht dem 95% Konfidenzintervall.

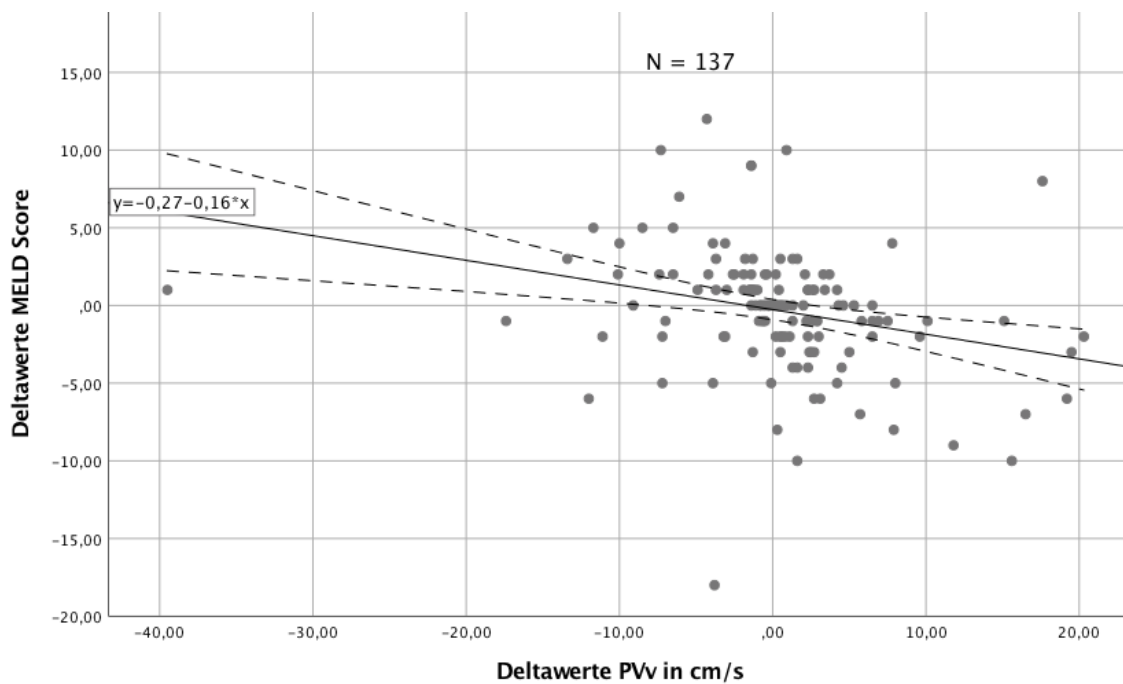


Abb. 13: Streudiagramm von Δ MELD Score als Funktion von Δ PVv. Die durchgehende Linie entspricht der linearen Regressionsgeraden, deren Gleichung ebenfalls im Diagramm angegeben ist. Die gestrichelte Linie entspricht dem 95% Konfidenzintervall.

Graphisch ist gut zu erkennen, dass mit steigendem HARI der MELD Score im Verlauf der stationären Behandlung ansteigt. Dagegen sinkt der MELD Score von Untersuchung zu Untersuchung, wenn die maximale PVv im Verlauf ansteigt.

Im Gegensatz zu den oben einzeln durchgeführten Regressionsanalysen zwischen Δ MELD Score und Δ HARI bzw. Δ PVv, wurde im Folgenden die Abhängigkeit des Δ MELD Scores von der Kombination aus Δ HARI und Δ PVv mittels Regressionsanalyse ermittelt.

Die Regressionsanalyse quantifiziert den Einfluss, den die Kombination aus Δ HARI und Δ PVv auf den Δ MELD Score ausübt, mit einem korrigierten R^2 -Wert von 0,252. Damit ist der Verlauf des MELD Scores stärker von der Kombination aus Δ HARI und Δ PVv (R^2 -Wert = 0,252) abhängig als von Δ HARI (R^2 -Wert = 0,220) oder Δ PVv (R^2 -Wert = 0,078) allein. Das Regressionsmodell ist mit einem p-Wert $< 0,05$ signifikant. Die Regression ergibt für beide Parameter signifikante Regressionskoeffizienten von 30,43 und -0,12. Das 95% Konfidenzintervall reicht für Δ HARI von 20,07 bis 40,80 und für Δ PVv von -0,20 bis -0,04.

Regressionsparameter	Modell: Kombination Δ HARI/ Δ PVv- Δ MELD	
R-Wert	0,513	
Korrigierter R^2 -Wert	0,252	
p-Wert des Regressionsmodells	$0,001 \times 10^{-6}$	
Koeffizient der Konstante	-0,21	
Regressionskoeffizient	Δ HARI: 30,43	Δ PVv: -0,12
p-Wert des Regressionskoeff.	Δ HARI: $0,004 \times 10^{-6}$	Δ PVv: 0,006
95% Konfidenzintervall	Δ HARI: 20,07 bis 40,80	Δ PVv: -0,20 bis -0,04

Tab. 15: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Kombination aus Δ HARI und Δ PVv gegen Δ MELD Score. Für beide Regressionen wurden folgende Werte angegeben: R-/ R^2 -Wert, p-Wert des gesamten Regressionsmodells, Koeffizient der Konstante, Regressionskoeffizient mit seinem p-Wert, 95% Konfidenzintervall.

Der Verlauf des MELD Scores kann mittels folgender Regressionsgleichung anhand der Werte für Δ HARI und Δ PVv prognostiziert werden:

$$\Delta\text{MELD Score} = -0,21 + (30,43 \times \Delta\text{HARI}) + (-0,12 \times \Delta\text{PVv})$$

3.4.2 Aufenthaltsdauer

Der zeitliche Verlauf der Leberperfusion wurde anhand des Δ HARI und der Δ PVv auf einen Zusammenhang mit der Aufenthaltsdauer der Probanden hin untersucht.

Im Mittel waren die 50 untersuchten Probanden 15,3 (SD \pm 13,8) Tage auf der Intensivstation hospitalisiert. Der stationäre Aufenthalt reichte von minimal 2 bis maximal 72 Tagen.

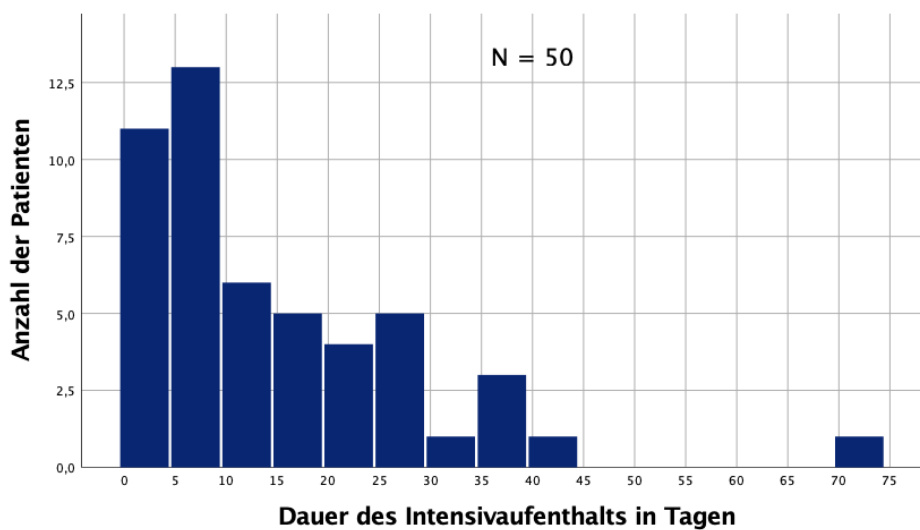


Abb. 14: Balkendiagramm zur Darstellung der Aufenthaltsdauer der eingeschlossenen Probanden. Die 50 Probanden wurden im Mittel 15,3 Tage auf der Intensivstation behandelt (SD \pm 13,8; range 2-72).

Für die 33 Probanden, die mehr als einmal während des stationären Aufenthaltes untersucht wurden, konnte der Mittelwert aus Δ HARI und Δ PVv berechnet und gegen die Aufenthaltsdauer korreliert werden. Dabei ergibt sich für Δ HARI und Δ PVv eine schwach negative Korrelation mit der Aufenthaltsdauer der untersuchten Patienten ($r = -0,078$ und $-0,127$). Beide Korrelationen sind statistisch nicht signifikant ($p = 0,667$ und $0,481$).

	Mittelwert Δ HARI (n = 33)		Mittelwert Δ PVv (n = 33)	
	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert	Korrelationskoeff. (r)	p-Wert
Aufenthaltsdauer	-0,078	0,667	-0,127	0,481

Tab. 16: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson für den Mittelwert von Δ HARI und Δ PVv gegen die Aufenthaltsdauer der Probanden. Für jede Korrelation wurden die berechneten Koeffizienten (r) und ihre p-Werte angegeben.

Weiter wurde untersucht, ob Patienten mit positivem Mittelwert für Δ HARI und Δ PVv eine signifikant unterschiedliche Aufenthaltsdauer als Patienten mit negativen Verlaufsparemtern haben. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Mittelwerte für Δ HARI und Δ PVv in Gruppen eingeteilt und die einzelnen Aufenthaltsdauern dieser Gruppen miteinander verglichen. Es zeigt sich, dass Patienten, deren HARI während der intensivmedizinischen Behandlung gesunken ist, eine kürzere Aufenthaltsdauer (mean = 18,4 Tage) auf der Intensivstation hatten als Patienten mit gestiegenem HARI (mean = 24,5 Tage). Probanden, deren maximale PVv im Verlauf der Behandlung gestiegen ist, mussten im Mittel kürzer (mean = 20,8 Tage) intensivstationär behandelt werden als Probanden mit gefallener PVv (mean = 21,1 Tage).

		Aufenthaltsdauer in Tagen (mean \pm SD)
Mittelwerte für Δ HARI	positiv (n = 13)	24,5 \pm 18,6
	negativ (n = 18)	18,4 \pm 8,8
Mittelwerte für Δ PVv	positiv (n = 19)	20,8 \pm 10,5
	negativ (n = 14)	21,1 \pm 17,0

Tab. 17: Vergleich der Aufenthaltsdauer für Probanden mit positivem und negativem Δ HARI und Δ PVv.

Da sowohl die graphische Darstellung im Histogramm als auch der Shapiro-Wilk-Test belegen, dass die Werte für die Aufenthaltsdauer der Probanden nicht normalverteilt sind, wird der Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanzprüfung der ermittelten Unterschiede verwendet.

Der Signifikanztest stellt die Unterschiede der Aufenthaltsdauer für Patienten mit positivem und negativem Δ HARI bzw. Δ PVv in mittleren Rängen dar.

		Aufenthaltsdauer	
		Mittlere Rang	Rangsumme
Mittelwerte für Δ HARI	positiv (n = 13)	17,15	223
	negativ (n = 18)	15,17	273
Mittelwerte für Δ PVv	positiv (n = 19)	17,74	337
	negativ (n = 14)	16,00	224

Tab. 18: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Aufenthaltsdauer für Probanden mit positivem und negativem Δ HARI und Δ PVv. Für beide Gruppen wurden die mittleren Ränge und Rangsummen angegeben.

Der Mann-Whitney-U-Test ermittelt für die Unterschiede in der Aufenthaltsdauer bei Patienten mit steigendem und fallendem HARI bzw. PVv einen p-Wert von 0,546 bzw. 0,608. Damit sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant und müssen als zufällig erachtet werden.

	Aufenthaltsdauer bei positiven und negativen Δ HARI	Aufenthaltsdauer bei positiven und negativen Δ PVv
Mann-Whitney-U	102	119
Z	-0,604	-0,512
p-Wert	0,546	0,608

Tab 19: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Aufenthaltsdauer für Probanden mit positivem und negativem Δ HARI und Δ PVv. Zur Signifikanzprüfung wurden die p-Werte angegeben. Anhand der Prüfgrößen U und Z kann die Effektstärke berechnet werden.

Auf Grund der nicht signifikanten Ergebnisse können die ermittelten Unterschiede nur darauf hinweisen, dass eine über den Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung verbesserte Leberperfusion - gemessen anhand eines negativen Δ HARI und eines positiven Δ PVv - auf das Outcome der untersuchten Patienten Einfluss nimmt, indem es die Dauer der stationären Behandlung verkürzt.

3.4.3 Intrahospitale Mortalität

Von den 50 untersuchten Probanden starben 16 Patienten während des Aufenthalts auf der Intensivstation. Die Mortalität der untersuchten Patienten liegt damit bei 32 %. Die restlichen 34 Studienteilnehmer wurden entweder auf die Normalstation verlegt, zur weiteren Behandlung in ein externes Krankenhaus verbracht oder in eine Reha Klinik entlassen.

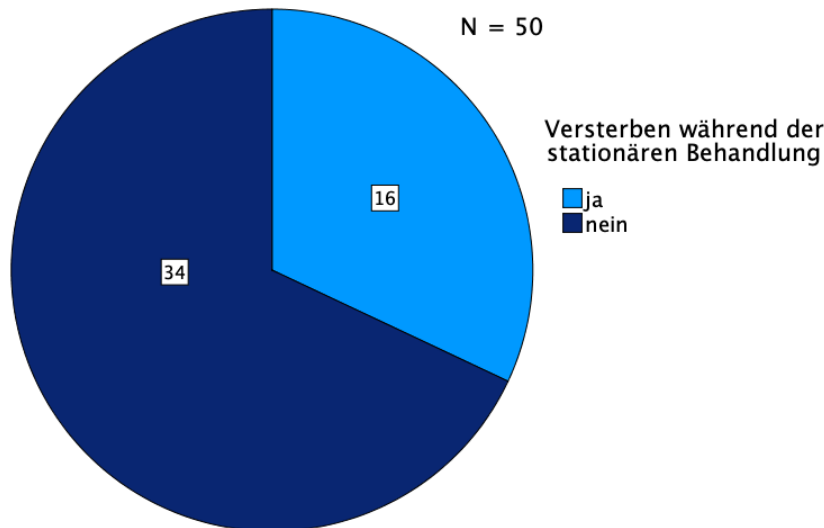


Abb. 15: Kreisdiagramm zur Darstellung des Anteils an verstorbenen und nicht verstorbenen Probanden. Von den 50 Probanden verstarben 16 (32%) während der stationären Behandlung. Die restlichen 34 Probanden überlebten.

Für 33 Probanden, die mehr als einmal während ihres stationären Aufenthalts untersucht wurden, wurden die Mittelwerte von Δ HARI, Δ PVv und Δ MELD Score berechnet, um sie in Abhängigkeit der Mortalität der Patienten miteinander vergleichen zu können.

Bei verstorbenen Patienten stieg der MELD Score im Mittel um 1,3 Einheiten und der HARI um 0,01 Einheiten, dagegen sank die maximale PVv im Mittel um 0,7 cm/s pro Untersuchung. Bei nicht verstorbenen Patienten sank der MELD Score im Mittel um 1,9 Einheiten und der HARI um 0,005 Einheiten, dagegen stieg die maximale PVv im Mittel um 1,9 cm/s pro Untersuchung.

	Mittelwerte Δ HARI mean \pm SD (range)	Mittelwerte Δ PVv mean \pm SD (range)	Mittelwerte Δ MELD mean \pm SD (range)
Verstorbene Patienten (n = 13)	0,01 \pm 0,06 (-0,10-0,16)	-0,7 \pm 2,1 (-4,7-3,0)	1,3 \pm 2,3 (-2-6)
Nicht verstorbene Patienten (n = 20)	-0,005 \pm 0,043 (-0,07-0,13)	1,9 \pm 5,3 (-11,1-15,6)	-1,9 \pm 2,9 (-10-3)

Tab. 20: Vergleich der Mittelwerte von Δ HARI, Δ PVv und Δ MELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden.

Zur graphischen Übersicht wurde die Verteilung der Mittelwerte von Δ HARI, Δ PVv und Δ MELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Patienten in einfachen Boxplots dargestellt. Zu beachten ist, dass die Abbildungen keine Mittelwerte, sondern nur Median, Quartilgrenzen und Ausreißer für die erhobenen Mittelwerte anzeigen.

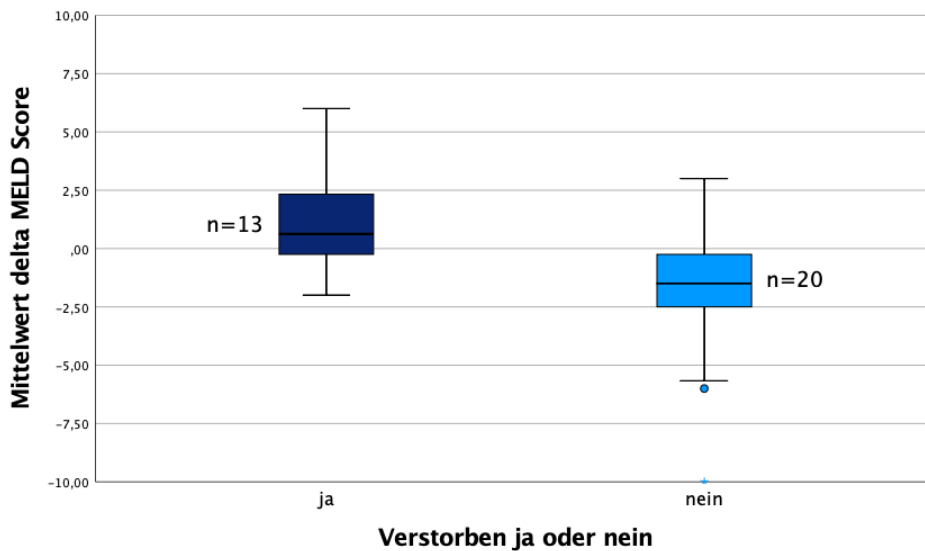


Abb. 16: Boxplot zur Darstellung der Mittelwerte von Δ MELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden. Dargestellt ist der Median (Strich in der Mitte der Box), das 1./3. Quartil (unterer/oberer Rand der Box), Minimum (unterer Whisker), Maximum (oberer Whisker) und Ausreißer.

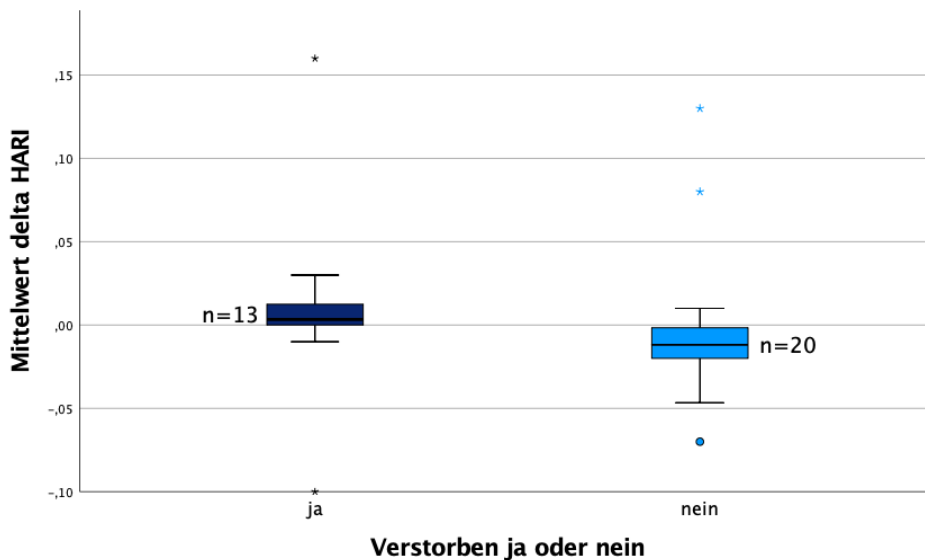


Abb. 17: Boxplot zur Darstellung der Mittelwerte von Δ HARI für verstorbene und nicht verstorbene Probanden. Dargestellt ist der Median (Strich in der Mitte der Box), das 1./3. Quartil (unterer/oberer Rand der Box), Minimum (unterer Whisker), Maximum (oberer Whisker) und Ausreißer.

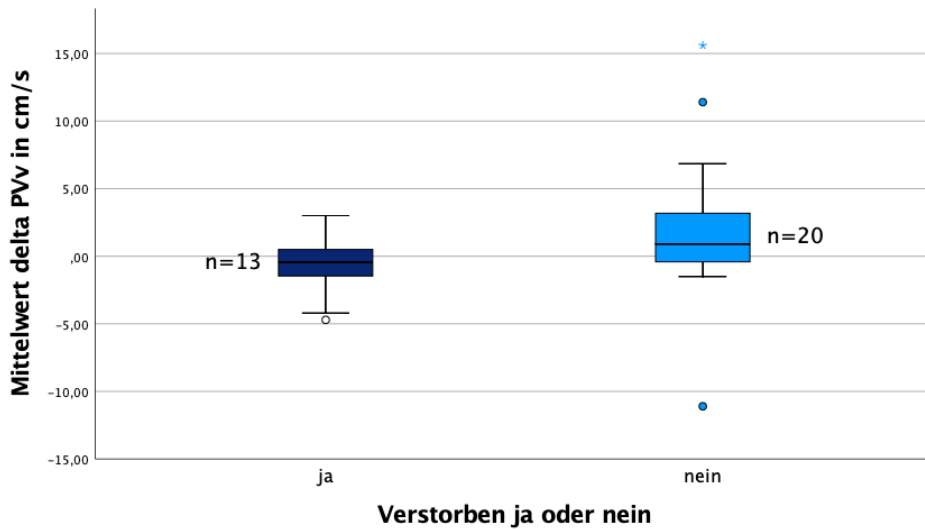


Abb. 18: Boxplot zur Darstellung der Mittelwerte von ΔPVv für verstorbene und nicht verstorbene Probanden. Dargestellt ist der Median (Strich in der Mitte der Box), das 1./3. Quartil (unterer/oberer Rand der Box), Minimum (unterer Whisker), Maximum (oberer Whisker) und Ausreißer.

Im Vergleich zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten zeigen sich deutliche Unterschiede in den Mittelwerten für $\Delta HARI$, ΔPVv und $\Delta MELD$ Score. Diese Unterschiede werden durch statistische Tests auf ihre Signifikanz geprüft. Während die Mittelwerte für $\Delta HARI$ und ΔPVv nicht normalverteilt sind und deswegen mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz geprüft werden müssen, liegt für die Mittelwerte von $\Delta MELD$ Score eine Normalverteilung vor, weshalb ein t-Test zur Signifikanzprüfung verwendet werden muss.

Der Mann-Whitney-U-Test gibt die mittleren Ränge von $\Delta HARI$ und ΔPVv in Abhängigkeit der Mortalität an und zeigt dadurch, dass verstorbene Patienten im Vergleich zu nicht verstorbenen Patienten höhere Mittelwerte für $\Delta HARI$ und niedrigere Mittelwerte für ΔPVv haben.

	Mittelwerte für $\Delta HARI$		Mittelwerte für ΔPVv	
	Mittlerer Rang	Rangsumme	Mittlerer Rang	Rangsumme
Verstorbene Patienten (n = 13)	22,08	287,0	12,65	164,5
Nicht verstorbene Patienten (n = 20)	13,70	274,0	19,83	396,5

Tab. 21: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Mittelwerte von $\Delta HARI$ und ΔPVv für verstorbene und nicht verstorbene Probanden. Für die beiden Gruppen wurden die mittleren Ränge und Rangsummen angegeben.

Der Mann-Whitney-U-Test errechnet für den Vergleich der Mittelwerte von Δ HARI eine Teststatistik U von 64 und einen Signifikanzwert von 0,015 bzw. eine Teststatistik U von 73,5 und einen Signifikanzwert von 0,037 für den Vergleich der Mittelwerte von Δ PVv in Abhängigkeit der Mortalität. Beide Signifikanzwerte liegen unter dem Niveau von 0,05 und beweisen damit, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied für die Mittelwerte von Δ HARI und Δ PVv bei verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten gibt.

	Mittelwerte für Δ HARI	Mittelwerte für Δ PVv
Mann-Whitney-U	64,0	73,5
Z	-2,435	-2,082
p-Wert	0,015	0,037

Tab. 22: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Mittelwerte von Δ HARI und Δ PVv für verstorbene und nicht verstorbene Probanden. Zur Signifikanzprüfung wurden die p-Werte angegeben. Anhand der Prüfgrößen U und Z kann die Effektstärke berechnet werden.

Für den Vergleich der Mittelwerte von Δ MELD Score in Abhängigkeit der Mortalität ergibt der durchgeführte t-Test einen Signifikanzwert von 0,002 und liegt damit unter dem Signifikanzniveau von 0,05. Die Nullhypothese „Die Mittelwerte unterscheiden sich nicht“ kann verworfen und die Unterschiede in den Mittelwerten für Δ MELD Score bei verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten als signifikant betrachtet werden.

	t	df	p-Wert	95% Konfidenzintervall
Mittelwerte für Δ MELD Score	3,378	31	0,002	1,26 bis 5,11

Tab. 23: t-Test zum Vergleich der Mittelwerte von Δ MELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden. Für den Mittelwertvergleich wurde der p-Wert und das 95% Konfidenzintervall angegeben. Anhand des t-Wertes und der Freiheitsgrade (df) kann die Effektstärke berechnet werden.

Die signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten für Δ HARI, Δ PVv und Δ MELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Patienten zeigen, dass der Verlauf der Perfusionsparameter und des MELD Scores einen gewissen Einfluss auf die Mortalität der Probanden ausüben. Zur Quantifizierung dieses Einflusses wird die Effektstärke (d) nach Cohen berechnet und das Ergebnis interpretiert. Zur Berechnung der Effektstärke beim Mann-Whitney-U-Test wird u.a. die Prüfgröße U oder Z und beim t-Test der t-Wert oder die Freiheitsgrade (df) benötigt, weshalb

diese statistischen Größen in oben dargestellten Tabellen mit angegeben wurden. Die Berechnung erfolgte online über die website <https://www.psychometrica.de/effektstaerke.html> und lieferte folgende Effektstärken für Δ HARI ($d = 0,934$), Δ PVv ($d = 0,778$) und Δ MELD Score ($d = 1,203$).

Die Grenzwerte für die Interpretation der ermittelten Effektstärken liegen laut Cohen (48) bei 0,2 (schwacher Effekt), 0,5 (mittlerer Effekt) und 0,8 (starker Effekt). Damit entspricht Cohen's d für Δ HARI und Δ MELD Score einem starken Effekt, während Δ PVv nur einen mittleren Effekt auf die Mortalität der Patienten ausübt.

Tabelle 24 gibt nochmal einen Überblick zu den erhobenen Unterschieden von Δ HARI, Δ PVv und Δ MELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Patienten.

Mittelwerte	Signifikanztest	p-Wert	Cohen's d
Δ HARI	Mann-Whitney-U-Test	0,015	0,934 (starker Effekt)
Δ PVv	Mann-Whitney-U-Test	0,037	0,778 (mittlerer Effekt)
Δ MELD Score	t-Test	0,002	1,203 (starker Effekt)

Tab. 24: Übersicht zu den einzelnen Mittelwertvergleichen von Δ HARI, Δ PVv und Δ MELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden. Gegenüberstellung der angewendeten Signifikanztests, deren p-Werte und der berechneten Effektstärken (Cohen's d).

Alle drei Verlaufparameter haben einen statistisch signifikanten Effekt auf die Mortalität der Patienten. Es zeigt sich aber, dass die Unterschiede in den Mittelwerten für Δ MELD Score statistisch signifikanter sind als die Unterschiede in den Perfusionsparametern Δ HARI und Δ PVv. Gleichzeitig ist der Effekt von Δ MELD Score auf die Mortalität mit einem größeren Cohen's d stärker als der Effekt von Δ HARI und Δ PVv. Die Perfusionsparameter allein können den MELD Score also nicht in seinem prognostischen Wert für Patienten mit schweren Lebererkrankungen schlagen. Deshalb wurde in einem weiteren Schritt untersucht, ob eine Kombination aus Δ MELD Score und Δ HARI die Mortalität der Probanden besser als der alleinige Verlauf des MELD Scores anzeigen kann. Dafür wurde eine Art neuer „SonoMELD Score“ nach unten aufgestellter Formel für jeden Probanden errechnet und anschließend die Unterschiede in den Mittelwerten des neuen Scores für verstorbene und nicht verstorbene Patienten verglichen.

$$\text{SonoMELD Score} = \Delta\text{MELD Score} + \Delta\text{HARI}$$

Es zeigt sich, dass verstorbene Patienten einen höheren mittleren SonoMELD Score haben als Probanden, die während des stationären Aufenthalts nicht verstorben sind.

	Mittelwerte SonoMELD Score mean ± SD (range)
Verstorbene Patienten (n = 13)	1,28 ± 2,28 (-1,99-6,03)
Nicht verstorbene Patienten (n = 20)	-1,92 ± 2,86 (-10,07-3,08)

Tab. 25: Vergleich der Mittelwerte von SonoMELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden.

Die Unterschiede im SonoMELD Score wurden analog zu ΔHARI , ΔPVv und $\Delta\text{MELD Score}$ graphisch im Boxplot dargestellt.

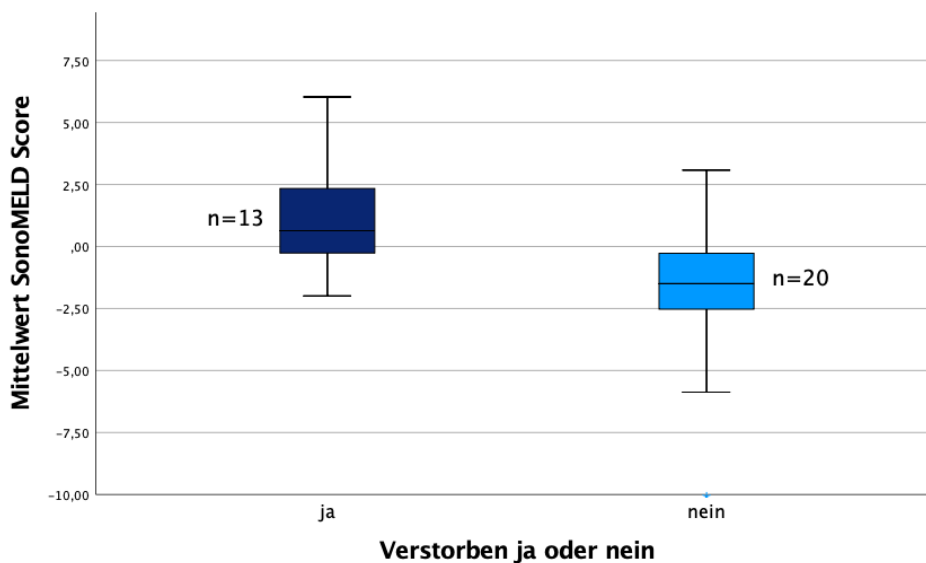


Abb. 19: Boxplot zur Darstellung der Mittelwerte von SonoMELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden. Dargestellt ist der Median (Strich in der Mitte der Box), das 1./3. Quartil (unterer/oberer Rand der Box), Minimum (unterer Whisker), Maximum (oberer Whisker) und Ausreißer.

Die erhobenen Unterschiede für den SonoMELD Score wurden mittels t-Test auf Signifikanz untersucht. Der t-Test berechnet einen p-Wert von 0,002. Damit sind die Unterschiede in den Mittelwerten des SonoMELD Scores für verstorbene und nicht verstorbene Patienten auf dem Niveau von 0,05 signifikant.

	t	df	p-Wert	95% Konfidenzintervall
Mittelwerte für SonoMELD Score	3,388	31	0,002	1,27 bis 5,13

Tab. 26: t-Test zum Vergleich der Mittelwerte von SonoMELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden. Für den Mittelwertvergleich wurde der p-Wert und das 95% Konfidenzintervall angegeben. Anhand des t-Wertes und der Freiheitsgrade (df) kann die Effektstärke berechnet werden.

Auch für den SonoMELD Score wurde die Effektstärke (d) berechnet, um den Einfluss des neu aufgestellten Parameters auf die Mortalität der Probanden zu quantifizieren. Cohen's d beträgt für den SonoMELD Score 1,207.

Vergleicht man die Unterschiede im Δ MELD Score mit denen im neu aufgestellten SonoMELD Score in Abhängigkeit der Mortalität, so ist zu erkennen, dass beide Scores mit einem p-Wert von 0,002 gleich hoch signifikant sind, jedoch der SonoMELD Score einen stärkeren Effekt ($d = 1,207$) auf die Mortalität ausübt als der Δ MELD Score ($d = 1,203$).

3.5 Nebenbefunde

Im Rahmen der routinemäßigen Ultraschalluntersuchungen fielen einige Nebenbefunde auf. Diese wurden zusätzlich zu den hepatischen Perfusionsparametern erhoben. Falls diese Nebenbefunde eine therapeutische Relevanz für die Patienten bedeuteten, wurden die behandelnden Ärzte informiert und die Therapie ggf. dementsprechend angepasst.

Insgesamt wurden bei den 50 untersuchten Probanden 102 Nebenbefunde zufällig erfasst. Dabei können auf einen Patienten mehrere Nebenbefunde kommen, die bei wiederholter Befundung im Laufe der stationären Behandlung nicht mehr neu gewertet wurden. Folgende Befunde wurden während den Abdomensonographien zufällig diagnostiziert und in Diagramm 20 dargestellt: Aszites (n = 35), Splenomegalie (n = 35), Gallenblasensludge (n = 10), Cholezystitis (n = 7), Cholestase (n = 6), Flussumkehr in der V. portae (n = 5), Cholezystolithiasis (n = 2), Pleuraerguss (n = 1) und eine unbekannte Raumforderung (n = 1).

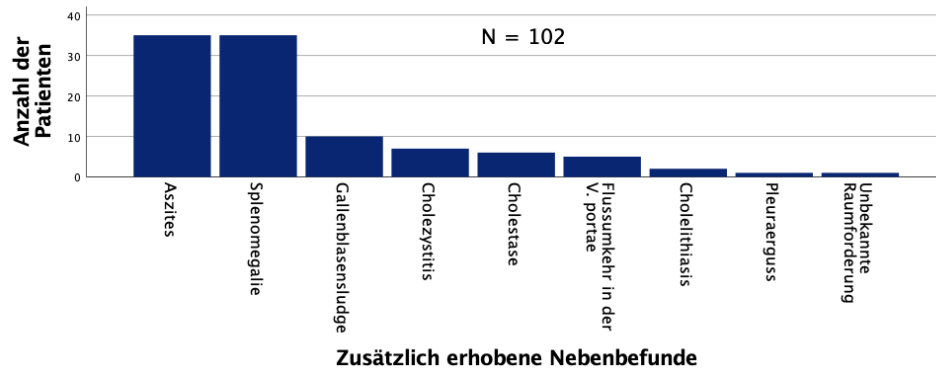


Abb. 20: Balkendiagramm zur Darstellung zusätzlich erhobener Nebenbefunde. Insgesamt wurden 102 Nebenbefunde sonographisch erfasst: Aszites (n = 35), Splenomegalie (n = 35), Gallenblasensludge (n = 10), Cholezystitis (n = 7), Cholestase (n = 6), Flussumkehr in der Pfortader (n = 5), Cholezystolithiasis (n = 2), Pleuraerguss (n = 1), unbekannte Raumforderung (n = 1).

Interessant ist, dass sich bei fünf der 50 Probanden sonographisch ein hepatofugaler Pfortaderfluss zeigte. Diese Flussumkehr bestand bei vier der Patienten mit Beginn der Ultraschalluntersuchung, bei einem Patienten dagegen entwickelte sie sich erst im Laufe der stationären Behandlung. Vier der Patienten mit Flussumkehr, deren Ursache ungeklärt war, verstarben während des stationären Aufenthaltes. Dagegen überlebte der Proband, der auf Grund einer diagnostizierten Pfortaderthrombose eine Flussumkehr aufwies, den stationären Aufenthalt.

4 Diskussion

4.1 Studienrahmen

Das Ziel der Studie war es, Aussagen über den prognostischen Nutzen einer routinemäßig durchgeführten, sonographischen Erhebung der Leberperfusion für intensivpflichtige Patienten mit schweren Lebererkrankungen zu treffen und damit die Basis für therapeutische Optionen zu schaffen. Dazu wurde die Durchblutung der Leber im zeitlichen Verlauf anhand sonographischer Perfusionsparameter erfasst und auf einen Zusammenhang mit dem Outcome der Probanden untersucht. Sekundär analysierte die Studie eine mögliche Beeinflussung der Leberdurchblutung durch klinische Parametern.

Es existiert eine Vielzahl an Studien, die sich allgemein mit der Durchblutung der Leber und dabei auch speziell mit dem Stellenwert des Ultraschalls beschäftigt haben. Im Gegensatz zu anderen Arbeiten, die ihre Daten retrospektiv oder im Rahmen einer Querschnittsstudie erhoben haben, handelt es sich bei dieser Dissertationsarbeit um eine prospektive Kohortenstudie. Im Rahmen dieses Studiendesigns kann die Leberdurchblutung nicht nur zu einem bestimmten Zeitpunkt, sondern regelmäßig über den gesamten stationären Aufenthalt der Patienten hinweg erfasst und somit erstmalig Aussagen zum zeitlichen Verlauf der erhobenen Perfusionsparameter getroffen werden. Das erklärt den wissenschaftlichen Stellenwert der Arbeit gegenüber anderen Studien.

Die Sonographie von Patienten im intensivmedizinischen Setting stellte die Arbeit vor eine Herausforderung, denn die Qualität und Genauigkeit der Ultraschalldiagnostik bei Intensivpatienten kann durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt sein. Beispielsweise konnten einige Patienten auf Grund invasiver Beatmung oder hepatischer Enzephalopathie bei der Untersuchungsdurchführung nicht adäquat kooperieren oder aber das mögliche Schallfenster war durch Drainagen, Katheter und Pflaster zusätzlich eingeschränkt.

Ein möglicher Kritikpunkt zu oftmals begrenzten Fallzahlen im Rahmen von prospektiven Datenerhebungen kann in dieser Arbeit entkräftet werden, da eine angemessene und aussagekräftige Anzahl an Patienten (N = 50) untersucht wurde. Weiter waren für die Auswertung und

statistische Analyse nicht nur die Anzahl an Probanden, sondern hauptsächlich die Anzahl an Ultraschalluntersuchungen (N = 187) entscheidend.

4.2 Patientenkollektiv

Für die Aussagekraft der Studie ist es entscheidend, das untersuchte Patientenkollektiv in den wissenschaftlichen Kontext einzuordnen.

Die Auswertung zeigte, dass es sich bei 72 % der Studienteilnehmer um Patienten mit Leberzirrhose (n = 36) handelte. Der große Anteil an Leberzirrhose an den untersuchten Patienten spiegelt den Zustand gastroenterologischer Intensivstationen in Deutschland passend wider. Denn laut einer Studie zur Repräsentation der Gastroenterologie in der deutschen Intensivmedizin zählen Leberzirrhose und ihre Komplikationen v.a. an Universitätskliniken zu den häufigsten Grunderkrankungen gastroenterologischer Intensivpatienten (49). Die 36 Patienten mit Leberzirrhose in dieser Arbeit waren überwiegend männlich (64 %), durchschnittlich 57,4 Jahre alt und zeigten als Hauptursache für die Entwicklung ihrer Lebererkrankung einen chronischen Alkoholabusus. Vergleichend dazu zeigen andere Studien ähnliche Alters-, Geschlechts- und Ursachenverteilungen bei Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland. Beispielsweise führten Sivanathan et al. (50) eine retrospektive Studie zu Ätiologie und Komplikationen von Leberzirrhose durch, bei der die 236 eingeschlossenen Patienten zu 67 % männlich, durchschnittlich 57,0 Jahre alt waren und zu 52,5 % eine alkoholbedingte Ätiologie aufwiesen. Laut einem systematischen Review von Wiegand und Berg (51) ist die alkoholbedingte Fettlebererkrankung neben der nicht alkoholischen Fettleber und den viralen Hepatitiden B/C die häufigste Ursache für Leberzirrhose in Deutschland.

Zusammenfassend beinhaltet das untersuchte Patientenkollektiv viele verschiedene Lebererkrankungen, besteht jedoch überwiegend aus älteren Männern mit äthyltoxischer Leberzirrhose und steht damit stellvertretend für die breite Anzahl an intensivpflichtigen Patienten mit schweren Lebererkrankungen in Deutschland.

4.3 Perfusionsparameter HARI und PVv

Die untersuchten Probanden wiesen im Mittel einen HARI von $0,74 \pm 0,08$ (range 0,55-0,95) und eine maximale PVv von $19,2 \pm 15,7$ cm/s (range -43,8-49,2 cm/s) auf. Diese Ergebnisse

können mit anderen Studien, in denen der arterielle Widerstandsindex und die Pfortaderflussgeschwindigkeit ebenfalls sonographisch gemessen wurden, diskutiert werden.

Pierce und Sewell (52) ermittelten im Vergleich zu dieser Arbeit einen höheren HARI von $0,82 \pm 0,017$. Taourel et al. (53) zeigten dagegen einen niedrigeren HARI von $0,66 \pm 0,10$. In beiden Studien wurden Duplex-Sonographien an Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt. Eine aktuelle Studie von Stulic et al. (54) erhob einen HARI von $0,72 \pm 0,006$ und konnte damit ähnlich hohe Widerstandsindizes für Patienten mit Leberzirrhose wie diese Arbeit ermitteln. Auch andere Studien zeigten übereinstimmende Werte für den HARI bei Leberzirrhose (44,55). Der Mittelwert für die maximale Pfortaderflussgeschwindigkeit kann nur knapp diskutiert werden, da die meisten Studien die mittlere Flussgeschwindigkeit in der V. portae gemessen und somit niedrigere Werte für die PVv erhoben haben (43). Jedoch gibt es eine Studie von Cioni et al. (56), die die maximale PVv von Patienten mit Leberzirrhose untersuchte und in Gegenüberstellung mit dieser Dissertationsarbeit einen vergleichbaren Mittelwert von $19,3 \pm 3,5$ cm/s aufzeigen konnte.

Während die Literatur für den normalen Widerstandsindex der A. hepatica Werte von 0,50 bis zu 0,70 (40,57,58) beschreibt, variieren die Angaben zur physiologischen maximalen Flussgeschwindigkeit der Pfortader je nach Studie sogar zwischen 8 und 39 cm/s (56,59–62).

Perfusionsparameter	Normwerte	Studien/Publicationen
HARI	0,55-0,70	McNaughton und Abu-Yousef (40)
	0,50-0,70	Al-Nakshabandi (57)
	0,50-0,70	Robinson et al (58)
Maximale PVv (cm/s)	10-30 (Probanden nicht nüchtern) 8-18 (Probanden nüchtern)	Patriquin et al. (59)
	$26,5 \pm 5,5$	Haag et al. (60)
	16-31	Abu-Yousef et al. (61)
	11-39	Kok et al. (62)
	$26,7 \pm 3,2$	Cioni et al. (56)

Tab. 27: Übersicht zu Publikationen mit ihren erhobenen Normwerten für den HARI und die maximale PVv.

Es zeigt sich, dass die untersuchten Patienten im Vergleich zu den physiologischen Normwerten einen höheren HARI und eine verlangsamte maximale PVv haben. Eine Vielzahl an Studien

(21,53) bestätigt die Erhöhung des arteriellen Widerstandsindex und die Verlangsamung der Pfortaderflussgeschwindigkeit bei chronischen Lebererkrankungen wie der Leberzirrhose. Ein signifikant erhöhter HARI (44,63) und eine signifikant verringerte PVv (43,64,65) wurden bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Kontrollgruppen berichtet. Auch Alpern et al. (66) und Schneider et al. (67) konnten einen erhöhten arteriellen Widerstand in Patienten mit portaler Hypertension und Leberzirrhose feststellen.

Die Erhöhung des HARI ($> 0,70$) ist jedoch kein spezifischer Befund für Lebererkrankungen. Ein erhöhter arterieller Widerstand ist postprandial und bei älteren Menschen physiologisch, kann aber auch bei einer Lebervenenstauung, Transplantatabstoßung oder chronisch hepatozellulären Erkrankungen einschließlich Leberzirrhose vorkommen (40,68). Ein verlangsamter mittlerer Blutfluss in der V. portae (< 16 cm/s) ist diagnostisch für eine portale Hypertension, die meistens durch eine Leberzirrhose verursacht wurde (40,69).

Während die absoluten Mittelwerte für HARI und PVv den aktuellen Zustand der Leberperfusion wiedergeben, beschreiben die erhobenen Verlaufsparemeter Δ HARI und Δ PVv die zeitliche Entwicklung der Leberdurchblutung. Für Δ HARI wurde ein Mittelwert von $-0,003 \pm 0,057$ (range $-0,170-0,160$) und für Δ PVv ein Mittelwert von $0,4 \pm 7,0$ cm/s (range $-39,5-20,3$) erhoben. Anders formuliert bedeutet das, dass im Rahmen der Studie der arterielle Widerstand der Leber mit jeder Untersuchung gesunken und die maximale Pfortaderflussgeschwindigkeit von Untersuchung zu Untersuchung angestiegen ist. Durchschnittlich hat sich die Leberperfusion, gemessen anhand des HARI und der maximalen PVv, für die 50 untersuchten Patienten im Laufe des intensivstationären Aufenthalts verbessert. Die ermittelten Verlaufsparemeter von HARI und maximaler PVv können nicht mit Ergebnissen anderer Studien diskutiert werden, weil es, nach aktuellem Erkenntnisstand, keine wissenschaftlichen Arbeiten zum Verlauf sonographisch gemessener Perfusionsparameter gibt.

4.4 Klinischer Einfluss auf den Verlauf der Perfusionsparameter

Um den Einfluss klinischer Parameter auf den Verlauf der Leberdurchblutung darzustellen, wurden die Werte für Δ HARI und Δ PVv gegen eine Vielzahl von Labor-, Kreislauf- und Beatmungsparametern korreliert. Im Rahmen der Diskussion wird vor allem auf stärkere, statistisch signifikante Zusammenhänge und auf Korrelationen von Parametern mit entscheidender Bedeutung für die Studie eingegangen.

Die statistisch signifikanten Korrelationen von Δ HARI mit Δ Krea ($r = 0,359$; $p < 0,001$), Δ HARI mit Δ Bili ($r = 0,193$; $p = 0,024$), Δ HARI mit Δ INR ($r = 0,329$; $p < 0,001$) und Δ PVv mit Δ INR ($r = -0,329$; $p < 0,001$) sollen an dieser Stelle zwar erwähnt werden, jedoch erfolgt die genauere Diskussion erst später im Rahmen der Korrelation zwischen Leberperfusion und MELD Score.

Weiterhin wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Δ PVv und Δ Na ($r = 0,205$; $p = 0,016$) ermittelt. Mit einem Mittelwert von $143,6 \pm 8,0$ mmol/L (range 119-171 mmol/L) liegt der Absolutwert für das Serumnatrium der untersuchten Patienten im Normbereich, obwohl die hypervoläme Hyponatriämie eine häufige Komplikation der Leberzirrhose ist und einen ungünstigen Prognosefaktor darstellt (70). Der positive Zusammenhang zwischen steigendem Serumnatrium und steigender maximaler PVv kann nur beschrieben, auf Grund fehlender Vergleichsliteratur aber nicht weiter begründet bzw. diskutiert werden.

Auch zwischen Δ HARI und Δ PCT stellte sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang ($r = 0,213$; $p = 0,013$) heraus. Laut einem 2019 aktuell publizierten Review von Dong et al. (71) besitzt Procalcitonin einen diagnostischen Stellenwert für bakterielle Infektionen bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen. Da die Leber eine entscheidende Rolle in der Produktion von Procalcitonin spielt (72), sollten Lebererkrankungen theoretisch zum Abfall der Serumkonzentration führen. Dennoch zeigten sich erhöhte Procalcitoninspiegel in Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen auch ohne die Anwesenheit bakterieller Infektionen (73). Diese Dissertation erhob für die untersuchten Patienten ebenfalls einen erhöhten mittleren Procalcitoninspiegel von $2,29 \pm 5,27$ ng/ml. Qu et al. (74) zeigten, dass die Konzentration an Procalcitonin den hepatozellulären Schaden widerspiegelt und in ihrem prognostischen Nutzen durch den Schweregrad der Lebererkrankung beeinflusst wird. In diesem Kontext ist der ermittelte Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Leberdurchblutung – dargestellt durch Δ HARI - und veränderten Procalcitoninspiegeln besser zu verstehen.

Korrelationsanalysen ergaben, dass alle eingesetzten Katecholamine in einem positiven Zusammenhang zum Verlauf des HARI stehen, wobei die Korrelationen von Δ HARI mit Δ Nor ($r = 0,247$; $p = 0,004$) und Δ Adr ($r = 0,244$; $p = 0,004$) am größten und als einzige statistisch signifikant waren. In einem Review über den Effekt von Medikamenten und Hormonen auf die Leberdurchblutung beschrieben Richardson und Withrington (75) einerseits eine Erhöhung des

arteriellen Widerstands durch Noradrenalin, Adrenalin, Vasopressin und Terlipressin, andererseits einen nicht signifikanten Effekt von Dobutamin auf den hepatischen arteriellen Widerstand. Diese Erkenntnisse beziehen sich jedoch nicht speziell auf Untersuchungen an Patienten mit Lebererkrankungen. Auch Kawasaki et al. (76) konnten in einer Studie zeigen, dass der hepatische Gefäßwiderstand bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zur Kontrollgruppe durch eine Infusion von Dobutamin nur leicht ansteigt.

Die erhobenen Zusammenhänge zwischen dem Verlauf der Katecholamindosen und ΔPV_v sind im Gegensatz zur Korrelation mit $\Delta HARI$ deutlich geringer und nicht so eindeutig gerichtet. Nur für ΔPV_v und ΔD_{bt} konnte eine signifikante Korrelation ($r = -0,180$; $p = 0,036$) nachgewiesen werden. Die Literatur beschreibt für Dobutamin nur eine Erhöhung des portalen Blutflusses (76), macht aber keine genauen Angaben zum Einfluss auf die portale Flussgeschwindigkeit. Der positive, jedoch nicht signifikante Zusammenhang zwischen ΔPV_v und ΔNor ($r = 0,041$; $p = 0,632$) widerspricht der, von Iwao et al. (77) in einer Studie gezeigten, negativen Korrelation ($r = -0,61$; $p < 0,01$) von noradrenergem Plasmaspiegel und Pfortaderflussgeschwindigkeit. Eine weitere Studie von Iwao et al. (78), die eine Reduktion der portalen Flussgeschwindigkeit durch Vasopressin feststellte, kann durch die positive Korrelation von ΔPV_v und $\Delta Vaso$ ($r = 0,004$; $p = 0,963$) in dieser Arbeit ebenfalls nicht bestätigt werden. Die ermittelte negative Korrelation von ΔPV_v und $\Delta Terli$ ($r = -0,128$; $p = 0,136$) stimmt mit dem Ergebnis einer Studie von Kalambokis et al. (79) überein, in der eine signifikante Reduktion der PV_v durch eine intravenöse Infusion von Terlipressin bei Patienten mit Leberzirrhose gezeigt wurde.

Die gefundenen Korrelationen zwischen Perfusionsparametern und vasoaktiven Medikamenten können teilweise durch die Literatur erklärt und teilweise durch Studien widerlegt werden. Grundsätzlich aber waren die ermittelten Zusammenhänge sehr gering und auch nur für die Verlaufsparemeter von HARI und (Nor-)Adrenalin bzw. PV_v und Dobutamin signifikant. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass der Verlauf der Perfusionsparameter weitestgehend unabhängig vom Einsatz der Katecholamine ist. Somit handelt es sich beim Verlauf der Perfusionsparameter nicht um ein Korrelat der Dosisänderungen in den eingesetzten Katecholaminen.

Interessanterweise zeigten die Korrelationen zwischen den Verlaufsparemetern von HARI und PV_v mit $\Delta PEEP$ und ΔP_{peak} nur sehr geringe, nicht signifikante Zusammenhänge. Auch Saner

et al. (80) konnte in einer Studie an lebertransplantierten Patienten keine signifikanten Unterschiede für die maximale PVv und den HARI bei einer Beatmung mit PEEP von 0, 5 und 10 mbar nachweisen. Die Höhe des PEEP hat demnach keinen Einfluss auf den arteriellen Widerstand und die maximale Pfortaderflussgeschwindigkeit. Obwohl sich für Δ HARI und Δ PVv Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne invasive Beatmung ergaben, stellten sich diese Unterschiede als nicht signifikant ($p = 0,32$ bzw. $0,75$) heraus und müssen deshalb als zufällig erachtet werden.

Sowohl die fehlenden Zusammenhänge mit den Beatmungsparametern als auch die nicht signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit der invasiven Beatmung lassen schlussfolgern, dass der Verlauf des HARI und der maximalen PVv nicht durch eine invasive Beatmung oder veränderte PEEP Werte beeinflusst wird. Die Messung der Perfusionsparameter erfolgte damit unabhängig von der Beatmungssituation der Probanden.

4.5 Korrelation von Δ HARI und Δ PVv mit Δ MELD Score

Die Studie stellte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Perfusionsparameter und der zeitlichen Entwicklung des MELD Scores fest. Genauer betrachtet zeigte sich eine positiv gerichtete Korrelation von Δ HARI mit Δ MELD Score ($r = 0,469$, $p < 0,001$) und eine negativ gerichtete Korrelation von Δ PVv mit Δ MELD Score ($r = -0,279$, $p = 0,001$). Ausgehend von den untersuchten Probanden und ihren erhobenen Mittelwerten für Δ HARI ($-0,003$) und Δ PVv ($+0,4$ cm/s) ist der MELD Score im Verlauf des stationären Aufenthalts mit gleichzeitig fallendem Widerstand der A. hepatica und steigender maximalen Pfortaderflussgeschwindigkeit gesunken.

Nur wenige Studien haben den Zusammenhang zwischen sonographischen Messwerten der Leberdurchblutung und dem MELD Score untersucht. Die erhobenen Ergebnisse sind kontrovers. In der aktuellsten Studie zu diesem Thema führten Park et al. (81) retrospektive Auswertungen an 264 Patienten mit Leberzirrhose durch und konnten dabei keine signifikante Korrelation zwischen MELD Score und HARI ($p = 0,421$) oder PVv ($p = 0,327$) aufzeigen. Glišić et al. (82) erhoben zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen Widerstandsindex der rechten Nierenarterie und MELD Score, konnten eine solche Korrelation für die Leberarterie jedoch nicht darstellen. Auch Shateri et al. (83) stellten in einer Studie an 108 Patienten mit Leberzirrhose

keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PVv und MELD Score ($p = 0,410$) fest. Im Gegensatz dazu beschrieben Topal et al. (84) zumindest für den HARI von 121 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen eine statistisch signifikante ($p < 0,001$) Korrelation mit dem MELD Score. Dabei konnten sie im Vergleich zu dieser Dissertationsarbeit sogar einen deutlich stärkeren Zusammenhang ($r = 0,616$) aufweisen. In einer anderen Studie von Abdel-Razik (85) et al. zeigten sich bei Patienten mit einem MELD Score > 15 signifikant niedrigere Werte ($p < 0,001$) für die PVv als bei Probanden mit kleinerem MELD Score.

Die diskutierten Studien stimmen weder in ihren Ergebnissen hinsichtlich der untersuchten Zusammenhänge überein noch basieren ihre Auswertungen auf den Verlaufsparemtern von HARI, PVv und MELD Score. Die literarischen Recherchen zu dieser Dissertationsarbeit konnten, nach bestem Gewissen, keine Studien zu einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Verlauf hepatischer Perfusionsparameter und dem Verlauf des MELD Scores finden. Damit stellt diese Arbeit erstmalig eine signifikante Korrelation zwischen dem Verlauf von HARI und PVv mit dem MELD Score dar.

Seitdem der MELD Score im Jahr 2000 eingeführt wurde, um das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose bei elektiver TIPS-Anlage vorherzusagen (86), hat er sich zu einem weltweit anerkannten Maß zur Einstufung der Schwere von Lebererkrankungen entwickelt und dient als prognostischer Faktor für erwachsene Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Weiterhin wird der Score verwendet, um die 3-Monats-Mortalität vorherzusagen und die Verteilung gespendeter Organe im Rahmen von Lebertransplantationen zu priorisieren (47,81). Der nachfolgenden Tabelle sind die Werte des MELD Scores und ihre entsprechenden Mortalitätswahrscheinlichkeiten zu entnehmen (87).

MELD Score	3-Monats-Mortalität nach Wiesner et al. (87)
≤ 9	1,9 %
10-19	6,0 %
20-29	19,6 %
30-39	52,6 %
40	71,3 %

Tab. 28: Wahrscheinlichkeit innerhalb 3 Monate bei entsprechender Höhe des MELD Scores zu versterben.

Da der MELD Score einen entscheidenden Prognosefaktor für chronische Lebererkrankungen darstellt, spricht die ermittelte Korrelation zwischen dem Verlauf von Perfusionsparametern

und MELD Score für einen prognostischen Nutzen der sonographischen Erhebung von Δ HARI und Δ PVv für intensivpflichtige Patienten mit schweren Lebererkrankungen.

4.6 Δ HARI und Δ PVv in Abhängigkeit der Mortalität

Die untersuchten Patienten zeigten in Abhängigkeit ihrer Mortalität signifikante Unterschiede im Verlauf der Perfusionsparameter. Im Mittel wiesen verstorbene Probanden im Gegensatz zu nicht verstorbenen Studienteilnehmern einen höheren Δ HARI (0,010 vs. -0,005; $p = 0,015$) und eine niedrigere Δ PVv (-0,7 vs. 1,9 cm/s; $p = 0,037$) auf.

Nach aktuellem Erkenntnisstand gibt es keine Publikationen, in denen speziell der Verlauf hepatischer Perfusionsparameter hinsichtlich der Mortalität von intensivpflichtigen Patienten verglichen wird. Jedoch untersuchten einzelne Studien die Bedeutung der Leberdurchblutung für Prognose und Outcome bei Lebererkrankungen u.a. anhand eines möglichen Zusammenhangs von absoluten Perfusionsparametern und Mortalität. Auf Grund eines abweichenden Studiendesigns oder Patientenkollektivs sind diese Arbeiten nur begrenzt mit den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation vergleichbar.

In einer aktuell publizierten Studie untersuchten Salman et al. (88) die Veränderungen von Dopplerparametern nach einer Lebertransplantation und deren Auswirkungen auf die Mortalität. Dazu erhoben sie postoperativ den HARI und die mittlere PVv für 123 Patienten mit Leberzirrhose. Ähnlich wie in dieser Promotionsarbeit zeigte sich der HARI bei Patienten, die postoperativ innerhalb eines Monats verstarben, signifikant höher ($p < 0,001$) als bei überlebenden Probanden. Dadurch konnten Salman et al. ebenfalls einen Zusammenhang zwischen hepatischen Perfusionsparametern und Mortalität demonstrieren und somit deren prognostischen Nutzen belegen. Ein direkter Vergleich zur vorliegenden Arbeit ist dennoch schwierig, da Salman et al. in ihrer Studie nicht speziell auf die Verlaufparameter von HARI und PVv eingegangen sind und die sonographisch gemessenen Perfusionsparameter vermutlich durch die Lebertransplantation beeinflusst wurden.

Dagegen zeigten laut Gaspari et al. (89) lebertransplantierte Patienten mit postoperativ normalem (0,55-0,80) HARI eine ähnlich lange Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und eine ähnlich hohe 90-Tage Mortalität wie Patienten mit hohem HARI ($> 0,80-1,0$). Auch die Überlebensrate wurde nicht durch die Höhe des postoperativ gemessenen HARI beeinflusst. Somit

konnten Gaspari et al. im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Dissertation keinen prognostischen Nutzen für hepatische Perfusionsparameter darstellen.

Kuroda et al. (90) beschäftigten sich ebenfalls mit dem prognostischen Nutzen sonographischer Perfusionsparameter und publizierten dazu eine Studie, in der sie den HARI und die maximale PVv speziell für Patienten mit akutem Leberversagen anhand ihrer Mortalität untereinander verglichen haben. Dabei konnten sie im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede in den Perfusionsparametern für überlebende und verstorbene Probandengruppen ($p = 0,148$ und $0,205$) finden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte in den unterschiedlichen Patientenkollektiven der beiden Studien liegen. Im Rahmen dieser Promotion wurden überwiegend Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (v.a. Leberzirrhose) und nur 6 Patienten mit akutem Leberversagen untersucht. Denkbar wäre, dass sich beim akuten Leberversagen auf Grund fehlender chronischer Umbauprozesse die Hämodynamik der Leber nicht ausreichend genug verändert, um frühzeitig einen signifikanten Unterschied abhängig von der Mortalität zu bewirken.

Broide et al. (91) zeigten, dass ein erhöhter HARI bei pädiatrischen Patienten mit biliärer Atresie die Mortalität vorhersagen kann. So lag die Überlebensrate nach 2 Jahren bei Probanden mit $HARI > 1,0$ bei 52 % und bei Probanden mit niedrigerem HARI bei 94 %.

In einer anderen Studie von Zoli et al. (92) stellte eine reduzierte PVv ($< 10\text{cm/s}$) einen Indikator für verkürztes Überleben bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose dar.

Kondo et al. (93) fanden heraus, dass eine niedrigere PVv (bester Cutoff-Werte $< 12,8\text{ cm/s}$) bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant die Entwicklung einer Dekompensation vorhersagen kann.

Tanaka et al. (94) ermittelte für den HARI einen Cutoff-Wert von 0,74, mit dem ein fulminantes Leberversagen und damit das Outcome von Lebererkrankungen bei Patienten mit akuter Hepatitis prognostiziert werden kann.

Die erwähnten Studien belegen den prognostischen Nutzen von HARI und PVv für das Outcome von Patienten mit Lebererkrankungen. Im Rahmen dieser Dissertation konnte ein weiteres Argument für den prognostischen Stellenwert der sonographisch gemessenen Perfusionsparameter erbracht werden, indem erstmalig ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verlauf von HARI und PVv mit der intensivstationären Mortalität ermittelt wurde. $\Delta HARI$ und ΔPVv können statistisch signifikant zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten unterscheiden. Ein steigender HARI und eine sinkende PVv im Verlauf des stationären Aufenthalts bedeuten für Probanden eine schlechtere Prognose mit erhöhter Mortalität.

Die Studie konnte auch für den Δ MELD Score signifikant höhere Werte (1,3 vs. -1,9; $p = 0,002$) bei verstorbenen als bei nicht verstorbenen Patienten erheben. Ein Vergleich mit Δ HARI und Δ PVV zeigt, dass Δ MELD Score den kleinsten p-Wert für die ermittelten Unterschiede besitzt und damit am signifikantesten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten unterschieden kann. Der Δ MELD Score ist dem Δ HARI und Δ PVV einzeln in seinem prognostischen Wert überlegen. Jedoch zeigt eine Kombination aus Δ HARI und Δ MELD Score in Form des SonoMELD Scores nicht nur gleich signifikante Unterschiede ($p = 0,002$) für verstorbene und nicht verstorbene Patienten, sondern besitzt auch noch eine höhere Effektstärke d (1,207 vs. 1,203) als der Δ MELD Score allein.

	p-Wert	Effektstärke d nach Cohen
Δ HARI	0,015	0,934
Δ PVV	0,037	0,778
Δ MELD	0,002	1,203
SonoMELD Score	0,002	1,207

Tab. 29: Gegenüberstellung der Signifikanzwerte und errechneten Effektstärken für den jeweiligen Mittelwertvergleich von Δ HARI, Δ PVV, Δ MELD Score und SonoMELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden.

Zusammenfassend können sowohl Δ HARI als auch Δ PVV die Mortalität von intensivpflichtigen Patienten mit schweren Lebererkrankungen prognostizieren, wobei der Δ MELD Score den einzelnen Perfusionswerten in dieser Hinsicht überlegen ist. Erst in einer Kombination mit dem Δ MELD Score fungiert Δ HARI als besserer Prognosefaktor als der Δ MELD Score allein.

4.7 Hepatofugaler Pfortaderfluss

Im Rahmen der routinemäßigen Ultraschalluntersuchungen wurden bei fünf Probanden hepatofugale Flüsse in der Pfortader gemessen. Der normale Pfortaderfluss ist im physiologischen Zustand hepatopetal. Jedoch kann es bei portaler Hypertension, Fibrose bedingter Obstruktion der hepatischen Sinusoide oder porto-systemischen Shuntverbindungen zur Flussumkehr in der Pfortader und damit zur hepatofugal gerichteten Strömung kommen (69).

Die Prävalenz der portalen Flussumkehr in anderen Studien variiert, abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv, zwischen 2,38 % und 22,5 % (53,95–97). Die Anzahl an Probanden mit

portaler Flussumkehr in dieser Studie lag bei 10 Prozent und damit im Rahmen der beschriebenen Grenzen. Von den 5 Probanden mit Flussumkehr verstarben 4 Patienten während des intensivstationären Aufenthalts. Der hohe Prozentsatz an verstorbenen Patienten wird auch in anderen Studien berichtet. In einer Studie von Kaneko et al. (98) zeigten von 101 Patienten 9 einen hepatofugalen Fluss in der Pfortader, davon 5 eine totale Flussumkehr und 4 von diesen 5 Patienten verstarben an Leberversagen. Eine portale Flussumkehr ist in dieser Studie mit einer hohen Mortalität assoziiert und übt dadurch einen negativen Einfluss auf das Outcome der Patienten aus. Das Auftreten von hepatofugalen Flüssen als negativer Prognosefaktor wird auch durch Kono et al. (97) und Gaiani et al. (96), die einen hepatofugalen Fluss vermehrt bei Patienten mit Child-Klassifikation C und B als im Stadium A feststellen konnte, bestätigt.

4.8 Limitationen der Studie

Einzelne Faktoren können die Doppler-Messungen in qualitativer und quantitativer Hinsicht einschränken. Neben der allseits bekannten inter-equipment und inter-observer Variabilität in Ultraschalluntersuchungen führen auch Unterschiede in Positionierung, Atmung, körperlicher Aktivität und Nüchternheit zu hämodynamischen Veränderungen der Leberdurchblutung (65,99–102). Um die Variabilität in den Untersuchungen möglichst gering zu halten, wurden alle sonographischen Erhebungen vom selben Untersucher an einem ausgewählten Gerät durchgeführt. Soweit es der Zustand der Probanden im intensivmedizinischen Setting zuließ, wurde für die Positionierung und Atmung der Patienten während der Sonographie ein standardisiertes Protokoll verwendet. Ein Großteil der untersuchten Probanden auf der Intensivstation erhielt jedoch eine (par-)enterale Ernährung und konnte deswegen nicht im nüchternen Zustand untersucht werden. Dies führte womöglich zur Beeinträchtigung der gemessenen Pfortaderflussgeschwindigkeiten.

4.9 Schlussfolgerung

Die sonographische Erhebung der Perfusionsparameter erfolgte weitestgehend unabhängig von klinischen Einflüssen. Im Verlauf der stationären Behandlung konnte eine signifikante Korrelation von HARI und maximaler PVv mit dem MELD Score demonstriert werden. Auch in Abhängigkeit der Mortalität zeigten die Perfusionsparameter in ihrem Verlauf signifikante Unterschiede. Damit konstatiert die Studie einen prognostischen Nutzen für die routinemäßige

Evaluation der Leberdurchblutung mittels Ultraschall an intensivpflichtigen Patienten mit schweren Lebererkrankungen. Die Leberperfusion ist somit als Prädiktor für das intensivmedizinische Outcome anzusehen und ermöglicht gleichzeitig einen neuen Ansatzpunkt für therapeutische Interaktionen zur Verbesserung der Behandlung von Patienten mit schweren Lebererkrankungen.

5 Zusammenfassung

Das menschliche Interesse an der Leber nahm seine Anfänge bereits in der Antike. (1). Aktuell sind es vor allem die Erkrankungen der Leber, die auf Grund ihrer hohen weltweiten Morbidität und Mortalität verstärkt in den Kontext wissenschaftlichen Interesses rücken (4). Die Pathogenese von Lebererkrankungen führt durch eine gesteigerte Fibrosierung von Leberparenchym zur Ausbildung eines zirrhotischen Zustands mit veränderter hepatischer Hämodynamik (11). Die Ultraschalluntersuchung, speziell die Doppler-Sonographie, ist gut geeignet, um Veränderungen der Leberdurchblutung zu evaluieren (34).

Ziel dieser Arbeit war es, den prognostischen Stellenwert einer routinemäßig durchgeführten sonographischen Erfassung der Leberdurchblutung bei intensivpflichtigen Patienten mit schweren Lebererkrankungen zu untersuchen. Dafür wurden 50 Probanden prospektiv während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation zweimal wöchentlich sonographiert und die hepatischen Flussparameter HARI (Hepatic Artery Resistance Index) und PVv (maximale Portal Vein velocity) erfasst. Zusätzlich wurden laborchemische und klinische Daten sowie insbesondere der MELD Score und die Mortalität erhoben.

Im Rahmen der Auswertung stellte sich heraus, dass das untersuchte Patientenkollektiv hauptsächlich aus Probanden mit äthyltoxischer Leberzirrhose (Child A = 1, B = 12, C = 23) bestand. Im Mittel betrug der MELD Score 25,8 Einheiten, der HARI 0,74 Einheiten und die PVv 19,2 cm/s. Damit entsprechen die erhobenen Widerstandswerte der Leberarterie und portalen Flussgeschwindigkeiten den Ergebnissen anderer publizierter Studien zum Thema Leberdurchblutung bei Patienten mit Leberzirrhose (44,54–56). Während der MELD Score und der HARI durchschnittlich um 0,3 bzw. 0,003 Einheiten pro Untersuchung abnahm, stieg die PVv um 0,4 cm/s mit jeder Untersuchung an. Die Korrelation von Δ HARI und Δ PVv mit den Laborwerten, Katecholamindosen und Beatmungsdrücken stellte keine bzw. nur sehr geringe Zusammenhänge dar, die auch nur teilweise statistisch signifikant waren. Damit ist ausgeschlossen, dass die Perfusionsparameter HARI und PVv als Korrelat laborchemischer Parameter, eingesetzter Katecholamine oder invasiver Beatmung erhoben wurden. Bivariate Korrelationsanalysen nach Pearson zeigten einen linearen, positiven Zusammenhang zwischen Δ HARI und Δ MELD Score mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,469 ($p < 0,001$) und einen linearen, negativen Zusammenhang zwischen Δ PVv und Δ MELD Score mit einem Korrelationskoeffizienten von -

0,279 ($p = 0,001$). Während die Korrelation der Absolutwerte von HARI und PVv mit dem MELD Score in anderen Studien kontrovers diskutiert wird (81–85), konnte in dieser Arbeit erstmalig eine statistisch signifikante Korrelation von Δ HARI und Δ PVv mit Δ MELD Score nachgewiesen werden. Lineare Regressionsanalysen quantifizierten die Zusammenhänge mit einem R^2 -Wert von 0,220 (Δ HARI - Δ MELD Score) und 0,078 (Δ PVv - Δ MELD Score). Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Perfusionsparameter und der intensivstationären Mortalität. Im Mittel wiesen verstorbene Probanden einen höheren Δ HARI (0,010 vs. -0,005; $p = 0,015$) und eine niedrigere Δ PVv (-0,7 vs. 1,9cm/s; $p = 0,037$) auf als Probanden, die während des Intensivaufenthalts nicht verstorben sind. Einzelne Studien untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen HARI, PVv und patientenbezogener Mortalität (88–90). Nach aktuellem Erkenntnisstand konnte diese Arbeit erstmalig einen Zusammenhang zwischen dem Verlauf hepatischer Perfusionsparameter und intensivstationärer Mortalität für Patienten mit Lebererkrankungen feststellen. Δ HARI und Δ PVv können die Mortalität jedoch nicht besser als der Δ MELD Score vorhersagen. Erst in einer Kombination mit dem Δ MELD Score fungiert Δ HARI als besserer Prognosefaktor als der Δ MELD Score allein.

Auf Grund der signifikanten Korrelation mit dem MELD Score und den signifikanten Unterschieden in Abhängigkeit der Mortalität können Δ HARI und Δ PVv als Prognosefaktoren für das Outcome von intensivpflichten Patienten mit schweren Lebererkrankungen angesehen werden. Ein routinemäßiges Erfassen dieser Perfusionsparameter mittels Duplex-Sonographie auf der Intensivstation ist damit weiter zu diskutieren.

Als Ausblick für die Zukunft sollten weitere Studien zu diesem Thema durchgeführt werden, um die erhobenen Daten beispielsweise in Form einer Multi-Center Studie zu bestätigen. Ebenso sollte überprüft werden, ob aus Δ HARI und Δ PVv therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden können. Eine positive Beeinflussung der Perfusionsparameter HARI und PVv beispielsweise durch eine angepasste Volumentherapie könnte die Leberdurchblutung verbessern und damit einen Erfolg in der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit schweren Lebererkrankungen darstellen.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Adr	Adrenalin
Bili	Gesamt-Serumbilirubin
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CPAP	Continuous Positiv Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
Dbt	Dobutamin
df	Freiheitsgrade
Diast	Diastolischer Blutdruck
EASL	European Association for the Study of the Liver
EDV	End-Diastolic Velocity
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HABR	Hepatic Artery Buffer Response
HARI	Hepatic Artery Resistance Index
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
INR	International Normalized Ratio
Krea	Serumkreatinin
Leuko	Leukozyten
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
Na	Serumnatrium
NAFLD	Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
Nor	Noradrenalin
PCT	Procalcitonin
PEEP	Positiv End-Expiratory Pressure
Ppeak	Peak pressure/Spitzendruck
PSV	Peak Systolic Velocity

PVv	Portal Vein velocity
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
Syst	Systolischer Blutdruck
t	t-Wert
Terli	Terlipressin
TIPS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
U-Test	Mann-Whitney-U-Test
V	Vena
Vaso	Vasopressin
Δ -Werte	Delta- bzw. Verlaufswerte

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Dopplersonographie der Pfortader und Messung der PVv.....	15
Abb. 2: Dopplersonographie der Leberarterie und Messung des HARI	16
Abb. 3: B-Bild Sonographie der unteren Hohlvene und Messung des Durchmessers.....	17
Abb. 4: Dopplersonographie der Lebervenen und Messung des Flussprofils.....	18
Abb. 5: Anzahl an Ultraschalluntersuchungen.....	23
Abb. 6: Geschlechtsverteilung	24
Abb. 7: Altersverteilung	24
Abb. 8: Aufnahmediagnosen.....	25
Abb. 9: Leberzirrhose und Ätiologie.....	28
Abb. 10: Leberzirrhose und Child-Klassifikation	29
Abb. 11: Invasive Beatmung ja oder nein	35
Abb. 12: Streudiagramm von Δ HARI und Δ MELD Score	40
Abb. 13: Streudiagramm von Δ PVv und Δ MELD Score.....	40
Abb. 14: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.....	42
Abb. 15: Anteil verstorbenen und nicht verstorbenen Probanden.....	45
Abb. 16: Boxplot von Δ MELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden	46
Abb. 17: Boxplot von Δ HARI für verstorbene und nicht verstorbene Probanden.....	46
Abb. 18: Boxplot von Δ PVv für verstorbene und nicht verstorbene Probanden	47
Abb. 19: Boxplot von SonoMELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Patienten ...	50
Abb. 20: Nebenbefunde.....	52

6.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Erfasste Laborparameter	19
Tab. 2: Erfasste Kreislaufparameter	20
Tab. 3: Erfasste Beatmungsparameter.....	20
Tab. 4: Schwere Lebererkrankungen	27
Tab. 5: Baseline-Merkmale der Studienpopulation.....	30
Tab. 6: Deskriptive Statistik zu erhobenen Absolut- und Verlaufswerten.....	31
Tab. 7: Korrelationsanalyse für Δ HARI und Δ PVv gegen Δ Laborwerte.....	32
Tab. 8: Korrelationsanalyse für Δ HARI und Δ PVv gegen Δ Kreislaufwerte	34
Tab. 9: Korrelationsanalyse für Δ HARI und Δ PVv gegen Δ Beatmungswerte	34
Tab. 10: Mittelwerte von Δ HARI und Δ PVv bei Beatmung.....	36
Tab. 11: U-Test mit Rangverteilung für Δ HARI und Δ PVv bei Beatmung.....	36
Tab. 12: U-Test mit Prüfgrößen und p-Werten für Δ HARI und Δ PVv bei Beatmung	37
Tab. 13: Korrelationsanalyse für Δ HARI und Δ PVv gegen Δ MELD Score.....	38
Tab. 14: Regressionsanalyse für Δ HARI und Δ PVv gegen Δ MELD Score	39
Tab. 15: Regressionsanalyse für Δ HARI/ Δ PVv gegen Δ MELD Score	41
Tab. 16: Korrelationsanalyse für Δ HARI und Δ PVv gegen die Aufenthaltsdauer	42
Tab. 17: Aufenthaltsdauer bei positivem und negativem Δ HARI und Δ PVv	43
Tab. 18: U-Test mit Rangverteilung für die Aufenthaltsdauer	43
Tab. 19: U-Test mit Prüfgrößen und p-Werten für die Aufenthaltsdauer	44
Tab. 20: Δ HARI, Δ PVv und Δ MELD Score für verstorbene u. nicht verstorbene Probanden	45
Tab. 21: U-Test mit Rangverteilung für Δ HARI und Δ PVv bei Mortalität	47
Tab. 22: U-Test mit Prüfgrößen und p-Werten für Δ HARI und Δ PVv bei Mortalität.....	48
Tab. 23: t-Test für Δ MELD Score bei verstorbenen und nicht verstorbenen Probanden	48
Tab. 24: Gegenüberstellung der Mittelwertvergleiche von Δ HARI, Δ PVv u. Δ MELD Score .	49
Tab. 25: SonoMELD Score für verstorbene und nicht verstorbene Probanden.....	50
Tab. 26: t-Test für SonoMELD Score bei verstorbenen und nicht verstorbenen Probanden...	51
Tab. 27: Publikationen mit erhobenen Normwerten für HARI und PVv.....	55
Tab. 28: 3-Monats-Mortalität in Abhängigkeit des MELD Scores.....	60
Tab. 29: Gegenüberstellung der p-Werte und Effektstärken für die Mittelwertvergleiche.....	63

6.4 Aufklärungs- und Einwilligungsdokumente



Universitätsklinikum Regensburg D-93042 Regensburg

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I
(Gastroenterologie, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie)
DIREKTORIN:
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING

Aktenzeichen

Unser Zeichen

Bearbeiter

Telefon
0941-944-7070

Regensburg,
08.02.2018

Patienten-/Probanden-Aufklärungsdokument

Bedeutung einer routinemäßigen Abdomensonographie bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen

Patientenkollektiv:

Es sollen 500 Patienten mit schweren Lebererkrankungen eingeschlossen werden, die auf der Intensivstation 92 der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikum Regensburg hospitalisiert sind. Initial soll eine Randomisierung in zwei Gruppen erfolgen. Bei Gruppe I soll eine tägliche Sonographie des Abdomens einschließlich Duplex durchgeführt werden, bei der Gruppe II werden Sonographie wie üblich auf Indikationsstellung des behandelnden Arztes durchgeführt. Natürlich können auch bei der Gruppe I weiter zusätzliche Ultraschalluntersuchungen auf Indikationsstellung des behandelnden Arztes erfolgen.

Durchführung der Sonographien:

Die Untersuchungen mittels Sonographie erfolgen ausschließlich im Rahmen der Behandlung auf der Intensivstation. Es erfolgen keine zusätzlichen Eingriffe. Die Untersuchung erfolgt direkt am Bettplatz. Die Ultraschalluntersuchung ist ein sehr gut etabliertes, nicht-invasives Verfahren, das auch bei schwer kranken Patienten sowohl zur Diagnose von Erkrankungen als auch zur Verlaufskontrolle angewandt wird. Die Untersuchung mittels Sonographie ist extrem risikoarm und schnell durchzuführen. Einzig

Hausadresse
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

ÖPNV: RVV Linien 6 und 19

Telefon:
0941 / 944 – 7070
Telefax:
0941 / 944 – 7365

Email:
Stephan.Schmid@ukr.de

Universitätsklinikum Regensburg
Anstalt des öffentlichen Rechts
Vorstand:
Arztlicher Direktor: Prof. Dr. Oliver Kölbl (Vorsitzender)
Kaufmännischer Direktor: Dipl.-Kfm. Klaus Fischer
Pflegedirektor: Alfred Stockinger
Dekan der Fakultät für Medizin: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert



**Universitätsklinikum
Regensburg**

das Auftreten von Hautirritationen ist als mögliches Risiko zu nennen. Hautirritationen nach Ultraschalluntersuchungen sind extrem selten und bilden sich i.d.R. ohne medizinisches Eingreifen von alleine wieder zurück. Bei der Ultraschalluntersuchung ist der diagnostische Gewinn um ein Vielfaches höher als das Risiko der Maßnahme.

Bei der Analyse der Daten werden alle Maßnahmen des Datenschutzes strikt eingehalten. Die patientenbezogenen Daten werden pseudonymisiert und nur im Rahmen des wissenschaftlichen Projekts ausgewertet. Es erfolgt keine Weitergabe der Daten an Dritte.

Ansprechpartner

Dr. Stephan Schmid

Dr. Constantin Maier-Stocker

Hausadresse
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

ÖPNV: RVV Linien 6 und 19

Telefon:
0941 / 944 – 7070
Telefax:
0941 / 944 – 7365

Email:
Stephan.Schmid@ukr.de

Universitätsklinikum Regensburg
Anstalt des öffentlichen Rechts

Vorstand:
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Oliver Kölbl (Vorsitzender)
Kaufmännischer Direktor: Dipl.-Kfm. Klaus Fischer
Pflegedirektor: Alfred Stockinger
Dekan der Fakultät für Medizin: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

Universitätsklinikum Regensburg D-93042 Regensburg

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I
(Gastroenterologie, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie)
DIREKTORIN:
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING

Aktenzeichen

Unser Zeichen

Bearbeiter

Telefon
0941-944-7001

Regensburg,
08.02.2018

Patienten-/Probanden-Einwilligungserklärung

Bedeutung einer routinemäßigen Abdomensonographie bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen

Durchführung der Ultraschalluntersuchung:

Die Untersuchungen mittels Ultraschall erfolgen ausschließlich im Rahmen der Behandlung auf der Intensivstation. Es erfolgen keine zusätzlichen Eingriffe. Die Ultraschalluntersuchung ist ein sehr gut etabliertes, nicht-invasives Verfahren, das auch bei schwer kranken Patienten sowohl zur Diagnose von Erkrankungen als auch zur Verlaufskontrolle angewandt wird. Die Untersuchung mittels Sonographie ist extrem risikoarm und schnell durchzuführen. Einzig das Auftreten von Hautirritationen ist als mögliches Risiko zu nennen. Hautirritationen nach Ultraschalluntersuchungen sind extrem selten und bilden sich i.d.R. ohne medizinisches Eingreifen von alleine wieder zurück. Bei der Ultraschalluntersuchung ist der diagnostische Gewinn um ein Vielfaches höher als das Risiko der Maßnahme. Nach der Untersuchung werden die gewonnenen Daten nach Pseudoanonymisierung weiter analysiert und nicht an Dritte weitergegeben.

Hiermit willige ich,

Name _____
Vorname _____
Adresse _____
Geburtsdatum _____

in die Teilnahme an der Studie: **Bedeutung einer routinemäßigen Abdomensonographie bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen** ein.

Hausadresse
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Telefon:
0941 / 944 – 7070
Telefax:
0941 / 944 – 7365

ÖPNV: RVV Linien 6 und 19

Email:
Stephan.Schmid@ukr.de

Universitätsklinikum Regensburg
Anstalt des öffentlichen Rechts
Vorstand:
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Oliver Kölbl (Vorsitzender)
Kaufmännischer Direktor: Dipl.-Kfm. Klaus Fischer
Pflegedirektor: Alfred Stockinger
Dekan der Fakultät für Medizin: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert



**Universitätsklinikum
Regensburg**

Im Rahmen meiner Behandlung auf der Intensivstation 92 der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikum Regensburg dürfen zusätzliche, tägliche Ultraschalluntersuchungen für die o.g. Studie durchgeführt werden. Ferner stimme ich zu, dass meine personenbezogenen Daten zur Auswertung in verschlüsselter Form aufgezeichnet, gespeichert und weiterverwertet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keine Rückschlüsse auf meine Person zu lassen, veröffentlicht werden dürfen.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

Ort, Datum

Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Ort, Datum

Unterschrift des gesetzlichen Vertreters Teilnehmers/in

Das Aufklärungsgespräch hat geführt:

Name _____

Vorname _____

Erklärung des aufklärenden Arztes:

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. teilnehmer/in am _____ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Informationen sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Ort, Datum

Unterschrift des/der aufklärenden Prüfarztes/-ärztin

Hausadresse
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

ÖPNV: RVV Linien 6 und 19

Telefon:
0941 / 944 – 7070
Telefax:
0941 / 944 – 7365

Email:
Stephan.Schmid@ukr.de

Universitätsklinikum Regensburg
Anstalt des öffentlichen Rechts

Vorstand:
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Oliver Kölbl (Vorsitzender)
Kaufmännischer Direktor: Dipl.-Kfm. Klaus Fischer

Pflegedirektor: Alfred Stockinger
Dekan der Fakultät für Medizin: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

6.5 Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertationsarbeit wurden vorab veröffentlicht.

Kongressbeiträge und Auszeichnungen

Vogg J, Maier-Stocker C, Moleda L, Gülow K, Müller-Schilling M, Schmid S. Korrelation der Leberperfusion mit Klinik und Outcome von Patienten mit schweren Lebererkrankungen – eine monozentrische prospektive Kohortenstudie auf der Intensivstation. In: 125. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Wiesbaden 2019.

Erhalt eines Reisestipendiums

Auszeichnung mit dem Posterpreis in der Kategorie „Internistische Intensivmedizin“

Vogg J, Maier-Stocker C, Moleda L, Gülow K, Müller-Schilling M, Schmid S. Korrelation der Leberperfusion mit Klinik und Outcome von Patienten mit schweren Lebererkrankungen auf der Intensivstation. In: 47. Jahrestagung Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e.V., Passau 2019.

Auszeichnung mit dem Vortragspreis als bester Abstract in seiner Kategorie

C. Maier-Stocker, J. Vogg, K. Gülow, M. Müller-Schilling, S. Schmid. Role and prognostic value of routine doppler sonography in patients with severe liver disease - a prospective cohort study in an intensive care unit. In: The digital international liver congress der European Association for the Study of the Liver (EASL), Digital 2020.

6.6 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt

Regensburg, 15.11.2021



Johannes Vogg

7 Literaturverzeichnis

1. Kuntz E, Kuntz H-D. *Praktische Hepatologie: Historie, Morphologie, Biochemie, Diagnostik, Klinik, Therapie*. Heidelberg: Barth; 1998. 1–5.
2. Mani N. *Die Vorstellungen über Anatomie, Physiologie und Pathologie der Leber in der Antike [Inaugural-Dissertation]*. Basel; 1959.
3. Mani N. *Die historischen Grundlagen der Leberforschung: Die Geschichte der Leberforschung von Galen bis Claude Bernard*. Basel/Stuttgart: Schwabe & Co Verlag; 1967. 41–365.
4. Karanjia RN, Crossey MME, Cox IJ, Fye HKS, Njie R, Goldin RD, u. a. Hepatic steatosis and fibrosis: Non-invasive assessment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(45):9880–97.
5. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzad S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, u. a. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12(1):145.
6. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151–71.
7. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, u. a. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018; x(x):xxx–xxx.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange. Global burden of disease project [Internet]. [zitiert 16. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <http://ghdx.healthdata.org/>
9. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593–605.
10. EASL-The Home of Hepatology. HEPAHEALTH Project Report [Internet]. [zitiert 2. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://easl.eu/publication/hepahealth-project-report/>
11. Tacke F, Weiskirchen R. Pathophysiologie der Leberfibrose. *Internist*. 2010;51(1):21–9.
12. Statistisches Bundesamt (Destatis). Erste vorläufige Ergebnisse der Todesursachenstatistik für 2020 mit Daten zu COVID-19 und Suiziden [Internet]. [zitiert 9. Juli 2021]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/07/PD21_327_23211.html
13. Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachen in Deutschland 2015 [Internet]. [zitiert 20. Oktober 2019]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html
14. Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, u. a. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem*. 2007;282(32):23337–47.
15. Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med*. 2006;10(1):76–99.
16. Friedman SL. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver.

- Physiol Rev. 2008;88(1):125–72.
17. Iwakiri Y, Grisham M, Shah V. Vascular Biology and Pathobiology of the Liver: Report of a Single Topic Symposium. *Hepatology*. 2008;47(5):1754–63.
 18. Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions. *J Hepatol*. 2014;61(4):912–24.
 19. Lauth WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology*. 1987;7(5):952–63.
 20. Ho H, Sorrell K, Bartlett A, Hunter P. Modeling the hepatic arterial buffer response in the liver. *Med Eng Phys*. 2013;35(8):1053–8.
 21. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol*. 2010;16(48):6046–57.
 22. Danczygier H. *Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen*. Berlin: Springer-Verlag; 2003. 41.
 23. Burton-Opitz R. The Vascularity of the Liver. II. the Influence of the Portal Blood-Flow Upon the Flow in the Hepatic Artery. *Q J Exp Physiol*. 1911;4(1):93–102.
 24. Lauth WW. Role and control of the hepatic artery. In: Lauth WW, editor. *Hepatic circulation in health and disease*. New York: Raven Press; 1981. 203–226.
 25. Lauth WW, Legare DJ, Ezzat WR. Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow. *Gastroenterology*. 1990;98(4):1024–8.
 26. Lauth WW, Legare DJ, d’Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am J Physiol*. 1985;248(3 Pt 2):331–8.
 27. Gülberg V, Haag K, Rössle M, Gerbes AL. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35(3):630–4.
 28. Iwao T, Toyonaga A, Shigemori H, Oho K, Sakai T, Tayama C, et al. Hepatic artery hemodynamic responsiveness to altered portal blood flow in normal and cirrhotic livers. *Radiology*. 1996;200(3):793–8.
 29. Gross M. *Sonographie: Schritt für Schritt zur Diagnose*. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2007. 1–4.
 30. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18131–50.
 31. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(2):141–55.
 32. Berzigotti A, Piscaglia F, EFSUMB Education and Professional Standards Committee. Ultrasound in portal hypertension--part 2--and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *Ultraschall Med*. 2012;33(1):8–32.
 33. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology*. 2003;227(1):89–94.

34. Afif AM, Chang JP-E, Wang YY, Lau SD, Deng F, Goh SY, u. a. A sonographic Doppler study of the hepatic vein, portal vein and hepatic artery in liver cirrhosis: Correlation of hepatic hemodynamics with clinical Child Pugh score in Singapore. *Ultrasound J Br Med Ultrasound Soc.* 2017;25(4):213–21.
35. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of Diffuse Liver Disease. *J Ultrasound Med.* 2002;21(9):1023–32.
36. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, u. a. Contrast-Enhanced Versus Conventional and Color Doppler Sonography for the Detection of Thrombosis of the Portal and Hepatic Venous Systems. *Am J Roentgenol.* 2006;186(3):763–73.
37. Maruyama H, Yokosuka O. Ultrasonography for Noninvasive Assessment of Portal Hypertension. *Gut Liver.* 2017;11(4):464–73.
38. Berzigotti A, Ferraioli G, Bota S, Gilja OH, Dietrich CF. Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: The game has just begun. *Dig Liver Dis.* 2018;50(2):107–12.
39. Gorka W, Kagalwalla A, McParland BJ, Kagalwalla Y, al Zaben A. Diagnostic value of Doppler ultrasound in the assessment of liver cirrhosis in children: histopathological correlation. *J Clin Ultrasound JCU.* 1996;24(6):287–95.
40. McNaughton DA, Abu-Yousef MM. Doppler US of the Liver Made Simple. *RadioGraphics.* 2011;31(1):161–88.
41. Taylor KJ, Holland S. Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. *Radiology.* 1990;174(2):297–307.
42. Rizzo RJ, Sandager G, Astleford P, Payne K, Peterson-Kennedy L, Flinn WR, u. a. Mesenteric flow velocity variations as a function of angle of insonation. *J Vasc Surg.* 1990;11(5):688–94.
43. Zironi G, Gaiani S, Fenyves D, Rigamonti A, Bolondi L, Barbara L. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol.* 1992;16(3):298–303.
44. Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M, Amodio P, Angeli P, Gatta A. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: Relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology.* 1995;108(4):1152–8.
45. Kamath P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464–70.
46. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3(1):50–60.
47. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797–805.
48. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates; 1988. 25–26.
49. Emmerl S. *Die Repräsentation der Gastroenterologie in der Intensivmedizin in Deutschland [Dissertation].* Technische Universität München; 2013.

50. Sivanathan V, Kittner JM, Sprinzel MF, Weinmann A, Koch S, Wiltink J, u. a. Ätiologie und Komplikationen der Leberzirrhose: Daten eines deutschen Zentrums. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(36):1758–62.
51. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis: Part 1 of a Series on Liver Cirrhosis. *Dtsch Ärztebl Int.* 2013;110(6):85–91.
52. Pierce ME, Sewell R. Identification of hepatic cirrhosis by duplex doppler ultrasound value of the hepatic artery resistive index. *Australas Radiol.* 1990;34(4):331–3.
53. Taourel P, Blanc P, Dauzat M, Chabre M, Pradel J, Gallix B, u. a. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: Relationship between quantitative doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology.* 1998;28(4):932–6.
54. Stulic M, Culafic D, Obrenovic R, Jankovic G, Alempijevic T, Lalosevic MS, u. a. The Clinical Importance of Cystatin C and Hepatic Artery Resistive Index in Liver Cirrhosis. *Medicina (Mex).* 2018;54(3):37.
55. Colli A, Cocciolo M, Mumoli N, Cattalini N, Fraquelli M, Conte D. Hepatic artery resistance in alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1998;28(5):1182–6.
56. Cioni G, D'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G, Tincani E, u. a. Duplex-Doppler assessment of cirrhosis in patients with chronic compensated liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 1992;7(4):382–4.
57. Al-Nakshabandi N. The role of ultrasonography in portal hypertension. *Saudi J Gastroenterol.* 2006;12(3):111–7.
58. Robinson KA, Middleton WD, Al-Sukaiti R, Teefey SA, Dahiya N. Doppler sonography of portal hypertension. *Ultrasound Q.* 2009;25(1):3–13.
59. Patriquin H, Lafortune M, Burns PN, Dauzat M. Duplex Doppler examination in portal hypertension: technique and anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(1):71–6.
60. Haag K, Rössle M, Ochs A, Huber M, Siegerstetter V, Olschewski M, u. a. Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(3):631–5.
61. Abu-Yousef MM, Milam SG, Farner RM. Pulsatile portal vein flow: a sign of tricuspid regurgitation on duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155(4):785–8.
62. Kok T, van der Jagt EJ, Haagsma EB, Bijleveld CM, Jansen PL, Boeve WJ. The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999;230:82–8.
63. Joynt LK, Platt JF, Rubin JM, Ellis JH, Bude RO. Hepatic artery resistance before and after standard meal in subjects with diseased and healthy livers. *Radiology.* 1995;196(2):489–92.
64. Zoli M, Marchesini G, Cordiani MR, Pisi P, Brunori A, Trono A, u. a. Echo-Doppler measurement of splanchnic blood flow in control and cirrhotic subjects. *J Clin Ultrasound JCU.* 1986;14(6):429–35.

65. Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, Santi V, Zironi G, Barbara L. Effect of meal on portal hemodynamics in healthy humans and in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 1989;9(6):815–9.
66. Alpern MB, Rubin JM, Williams DM, Capek P. Porta hepatis: duplex Doppler US with angiographic correlation. *Radiology*. 1987;162(1 Pt 1):53–6.
67. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Hepatic arterial pulsatility index in cirrhosis: correlation with portal pressure. *J Hepatol*. 1999;30(5):876–81.
68. Martínez-Noguera A, Montserrat E, Torrubia S, Villalba J. Doppler in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2002;23(1):19–36.
69. Iranpour P, Lall C, Houshyar R, Helmy M, Yang A, Choi J-I, u. a. Altered Doppler flow patterns in cirrhosis patients: an overview. *Ultrasonography*. 2016;35(1):3–12.
70. Barakat AAE-K, Metwaly AA, Nasr FM, El-Ghannam M, El-Talkawy MD, taleb HA. Impact of hyponatremia on frequency of complications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Electron Physician*. 2015;7(6):1349–58.
71. Dong R, Wan B, Lin S, Wang M, Huang J, Wu Y, u. a. Procalcitonin and Liver Disease: A Literature Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(1):51–5.
72. Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock*. 2003;19(2):187–90.
73. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M, u. a. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(5):525-30.
74. Qu J, Feng P, Luo Y, Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):1–7.
75. Richardson PDI, Withrington PG. Liver Blood Flow: II. Effects of Drugs and Hormones on Liver Blood Flow. *Gastroenterology*. 1981;81(2):356–75.
76. Kawasaki T, Moriyasu F, Kimura T, Someda H, Hamato N, Okuma M. Effects of Dobutamine on Hepatosplanchnic Hemodynamics in Patients with Chronic Liver Disease. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(11):1044–54.
77. Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, Sumino M, Oho K, Sakaki M, u. a. Effects of exercise-induced sympathoadrenergic activation on portal blood flow. *Dig Dis Sci*. 1995;40(1):48–51.
78. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Shigemori H, Sakai T, Tayama C, u. a. Effect of vasopressin on esophageal varices blood flow in patients with cirrhosis: comparisons with the effects on portal vein and superior mesenteric artery blood flow. *J Hepatol*. 1996;25(4):491–7.
79. Kalambokis G, Economou M, Paraskevi K, Konstantinos P, Pappas C, Katsaraki A, u. a. Effects of somatostatin, terlipressin and somatostatin plus terlipressin on portal and systemic hemodynamics and renal sodium excretion in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(7):1075–

- 81.
80. Saner FH, Pavlaković G, Gu Y, Fruhauf NR, Paul A, Radtke A, u. a. Does PEEP impair the hepatic outflow in patients following liver transplantation? *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1584–90.
81. Park HS, Dessler TS, Jeffrey RB, Kamaya A. Doppler Ultrasound in Liver Cirrhosis: Correlation of Hepatic Artery and Portal Vein Measurements With Model for End-Stage Liver Disease Score. *J Ultrasound Med.* 2017;36(4):725–30.
82. Glišić TM, Perišić MD, Dimitrijević S, Jurišić V. Doppler assessment of splanchnic arterial flow in patients with liver cirrhosis: correlation with ammonia plasma levels and MELD score. *J Clin Ultrasound JCU.* 2014;42(5):264–9.
83. Shateri K, Mohammadi A, Moloudi F, Nosair E, Ghasemi-rad M. Correlation Between Sonographic Portal Vein Diameter and Flow Velocity With the Clinical Scoring Systems MELD and CTP in Cirrhotic Patients: Is There a Relationship? *Gastroenterol Res.* 2012;5(3):112–9.
84. Topal NB, Sarkut P, Dündar HZ, Şahin AU, Ercan İ, Ayyıldız T, u. a. The correlation between Doppler US measurement of hepatic arterial flow and the MELD score in patients with chronic liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(2):291–6.
85. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(5):585–92.
86. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol Baltim Md.* 2000;31(4):864–71.
87. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, u. a. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91–6.
88. Salman A, Sholkamy A, Salman M, Omar M, Saadawy A, Abdulsamad A, u. a. Study of Early Postoperative Doppler Changes Post Living Donor Liver Transplantation and Their Impact on Early Mortality and Small-for-Size Syndrome: A Retrospective Study. *Int J Gen Med.* 2021;14:309–17.
89. Gaspari R, Teofili L, Mignani V, Franco A, Valentini CG, Cutuli SL, u. a. Duplex Doppler evidence of high hepatic artery resistive index after liver transplantation: Role of portal hypertension and clinical impact. *Dig Liver Dis.* 2019;52(3):301–7.
90. Kuroda H, Abe T, Fujiwara Y, Nagasawa T, Suzuki Y, Kakisaka K, u. a. Contrast-Enhanced Ultrasonography–Based Hepatic Perfusion for Early Prediction of Prognosis in Acute Liver Failure. *Hepatology.* 2021;73(6):2455–67.
91. Broide E, Farrant P, Reid F, Baker A, Meire H, Rela M, u. a. Hepatic artery resistance index can predict early death in children with biliary atresia. *Liver Transpl Surg.* 1997;3(6):604–10.
92. Zoli M, Iervese T, Merkel C, Bianchi G, Magalotti D, Marchesini G, u. a. Prognostic significance of portal hemodynamics in patients with compensated cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;17(1):56–61.

93. Kondo T, Maruyama H, Sekimoto T, Shimada T, Takahashi M, Okugawa H, u. a. Impact of portal hemodynamics on Doppler ultrasonography for predicting decompensation and long-term outcomes in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(2):236–44.
94. Tanaka K, Numata K, Morimoto M, Shirato K, Saito S, Imada T, u. a. Elevated Resistive Index in the Hepatic Artery as a Predictor of Fulminant Hepatic Failure in Patients with Acute Viral Hepatitis: A Prospective Study Using Doppler Ultrasound. *Dig Dis Sci.* 2004;49(5):833–42.
95. Jeong WK, Kim KW, Lee SJ, Shin YM, Kim J, Song GW, u. a. Hepatofugal Portal Venous Flow on Doppler Sonography After Liver Transplantation. *J Ultrasound Med.* 2012;31(7):1069–79.
96. Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, Zironi G, Siringo S, Barbara L. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology.* 1991;100(1):160–7.
97. Kondo T, Maruyama H, Sekimoto T, Shimada T, Takahashi M, Yokosuka O. Reversed portal flow: Clinical influence on the long-term outcomes in cirrhosis. *World J Gastroenterol WJG.* 2015;21(29):8894–902.
98. Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Tezel E, Ando H, Nakao A. Doppler ultrasonography for postoperative hepatofugal portal blood flow of the intrahepatic portal vein. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(54):1825–9.
99. Berzigotti A, Piscaglia F. Ultraschall bei Pfortaderhochdruck – Teil 1. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound.* 2011;32(6):548–71.
100. Ohnishi K, Saito M, Nakayama T, Iida S, Nomura F, Koen H, u. a. Portal venous hemodynamics in chronic liver disease: effects of posture change and exercise. *Radiology.* 1985;155(3):757–61.
101. Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P, Merkel C, Zoli M, Bolondi L, u. a. Interobserver and interequipment variability of hepatic, splenic, and renal arterial Doppler resistance indices in normal subjects and patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1997;27(6):986–92.
102. Sabbà C, Merkel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, Sacerdoti D, u. a. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatol Baltim Md.* 1995;21(2):428–33.

8 Danksagung

Ich danke ganz herzlich Frau Prof. Dr. Martina Müller-Schilling für die Überlassung des spannenden Dissertationsthemas und die Möglichkeit am Lehrstuhl für Innere Medizin I – Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Infektiologie und Rheumatologie – zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Stephan Schmid für die hervorragende Betreuung während der gesamten Durchführung dieser Arbeit. Er nahm sich immer Zeit für mich und stand mir stets kompetent mit Rat und Tat zur Seite. Ohne seine Anregungen und konstruktive Kritik wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Constantin Maier-Stocker für die Hilfestellung beim Erlernen der sonographischen Untersuchungsmethoden. Durch seine fachkundige, freundliche und geduldige Art konnte er mir stets bei verschiedensten Fragen entscheidend weiterhelfen.

Abschließend möchte ich mich noch von ganzem Herzen bei meiner Familie und Freundin bedanken, deren uneingeschränkte Unterstützung und Motivation ich nicht nur bei der Durchführung dieser Dissertation, sondern auch im Verlauf meines gesamten Studiums erfahren durfte.