

# **Inzidenz, Prognosefaktoren und Behandlungsoptionen des Hepatorenalen Syndroms**

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn**

**vorgelegt von: Julia Zielinski  
aus : Engelskirchen**

**2008**

**Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

**1. Gutachter: PD Dr. med. Michael Schepke**

**2. Gutachter: Prof. Dr. med. Gunther Hartmann**

**Tag der Mündlichen Prüfung: 21.10.2008**

**Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert**

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universitätsklinik Bonn**

**Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch**

**Meinen Eltern**



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>10</b>
1.1. Historischer Überblick .....	10
1.2. Definition und Diagnose .....	11
1.2.1. Differenzialdiagnosen .....	13
1.3. Pathophysiologie.....	15
1.3.1. Grundlagen der Aszitesbildung und Nierenfunktionsstörung bei Leberzirrhose.....	15
1.3.1.1. Konzept der “Backward“-Theorie (auch „Underfill“-Theorie) .....	15
1.3.1.2. Konzept der “Overflow“-Theorie .....	16
1.3.1.3. Periphere arterielle Vasodilatationshypothese.....	16
1.3.1.4. Konzept der “Forward“- Theorie .....	18
1.3.2. Renale Veränderungen bei Leberzirrhose .....	20
1.3.3. Pathogenese des HRS .....	21
1.4. Therapie .....	24
1.4.1. Allgemeinmaßnahmen und Prophylaxe .....	24
1.4.2. Aszitesentlastung.....	25
1.4.3. Medikamentöse Therapie .....	25
1.4.4. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS).....	27
1.4.5. Dialyse .....	28
1.4.6. Lebertransplantation .....	29
1.5. Prognose .....	30
<b>2. Aufgabenstellung und Zielsetzung .....</b>	<b>31</b>
<b>3. Methoden .....</b>	<b>32</b>
3.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	32
3.1.1. Retrospektive Studie.....	32
3.1.2. Prospektive Studie.....	33
3.2. Studienparameter .....	34
3.2.1. Demographische Daten .....	34
3.2.2. Diagnose .....	34
3.2.3. Aszites und Parazentese .....	35
3.2.4. Laborparameter .....	36

3.2.5.	Hämodynamische Parameter .....	38
3.2.6.	Child-Pugh-Klassifikation und MELD-Score .....	38
3.2.7.	Medikamentöse Therapie .....	41
3.2.8.	Dialyse und MARS.....	41
3.2.9.	TIPS.....	42
3.2.10.	Statistische Analyse.....	43
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>44</b>
4.1.	Grundcharakteristika des retrospektiven Studienkollektivs.....	44
4.2.	Gesamtüberleben des retrospektiven Patientenkollektivs (HRS Typ I) .....	48
4.3.	Subgruppenanalyse des retrospektiv untersuchten Kollektivs.....	50
4.4.	Grundcharakteristika des prospektiven Patientenkollektivs.....	53
4.5.	Gesamtüberleben des prospektiven Patientenkollektivs .....	57
4.6.	Subgruppenanalyse des prospektiv untersuchten Kollektivs.....	59
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>63</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>77</b>

**Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1: Konzept der „Forward Theory of Ascites Formation“ .....	19
Abbildung 2: Pathophysiologische Mechanismen des HRS.....	22
Abbildung 3: „Second Hit“ Theorie (modifiziert nach [Sort et al. 1999]).....	23
Abbildung 4: Verteilung der Ätiologie der Leberzirrhose des retrospektiven Patientenkollektivs.....	45
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenszeitkurve des retrospektiven Patienten- kollektivs.....	49
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse TIPS vs. keinen TIPS.....	51
Abbildung 7: Verteilung der Ätiologie der Leberzirrhose des prospektiven Patientenkollektivs.....	54
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenszeitkurve des prospektiven Patienten- kollektivs.....	58
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve Patienten mit HRS vs. Patienten mit anderen Ursachen der renalen Funktionseinschränkung.....	60
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve Patienten mit HRS Typ I vs. HRS Typ II vs. Patienten mit anderen Ursachen der renalen Funktionseinschränkung.....	61

**Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1:	Hepatorenales Syndrom, Diagnosekriterien des International Ascites Club 2007, alte Definition von 1996 in [ ].....	12
Tabelle 2:	Child-Pugh-Klassifikation.....	39
Tabelle 3:	Grundcharakteristika des retrospektiven Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.....	47
Tabelle 4:	Ätiologien des Nierenversagens.....	53
Tabelle 5:	Grundcharakteristika des prospektiven Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.....	56

**Abkürzungsverzeichnis:**

ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	Atrial natriuretic peptide
ANV	Akutes Nierenversagen
BNP	Brain natriuretic peptide
CO	Kohlenmonoxid
ET-1	Endothelin-1
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HIV	Human immunodeficiency virus
HRS	Hepatorenales Syndrom
INR	International Normalized Ratio
MARS	Molecular adsorbent recirculating system
MELD	Model for end-stage liver disease
MDRD	Modification of diet renal disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NO	Stickstoffmonoxid
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
SNS	Sympathisches Nervensystem
SD	Standardabweichung
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
vs	versus
WHO	World Health Organisation

## 1. Einleitung

### 1.1. Historischer Überblick

Eine der ersten Beschreibungen einer Koinzidenz von Leber- und Nierenversagen erfolgte bereits im Jahre 1861 durch FRERICHS, der über das Auftreten einer Oligurie bei seinen Patienten mit Aszites berichtete [Arroyo und Bataller 1999]. Im Jahre 1863 beschrieb dann FLINT die Entwicklung einer zu Tode führenden Oligurie bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites. Postmortal stellte er in der histologischen Untersuchung der Nieren fest, dass in den meisten Fällen keine morphologischen Veränderungen nachzuweisen waren. Als Schlussfolgerung dieser Erkenntnis äußerte er die Vermutung, dass in diesen Fällen von „Hydroperitoneum eine gewisse pathologische Beziehung“ zwischen der Nierenerkrankung und der Leberzirrhose bestanden haben könnte [Flint 1863]. Doch in den folgenden Jahren bestand eher ein geringes Interesse an dem Aspekt dieser offensichtlich funktionell bedingten Nierenschädigung. Auch der Begriff des hepatorenalen Syndroms, der erstmals 1932 von HELWIG und SCHULZ geprägt wurde, diente ursprünglich der Bezeichnung eines Nierenversagens, welches nach Operationen im Bereich der Gallenwege oder nach Lebertrauma auftrat [Helwig und Schulz 1932, Orr und Helwig 1939]. Später umschrieben LICHTMAN und SOHVAL mit dem Ausdruck des hepatorenalen Syndroms weniger spezifisch klinische Störungen mit hepatischen und renalen Manifestationen [Lichtman und Sohval 1937], und auch während der folgenden 20 Jahre wurde diese Bezeichnung eher generell auf alle Verbindungen von Leber- und Nierenerkrankungen angewandt. Erst gegen Ende der 50er Jahre lenkten HECKER und SHERLOCK und PAPPER die Aufmerksamkeit wieder auf eine bei Leberzirrhose auftretende sekundäre Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die in Abwesenheit histologischer Veränderungen mit einer schwerwiegenden Störung des Elektrolythaushaltes einherging [Hecker und Sherlock 1956, Papper et al. 1959]. Der funktionelle Charakter dieser Niereninsuffizienz wurde in den folgenden Jahren durch verschiedene Untersuchungen belegt, insbesondere aber dadurch, dass sich die transplantierten Nieren von im hepatorenalen Syndrom (HRS) verstorbenen Patienten beim lebergesunden Empfänger wieder vollständig erholten

[Koppel et al. 1969] und dass auch nach Lebertransplantation ein bestehendes HRS häufig wieder verschwand [Iwatsuki et al. 1973].

## 1.2. Definition und Diagnose

Als hepatorenales Syndrom wird die Entwicklung eines funktionellen Nierenversagens bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung (akut oder chronisch) in Abwesenheit einer identifizierbaren anderen Ursache für eine Nierenerkrankung (akutes Nierenversagen oder chronische Nierenerkrankung) definiert [Moore 1997].

Man kann zwei Typen bezüglich des Verlaufs des Nierenversagens unterscheiden, basierend auf den überarbeiteten Richtlinien des International Club of Ascites (2007):

Das HRS Typ I ist durch einen rapid-progredienten Verlauf mit rascher Funktionsverschlechterung der Niere charakterisiert, welches durch einen schnellen Kreatininanstieg  $> 2,5$  mg/dl (Anstieg innerhalb 2 Wochen um  $\geq 50\%$ ) gekennzeichnet ist. Nach den alten Kriterien des International Club of Ascites von 1996 gehörte noch ein rascher Abfall der Kreatinin-Clearance  $< 20$  ml/min (Abfall um 50%) zur Definition. Diese Verlaufsform ist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert [Gines et al. 1993]. Das HRS Typ I ist in ca. 25% der Fälle mit einer spontanen bakteriellen Peritonitis assoziiert und tritt am häufigsten bei einer akuten Dekompensation einer fortgeschrittenen Leberzirrhose und der alkoholtoxischen Fettleberhepatitis auf, gelegentlich auch beim akuten Leberversagen. In den meisten Fällen zeichnen sich diese Patienten durch einen ausgeprägten Ikterus, eine Enzephalopathie und schwere Gerinnungsstörungen aus.

Das HRS Typ II zeigt einen milderen Verlauf der Nierenfunktionsverschlechterung mit einem in der Regel stabilem Serumkreatinin zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl (nach alter Definition Kreatinin-Clearance  $< 40$  ml/min). Bei diesen Patienten steht meist die Salz- und Wasserretention mit therapierefraktärem Aszites bei noch relativ gut erhaltener Leberfunktion im Vordergrund.

Die Diagnose HRS basiert auf dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen für ein Nierenversagen. Im Jahre 1996 wurden vom International Club of Ascites erstmals die Kriterien für die Diagnose festgelegt [Arroyo et al. 1996]. Diese wurden dann 2007 überarbeitet [Salerno et al. 2007b].

---

**Hauptkriterien** (müssen für die Diagnosestellung alle erfüllt sein)

---

1. Vorliegen einer Leberzirrhose und Aszites  
[Chronische Leberinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium bzw. eine akute Leberinsuffizienz mit portaler Hypertension]
2. Kreatininanstieg auf Werte  $> 1,5$  mg/dl  
[oder Kreatininclearance  $< 40$  ml/ min]
3. Keine Besserung des Serumkreatinins [GFR] innerhalb von 48 Stunden nach
  - Absetzen aller Diuretika
  - Volumenexpansion mit Humanalbumin [Gabe von 1,5 l NaCl 0,9% Lösung]
4. Ausschluss von
  - Schock
  - Blutung
  - Dehydratation
  - Anwendung nephrotoxischer Substanzen
  - [persistierende Sepsis]
5. Ausschluss eines Nierenparenchymschadens, definiert durch:
  - Proteinurie  $> 500$  mg/d
  - Mikrohämaturie ( $> 50$  Erythrozyten pro Gesichtsfeld)
  - sonographisch abnorme Nierendarstellung
  - [kein Anhalt auf postrenales Nierenversagen]

---

**Zusatzkriterien** (müssen nicht zwangsläufig erfüllt sein, können die Diagnose jedoch unterstützen)

---

1. Urinproduktion  $< 500$  ml/d
2. Natriumkonzentration im Urin  $< 10$  mmol/l
3. Urinosmolarität  $>$  Serumsmolarität
4. Natriumkonzentration im Serum  $< 130$  mmol/l

Tabelle 1: Hepatorenales Syndrom, Diagnosekriterien des International Ascites Club 2007, alte Definition von 1996 in [ ]

In der aktuellen Version entfällt bei beiden Typen des HRS die Definition über die GFR. Weiterhin wird in den Hauptkriterien die Infusion von 1,5 l physiologischer Kochsalzlösung durch die Gabe von 1 g/kg/d bis zu maximal 100g/d Humanalbumin zur Volumenexpansion ersetzt. Die persistierende Sepsis wird als Ausschlussdiagnose gestrichen, gleichwohl es erscheint, dass ein Ereignis wie eine spontan bakterielle Peritonitis oft einem HRS Typ I vorausgeht. Des Weiteren wurden die Kriterien für einen Nierenparenchymschaden enger gefasst.

Der Einschluss der Patienten in unsere Studie erfolgte noch nach den Definitionskriterien des International Club of Ascites von 1996.

### 1.2.1. Differenzialdiagnosen

Die Niereninsuffizienz stellt bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine häufige Komplikation dar [Gines et al. 2003]. Mögliche Ursachen neben dem hepatorenalen Syndrom sind die Glomerulonephritis, die akute tubuläre Nekrose, die Einnahme nephrotoxischer Substanzen, ein Volumenmangel infolge einer Blutung oder durch Diuretika induziert sowie Infektionen [Moreau und Lebrec 2003, Schepke et al. 2006]. Somit ist das hepatorenale Syndrom eine Ausschlussdiagnose und es müssen auch andere Ursachen eines simultanen Leber- und Nierenversagens in Erwägung gezogen werden. Eine Zusammenfassung möglicher Differenzialdiagnosen wurde von Davison erarbeitet.

Mögliche Differenzialdiagnosen zum HRS (modifiziert nach [Davison 1996]):

#### 1. Ikterus und akutes Nierenversagen

- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Reaktion bei Unverträglichkeit von Bluttransfusionen
- Leptospirose

- Malaria tropica

## 2. Akutes prärenales Nierenversagen

- Exzessive Diuretikatherapie
- Gastrointestinale Blutung (Ösophagusvarizen, Ulzera)
- Diarrhö

## 3. Toxisch

- Paracetamol, NSAR
- Anästhetika (z.B. Halothan)
- Tetrachlorkohlenstoff
- Phosphor
- Tetrazykline, Cephalosporine

## 4. Glomerulonephritis bei chronischen Lebererkrankungen

- IgA-Nephropathie (bei Alkoholzirrhose)
- membranöse oder membrano-proliferative Glomerulonephritis (z.B. bei Hepatitis B/C, HIV)
- Kryoglobulinämie

## 5. Schwangerschaft

- HELLP-Syndrom („hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets“ = Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie)
- Akute Fettleber in der Schwangerschaft

### **1.3. Pathophysiologie**

Die pathophysiologischen Mechanismen, die für die funktionellen Veränderungen bei Patienten mit HRS verantwortlich gemacht werden, sind sehr komplex und bisher nicht vollständig geklärt, sie sind jedoch Gegenstand der aktuellen Forschung. Als gesichert gilt, dass die Ursache des HRS auf einem Ungleichgewicht zwischen den endogenen vasoaktiven Systemen und deren Auswirkung auf die renale Hämodynamik beruht.

#### **1.3.1. Grundlagen der Aszitesbildung und Nierenfunktionsstörung bei Leberzirrhose**

Im Laufe der Jahre gab es verschiedene Konzepte, um die Entstehung von Aszites und die Beeinträchtigung des Kreislaufs und der Nierenfunktion bei Patienten mit portaler Hypertension bei dekompensierter Leberzirrhose zu erklären.

##### **1.3.1.1. Konzept der "Backward"-Theorie (auch „Underfill“-Theorie)**

Ursprünglich wurde angenommen, dass die portale Hypertension und die Aszitesbildung als Primärereignisse betrachtet werden müssen, die dann eine Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse und der Nierenfunktion nach sich ziehen [Atkinson und Losowsky 1961, Sherlock und Shaldon 1963]. Aufgrund des erhöhten hydrostatischen Druckes im Rahmen der portalen Hypertension, und des erniedrigten kolloidosmotischen Druckes, bedingt durch die Hypalbuminämie im Rahmen der verminderten Syntheseleistung der Leber, kommt es zu einer Erhöhung des effektiven Filtrationsdruckes im Kapillarbett des Splanchnikusstromgebietes und damit zu einer gesteigerten Lymphproduktion. Sind diese Veränderungen der Druckverhältnisse nur mäßig, so kann über einen vermehrten Rückfluss der Lymphe dieses Stadium kompensiert werden. Bei einer Dekompensation der Leberzirrhose übersteigt die Lymphproduktion die Kapazität des Lymphrücktransportes jedoch aufgrund der großen Druckdifferenzen, und es kommt zum Flüssigkeitsaustritt in die freie Bauchhöhle. Konsekutiv folgen Störungen der Kreislaufzirkulation und der Nierenfunktion. Entsprechend dieser Hypothese müssten

das Plasmavolumen und das Herzzeitvolumen erniedrigt und der periphere Gefäßwiderstand erhöht sein.

### **1.3.1.2. Konzept der „Overflow“-Theorie**

Nachdem jedoch Studien zeigten, dass das Plasmavolumen und das Herzzeitvolumen bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites aber erhöht und der periphere vaskuläre Widerstand erniedrigt sind, wurde das Konzept der sogenannten „Overflow-Theory“ entwickelt [Lieberman et al. 1970].

Durch den zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms kommt es zu einer Erhöhung des intrasinusoidalen Druckes. Hierdurch werden über hepatorenale Reflexe, die noch nicht vollständig geklärt sind, Barorezeptoren der Niere aktiviert und so das sympathische Nervensystem stimuliert. Es kommt zur Natrium- und Wasserrückresorption [Kostreva et al. 1980] mit konsekutivem Anstieg des Plasma- und Herzzeitvolumens. Um diese Hypervolämie zu kompensieren, fällt der periphere Gefäßwiderstand wiederum ab.

Das Zusammenspiel aus portaler Hypertension und Hypervolämie führt dann letztendlich zur Bildung von Aszites.

### **1.3.1.3. Periphere arterielle Vasodilatationshypothese**

Die periphere arterielle Vasodilatationshypothese wurde 1988 postuliert, da einige Abläufe und Mechanismen nicht ausreichend mit den bisherigen Theorien erklärt werden konnten [Schrier et al. 1988]. So findet sich bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose vor allem im Splanchnikusstromgebiet, aber auch in anderen Gefäßprovinzen (z.B. Peripherie) eine arterielle Vasodilatation. Konsekutiv kommt es zu einem relativen Volumenmangel im Bereich zentraler Volumenrezeptoren, dem sogenannten arteriellen „Underfilling“. Es resultiert eine hyperdynamische Kreislaufdysregulation mit niedrigem Blutdruck und erniedrigtem peripheren Widerstand sowie erhöhtem Herzzeit- und Gesamt-Plasmavolumen.

Mit zunehmender Dekompensation der Leberzirrhose kann dann im weiteren Verlauf trotz erhöhtem Herzzeit- und Plasmavolumen eine adäquate Blutzirkulation nicht mehr ausreichend gewährleistet werden und es kommt zu einem weiteren Abfall des systemischen arteriellen Druckes. Dieser Blutdruckabfall bedingt die Stimulation von Barorezeptoren und so die Aktivierung neuro-humoraler Mechanismen, d.h. vor allem vasoaktiver Systeme, mit dem Ziel, den arteriellen Blutdruck stabil zu erhalten. Dabei

sind die wichtigsten Systeme zur Aufrechterhaltung der Homöostase das sympathische Nervensystem (SNS), das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das antidiuretische Hormon (ADH) [Bichet et al. 1982a, Bichet et al. 1982b, Bernardi et al. 1983]. Diese Systeme arbeiten vorwiegend antinatriuretisch und vasokonstriktorisch.

Das SNS stimuliert die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus, in der Henle-Schleife und im Sammelrohr. Weiterhin kommt es durch die erhöhten Katecholaminspiegel auch zu einer Vasokonstriktion vor allem der afferenten Arteriolen der Niere und damit zu einer Abnahme des renalen Plasmaflusses und der GFR. Angiotensin II wirkt dagegen besonders an den efferenten Nierenarteriolen vasokonstriktorisch, um einem Abfall der GFR entgegenzuwirken. Bei 80% der Patienten mit Leberzirrhose ist eine Stimulation des RAAS nachzuweisen, bei Patienten mit HRS ist diese noch ausgeprägter [Wilkinson und Williams 1980]. Vermutlich spielt eben diese gesteigerte Aktivität des RAAS eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese des HRS, da es nicht nur zu einer ausgeprägten Engstellung der efferenten Arteriolen kommt, sondern aufgrund der unselektiven Wirkung dieses System auf die Gefäße der Niere zu einer Vasokonstriktion des gesamten renalen Gefäßbettes. Daraus resultieren eine Umverteilung des Blutes von kortikal nach medullär und insgesamt eine Minderperfusion der Niere. Außerdem wird durch das aktivierte Angiotensin die Freisetzung von Aldosteron aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde angeregt. Aldosteron als wichtigstes Mineralokortikoid erhöht die Natriumresorption und fördert die Kaliumausscheidung im distalen Tubulus der Niere.

Das aus dem Hypophysenhinterlappen stammende Hormon ADH (auch als Vasopressin bezeichnet) führt durch die Regulation der Aquaporinexpression, besonders an den distalen Tubuli und Sammelrohren, zur Permeabilitätssteigerung und damit zur Wasserretention und Harnkonzentrierung. Weiterhin besitzt es eine vasokonstriktorische Komponente. Als Folge der Aktivierung dieser Mechanismen kommt es demnach zu einer gesteigerten Natrium- und Wasserretention und über diese intravasale Volumenexpansion zu einem Anstieg des arteriellen Druckes. Über eine nicht-osmotisch bedingte hypovolämische Stimulation persistiert jedoch bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose die Vasopressin-Ausschüttung trotz der meist vorliegenden Hyponatriämie. Diese erniedrigten Natriumspiegel sind im Sinne einer Verdünnungshyponatriämie als Folge der ausgeprägten Wasserretention zu erklären mit

konsekutiver Hypoosmolalität [Cosby et al. 1989]. Da die Niere aufgrund der hohen ADH-Spiegel zudem konzentrierten Urin ausscheidet und somit die hypervolämische Situation nicht durch die Bildung eines hypotonen Urins ausgleichen kann, wird die Hyponatriämie noch aggraviert [Gines et al. 2003].

Ein weiterer Regulationsfaktor sind die Endotheline. Diese sind Peptidhormone endothelialen Ursprungs mit starker vasokonstriktorischer Wirkung. Beim HRS finden sich teilweise deutlich erhöhte Plasmaspiegel der Endotheline, wobei deren Bedeutung bisher nicht geklärt ist. Beim Gesunden wird bei erhöhten Konzentrationen eine Verminderung der GFR gefunden. Eine Studie von Moore aus dem Jahr 1992 zeigte bei Patienten mit HRS signifikant höhere Endothelin-1-Spiegel (ET-1) in den Nierenvenen im Vergleich zur Konzentration in den Nierenarterien. Dies könnte entweder auf eine verstärkte Produktion oder einen verminderten Abbau der Endotheline in der Niere hinweisen, was ein möglicher Beitrag zur Pathogenese des HRS wäre. [Moore et al. 1992].

Obwohl diese Systeme eigentlich für ein Gleichgewicht der Blutzirkulation sorgen sollen, kann es bei fortgeschrittener Leberzirrhose aufgrund der veränderten Autoregulation der Niere auch zu einer überschießenden renalen Vasokonstriktion kommen. Im Tierversuch mit Hunden konnte gezeigt werden, dass der renale Blutfluss in viel stärkerem Maße vom Blutdruck abhängig wird, so dass bereits eine geringe Abnahme des mittleren arteriellen Druckes zu einem deutlichen Abfall des Blutflusses führt [Persson et al. 1990]. Dieses kann als letzte Konsequenz bei Unterschreiten einer kritischen Perfusionsschwelle zu einem hepatorenalen Syndrom führen (siehe Abschnitt 1.3.3.).

#### **1.3.1.4. Konzept der "Forward"- Theorie**

Die periphere arterielle Vasodilatationshypothese bildet die Grundlage einer neueren Theorie zur Aszitesbildung bei Patienten mit Leberzirrhose, der sogenannten „forward theory“. Hierbei wird der Flüssigkeitsaustritt in die freie Bauchhöhle auf den veränderten Blutfluss im Splanchnikusgebiet aufgrund der portalen Hypertension zurückgeführt. Die arterielle Vasodilatation begünstigt auf zwei Wegen die Bildung des Aszites. Zum einen werden über einen Abfall des arteriellen Mitteldrucks das SNS, RAAS und ADH aktiviert,

was letztlich zur Natrium- und Wasserretention führt. Zum anderen kommt es aufgrund einer Veränderung der Druckverhältnisse im splanchnischen Kapillarnetz zu einer vermehrten Lymphproduktion [Arroyo und Gines 1992]. In diesem Konzept werden also die periphere arterielle Vasodilatationshypothese und die Backward Theory vereint (siehe Abbildung 1).

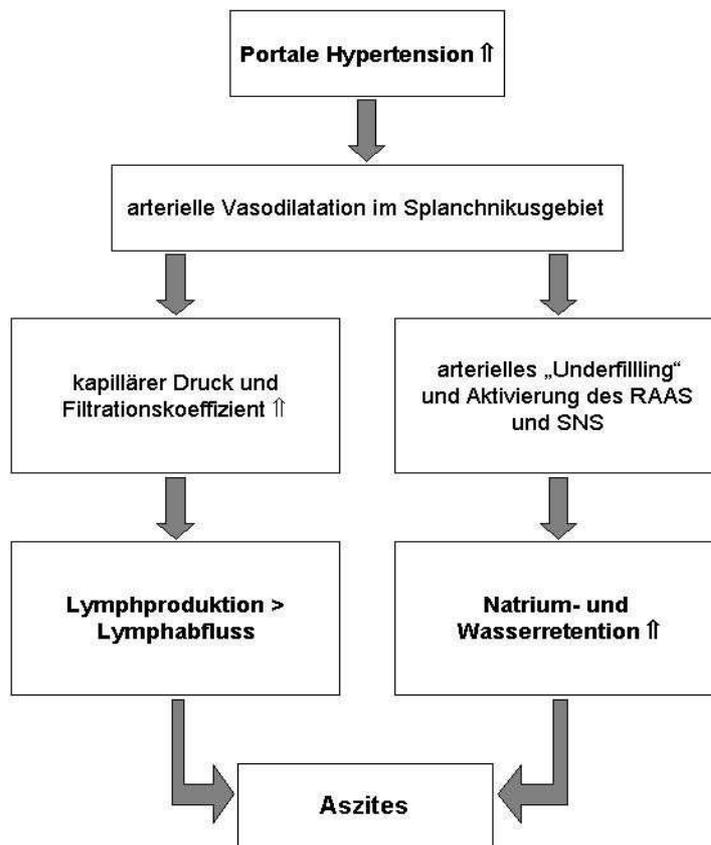


Abbildung 1: Konzept der „Forward Theory of Ascites Formation“

### **1.3.2. Renale Veränderungen bei Leberzirrhose**

Die wichtigsten renalen Funktionseinbußen bei Leberzirrhose sind eine eingeschränkte Regulation der Natrium- und Wasserausscheidung, eine verminderte Perfusion der Nieren und ein Abfall der GFR [Gines et al. 1997]. Diese Störungen entwickeln sich im Laufe des Krankheitsprozesses und sind in ihrem Verlauf progredient.

Bereits bei kompensierter Leberzirrhose kommt es zu geringen Störungen des renalen Natriumhaushaltes. So zeigen die Patienten zwar noch eine normale Natriumausscheidung, sie sind jedoch nicht mehr in der Lage auf große Veränderungen des Stoffwechsels adäquat zu reagieren. Zum Beispiel steigt die Natriurese nach einer erhöhten Natriumzufuhr im Rahmen einer NaCl-Infusion nicht an und der antinatriuretische Effekt der Mineralokortikoide kann nicht kompensiert werden [Caregaro et al. 1985, La Villa et al. 1992].

Mit Fortschreiten der Leberzirrhose verschlechtert sich auch die Regulation der Natriumexkretion, so dass es den Patienten schließlich nicht mehr möglich ist, eine ausgeglichene Natriumhämöostase aufrechtzuerhalten. Es kommt zur Natrium- und damit auch zur Wasserretention, was konsekutiv zur Aszitesbildung beiträgt. Die natriuretischen Peptide wie ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP (brain natriuretic peptide) sind bei diesen Patienten erhöht, was zeigt, dass die Natriumausscheidung nicht auf einem Mangel dieser Hormone beruht [Fernandez-Rodriguez et al. 1994]. Sinkt die Natriumausscheidung im Urin unter 10 mmol/d, ist dies ein weiterer Stimulationsfaktor für das bereits aktivierte RAAS und auch das SNS, um der erniedrigten Natriumkonzentration im Harn und damit der vermeintlichen Hypovolämie entgegenzuwirken [Arroyo et al. 1979, Bichet et al. 1982b]. In Folge wird die Natriumretention weiter verstärkt. Die oben bereits beschriebene erhöhte Ausschüttung von ADH hat eine vermehrte Wasserretention zur Folge.

### **1.3.3. Pathogenese des HRS**

Das hepatorenale Syndrom ist schließlich das ausgeprägteste Stadium der systemischen Kreislaufdysregulation bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und stark eingeschränkter Nierenfunktion. Entsprechend dem Modell der peripheren arteriellen Vasodilatation führt die portale Hypertension letztlich zu erhöhten Spiegeln vasodilatatorischer Substanzen, die nachfolgend noch kurz erläutert werden. Zudem liegt bei Patienten mit Leberzirrhose eine verminderte vaskuläre Ansprechbarkeit auf endogene Vasokonstriktoren im Sinne einer Hypokontraktilität der Gefäße vor. Dies bedingt eine Erweiterung der Gefäße, vor allem im Splanchnikusgebiet, und zur Eröffnung portovenöser und portosystemischer Shunts. Stickstoffmonoxid (NO) scheint dabei eine wesentliche Rolle zu spielen, aber auch andere Mediatoren wie Kohlenmonoxid (CO), Prostaglandine und andere vasodilatierende Stoffe (z.B. Glukagon) sind involviert [Martin et al. 1998].

Durch die ausgeprägte arterielle Vasodilatation besonders im Splanchnikusgebiet kommt es dann, wie bereits oben beschrieben, zur Aktivierung des SNS und des RAAS und einer erhöhten Plasmaaktivität des ADH. Die in Abschnitt 1.2.2. erwähnten renalen Veränderungen bezüglich der Natriurese unterstützen diese Systeme. Die Folge ist eine Vasokonstriktion, die auch die Niere betrifft, so dass es zur renalen Minderperfusion kommt. Um dieser Ischämie entgegenzuwirken und die Diurese aufrechtzuerhalten, werden in der Niere vasodilatatorische Substanzen, wie Prostaglandine und NO, als Antagonisten produziert. Das HRS entwickelt sich folglich dann, wenn sich ein Ungleichgewicht zugunsten der Vasokonstriktoren einstellt (siehe Abbildung 2).

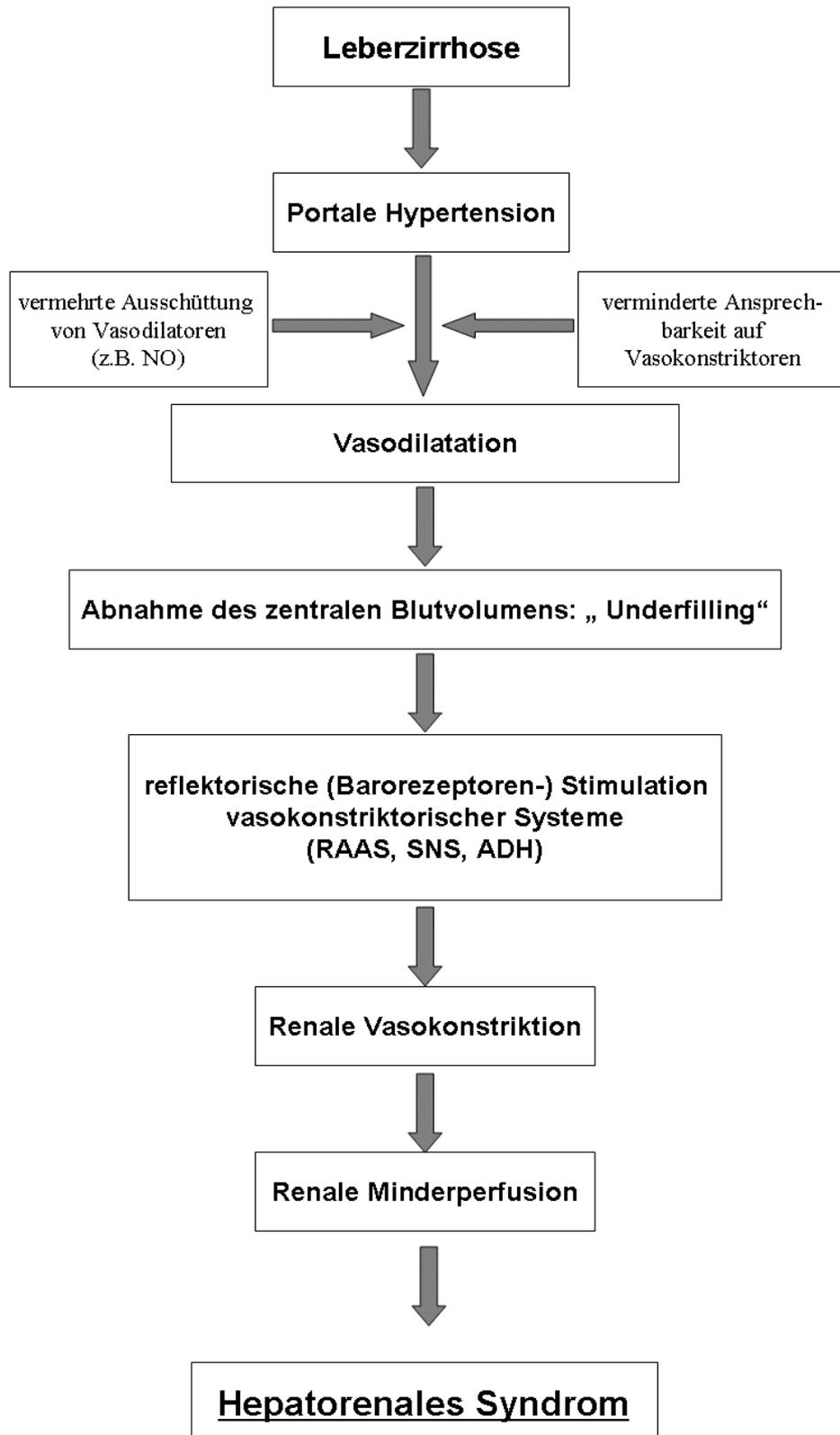


Abbildung 2: Pathophysiologische Mechanismen des HRS

Es wird jedoch angenommen, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion durch zusätzliche Faktoren ausgelöst wird, denn nicht jeder Patient mit schwerer Leberdysfunktion und den konsekutiven zirkulatorischen Veränderungen entwickelt ein HRS. Zahlreiche Auslöser werden diskutiert, die gemäß der „Second-Hit“-Theorie bei prädisponierten Patienten ein HRS induzieren [Sort et al. 1999]. Hierzu zählen unter anderem die spontane bakterielle Peritonitis (SBP), großvolumige Parazentesen ohne adäquate Albuminsubstitution, nephrotoxische Medikamente, iatrogen bedingte Hypovolämie durch forcierte Diurese, Ösophagusvarizenblutung, Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese und ausgeprägte Cholestase (siehe Abbildung 3). Aber nicht immer ist im Falle eines HRS ein solcher Auslöser nachweisbar.

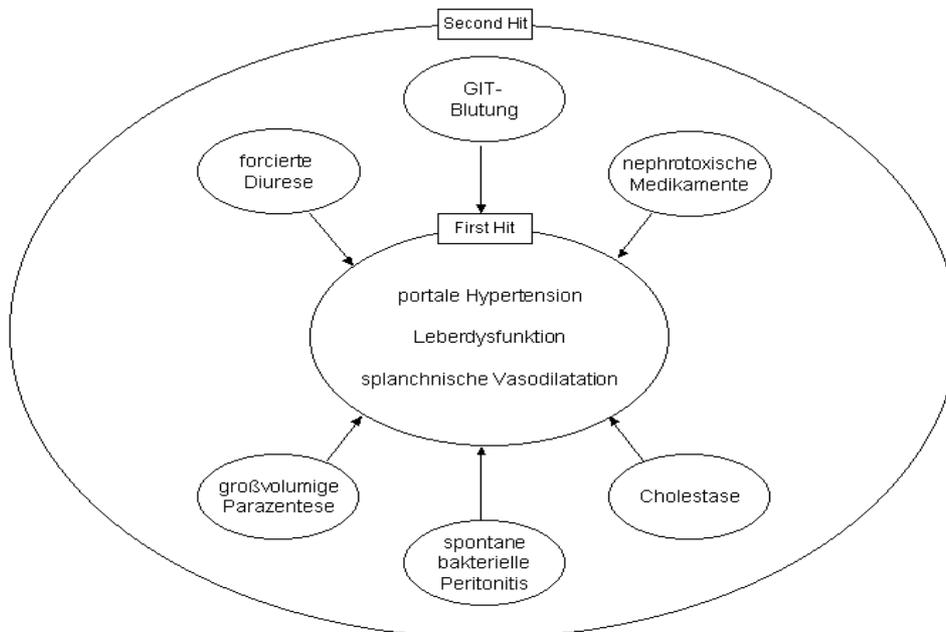


Abbildung 3: „Second Hit“ Theorie (modifiziert nach [Sort et al. 1999])

## 1.4. Therapie

Eine Besserung der Nierenfunktion bei Patienten mit HRS ist ohne eine Verbesserung der Leberfunktion nur selten spontan möglich. Bereits früh wurde erkannt, dass die einzige effektive dauerhafte Therapie die orthotope Lebertransplantation ist. Das Ziel einer Therapie bei Leber- und Nierenversagen sollte es daher sein, potentiell reversible Ursachen auszuschließen und supportive Maßnahmen durchzuführen, bis sich entweder die Leberfunktion wieder erholt hat oder eine Lebertransplantation möglich ist.

Die Behandlung der Patienten mit HRS ist komplex und erfordert häufig eine intensivmedizinische Überwachung. Als Therapieoptionen gelten derzeit die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) sowie die Applikation von Vasopressoren mit gleichzeitiger i.v.-Gabe von Humanalbumin. Bei massiver Einschränkung der Nierenfunktion ist eventuell eine Nierenersatztherapie mittels Dialyseverfahren erforderlich, die sich aber unter Umständen, wegen der meist vorliegenden kardiovaskulären Instabilität, als schwierig erweisen kann. Eine intensivierete Therapie ist aber im Sinne einer Überbrückung bis zur Lebertransplantation als sinnvoll zu erachten.

### 1.4.1. Allgemeinmaßnahmen und Prophylaxe

Standardisierte, vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung eines HRS sind nicht etabliert. Generell gilt aber, dass zur Vermeidung einer Niereninsuffizienz bei dekompensierter Leberzirrhose Diuretika vorsichtig zum Einsatz kommen sollten. Besonders Schleifendiuretika müssen bei fehlender Wirksamkeit abgesetzt werden, da sie sonst die Nierenfunktion weiter verschlechtern können. Allgemein gilt, dass Diarrhoen oder andere Volumenverluste vermieden werden müssen. Potentiell und gesichert nephrotoxische Medikamente sollten sofort abgesetzt werden.

Bei Patienten mit HRS sollte also eine Optimierung der hämodynamischen Situation angestrebt werden, so dass das Grundprinzip einer effizienten Therapie die sorgfältige Bilanzierung des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes ist, um frühzeitig lebensbedrohliche metabolische Komplikationen und eine Überwässerung zu erkennen. Stark eingreifende iatrogene Maßnahmen wie eine aggressive Diuretikatherapie, großvolumige Parazentesen ohne Albuminsubstitution oder übersteigerte

Flüssigkeitsrestriktionen sind zu vermeiden, da sie meist durch Verstärkung der Hypovolämie zu einer Verschlechterung führen.

Bei Auftreten einer spontan bakteriellen Peritonitis sollte frühzeitig eine Therapie mit der Kombination aus Humanalbumin und einem Antibiotikum begonnen werden. Dabei gelten Cephalosporine der dritten Generation, z.B. Cefotaxim als Mittel der ersten Wahl [Caruntu und Benea 2006]. Unter einer SBP versteht man eine Infektion von Aszites ohne Vorliegen einer intestinalen Läsion. Dabei handelt es sich meist um eine monomikrobielle Infektion, die überwiegend durch gram-negative Keime der Darmflora verursacht wird und mit einer hohen Letalität behaftet ist.

#### **1.4.2. Aszitesentlastung**

Bei großen Aszitesmengen sollte eine Entlastung durch Parazentese erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass bei grossvolumiger Parazentese (>5 l) 6-8 g Humanalbumin pro drainiertem Liter Flüssigkeit substituiert werden müssen [Sola-Vera et al. 2003] [Grabau et al. 2004]. Eine großvolumige Aszitespunktion ohne adäquate Albuminsubstitution kann in 15% der Fälle zu der Entwicklung eines HRS führen [Kürer et al. 2006].

#### **1.4.3. Medikamentöse Therapie**

Der erste Einsatz von Vasopressoren bei der Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose und Nierenfunktionsstörung erfolgte in den 50er Jahren, allerdings ohne große Erfolge, so dass diese Therapie zunächst wieder verlassen wurde. In den letzten Jahren kam es jedoch wieder zu einer Renaissance vasokonstriktorischer Substanzen unter der Vorstellung, dass die Vasodilatation im Splanchnikusstromgebiet die Grundlage der pathophysiologischen Ereignisse ist. Des Weiteren geht man davon aus, dass die exogene Applikation von Vasokonstriktoren die Aktivität der endogenen Vasokonstriktorsysteme hemmen kann. Wichtig ist bei dieser Therapiestrategie die Aufrechterhaltung eines ausreichenden arteriellen Mitteldruckes mit einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet, ohne damit die renale Perfusion zu vermindern und so die Nierenfunktion zu verbessern.

In erster Näherung scheinen Vasopressin-V1-Rezeptoragonisten geeignet zu sein. Hierzu zählen die synthetischen Vasopressinanaloga wie Terlipressin und Ornipressin,

deren vasokonstriktorische Wirkung im Splanchnikusgebiet viel stärker ausgeprägt ist als im renalen Gefäßbett. Die Wirkung auf V2-Rezeptoren ist dagegen nur gering. Der Einsatz dieser Präparate führt zu einer Verbesserung der Nierenfunktion, was sich durch Anstieg der GFR und dem Absinken des Serumkreatinins zeigt. In kontrollierten Studien konnten diese Effekte nachgewiesen werden [Guevara et al. 1998] [Moreau et al. 2002] [Sanyal und al. 2006]. Besonders der simultane Einsatz von Terlipressin und Humanalbumin scheint die renale Hämodynamik und die Nierenfunktion zu verbessern [Uriz et al. 2000]. Relevante Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Vasopressinanaloga zwingen können, sind Ischämien in verschiedenen Organsystemen.

Eine weitere Therapieoption mit positivem Effekt auf die renale Funktion scheint die Applikation von Alpha-1-Adrenorezeptor-Agonisten, wie Noradrenalin und Midodrin zu sein [Duvoux et al. 2002] [Alessandria et al. 2007]. Auch die Gabe des Somatostatinanalogs Octreotid ist eine weitere Möglichkeit. In einer kleinen Pilotstudie konnten Midodrin und Octreotid in Kombination mit Albumin erfolgreich angewandt werden und zwar im Sinne einer Steigerung des renalen Blutflusses, der GFR und der Diurese [Angeli et al. 1999].

Insgesamt scheint die Kombination aus Vasokonstriktoren und anderen Therapieoptionen, wie z.B. die Gabe von Albumin noch effektiver zu sein. In einer Studie an 14 Patienten mit HRS Typ I konnte bei 10 Patienten unter einer Kombinationstherapie aus Midodrin, Octreotid, Albumin und TIPS eine Verbesserung der Nierenfunktion erreicht werden [Wong et al. 2004]. Die kleinen Fallzahlen lassen jedoch noch keine Therapieempfehlungen zu. Die Effizienz sowie die Sicherheit in der Anwendung dieser Methoden sollte demnach noch in randomisierten Studien untersucht werden. Der Einsatz von Dopamin dagegen ist allerdings fraglich. In frühen Studien konnte keine Verbesserung der GFR gezeigt werden. Untersuchungen aus den 90er Jahren erzielten zu Beginn allerdings konträre Ergebnisse, so dass die Datenlage zu Dopamin bei HRS zunächst uneinheitlich war [Barnardo et al. 1970, Bennett et al. 1975, Bacq et al. 1991]. In weiteren Studien konnte jedoch belegt werden, dass Dopamin bei dem HRS keine Verbesserung der renalen Funktion bewirken kann [Angeli et al. 1999]. Ein weitere Therapieoption könnte der Einsatz von N-Acetylcystein sein, welches eine Verbesserung der Nierenfunktion bei Patienten mit HRS bewirken soll [Holt et al. 1999]. Allerdings liegen dazu derzeit noch keine aussagekräftigen prospektiven Studien vor.

Auch der Einsatz von Pentoxifyllin, einem Tumornekrose-Faktor-Inhibitor, zeigt einen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion wie es sich in der Behandlung von Patienten mit akuter Alkoholhepatitis gezeigt hat [Stickel F et al. 2003]. In welchem Bereich der Funktionsstörung beim hepatorenenalen Syndrom diese Substanz, die ihre Hauptindikation bisher in der Behandlung der peripheren Verschlusskrankheit hatte, ansetzt, ist zurzeit noch nicht geklärt.

#### **1.4.4. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)**

Durch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) wird eine Verbindung zwischen dem portalen und dem systemischen Kreislauf geschaffen. Ziel dieser Maßnahme ist es dem „blood pooling“ im Splanchnikusgebiet entgegenzuwirken und das gefangene Blutvolumen wieder effektiv der systemischen Zirkulation zuzuführen. Durch den verbesserten arteriellen Blutfluss kann das Herz effektiver arbeiten, was sich positiv auf die Nierenfunktion auswirkt. Außerdem wird so der Pfortaderdruck gesenkt, was sich therapeutisch günstig auf die Häufigkeit von Ösophagusvarizenblutungen auswirkt [Banares et al. 1998, Merli et al. 1998]. In einigen Studien konnten positive Ergebnisse durch die TIPS-Anlage bei Patienten mit refraktärem Aszites gezeigt werden [Salerno et al. 2007a]. Jedoch waren die Angaben über die Komplikationen, insbesondere die hepatische Enzephalopathie, und die Mortalitätsraten sehr unterschiedlich. Die Arbeitsgruppe um D´Amico hat diese Studien mittels einer Meta-Analyse aufgearbeitet. Dabei zeigte sich, dass die Anlage eines TIPS der Parazentese überlegen ist, obwohl sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Enzephalopathie erhöht [D'Amico et al. 2005]. Erste therapeutische Langzeiterfolge einer TIPS-Anlage bei Patienten sind ebenfalls berichtet worden [Bresing et al. 1997, Bresing et al. 2000]. Wichtig bei der Anlage eines TIPS ist aber eine sorgfältige Patientenselektion, da es durch den Shunt zu einer Reihe von Nebenwirkungen kommen kann, wie z.B. Blutungen oder eine Verschlechterung der Enzephalopathie [Rees et al. 1997]. Insbesondere bei Patienten mit kardialen Vorschäden und sehr schlechter Leberfunktion ist die Indikation zur TIPS-Anlage genau zu überlegen, denn im Rahmen einer Studie an 12 Patienten mit Leberzirrhose konnte durch invasive Untersuchungen gezeigt werden, dass der periphere Gefäßwiderstand weiter abfällt und das HZV ansteigt, so dass sich die vorbestehende hyperdynamische Kreislaufdysregulation noch verschlechtert [Azoulay et al. 1994]. Insgesamt betrachtet scheint die TIPS-Anlage

eine vielversprechende Option in der Therapie des refraktären Aszites und des HRS zu sein, jedoch müssen hierfür zum einen noch weitere kontrollierte Studien durchgeführt werden, zum anderen ist dieses Verfahren nur für eine Minderheit der Patienten überhaupt möglich.

#### **1.4.5. Dialyse**

Der Einsatz einer apparativen Nierenersatztherapie ist nur dann zu erwägen, wenn entweder eine Verbesserung der Leberfunktion zu erwarten oder eine Lebertransplantation geplant ist. Denn die aktuellen Studien zeigen, dass die alleinige extrakorporale Nierenersatztherapie kein Benefit bezüglich des Überlebens erbringt [Keller et al. 1995, Perez et al. 1996]. Klinische Indikationen für eine Dialyse beim HRS sind eine unkontrollierbare Hyperkaliämie, schwere Azidose und Lungenödem. Jedoch scheint sich die hohe Mortalitätsrate der an HRS erkrankten Patienten weder durch eine Hämodialyse noch durch eine Hämofiltration nachhaltig zu verbessern. Dabei ist der Einsatz von biokompatiblen Filtermembranen wegen einer geringeren Komplementaktivierung vorzuziehen [Davenport et al. 1993]. Ein besonderes Verfahren stellt die sogenannte MARS-Dialyse dar, ein System zur Unterstützung der Leberfunktion. MARS steht dabei für „Molecular Adsorbents Recirculating System“. Eine 20%ige Humanalbuminlösung dient hierbei als Trägerstoff. Die spezielle MARS-Membran besitzt die gewünschten Eigenschaften, auf der Blutseite die Giftstoffe im freien Blut als auch das an Albumin gebundene Toxin per freier Diffusion auf die Dialysatseite mit dem relativ sauberen Albumin passieren zu lassen. Im Rahmen einiger unkontrollierter Studien wurde vermutet, dass MARS eine effektive Therapieoption darstellen könnte. In zwei sehr kleinen Studien bei Patienten mit HRS konnte jedoch keine Überlebensverlängerung bewiesen werden [Mitzner et al. 2000, Sen et al. 2004].

#### **1.4.6. Lebertransplantation**

Wie bereits oben beschrieben stellt die Lebertransplantation die derzeit einzig kausale Therapie des HRS dar. Deswegen sollten diese Patienten in einem entsprechenden Zentrum vorgestellt werden, um die Indikation und die Dringlichkeit einer Transplantation interdisziplinär festzulegen.

Eine kombinierte Nieren- und Lebertransplantation bei Patienten mit HRS gewährleistet jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil, wenn man das Gesamtkollektiv betrachtet [Jeyarajah et al. 1997]. Allerdings zeigen neuere Untersuchungen, dass bei Patienten mit hepato-renalem Syndrom, die seit mehr als 8 Wochen eine Hämodialyse erhalten, eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation einer alleinigen Lebertransplantation möglicherweise überlegen ist [Ruiz et al. 2006].

## 1.5. Prognose

Die Prognose des HRS Typ I ist auch heute noch sehr ungünstig, obwohl ein schneller Beginn einer Therapie mit Vasokonstriktoren und Humanalbumin wahrscheinlich bei zwei Drittel der Patienten einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion und damit wahrscheinlich auch auf das Überleben hat [Arroyo und Colmenero 2003]. Nach älteren Daten ist der Verlauf beim HRS Typ I meist infaust mit einer Letalität von 87-98%. Dabei liegt die mittlere Überlebenszeit bei 1,7 Wochen [Gines et al. 1993]. Betrachtet man alle Patienten mit HRS, d.h. sowohl Typ 1 als auch Typ 2, so beträgt die mittlere Überlebenszeit nach diesen Studien etwa 3 Monate.

Ein wichtiger Parameter für die Einschätzung der Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose ist der MELD-Score (Model for end-stage liver disease) [Kamath et al. 2001, Wiesner und Edwards 2003]. Dieser Score wird aus dem Serumkreatinin, dem Gesamtbilirubinwert und der INR berechnet, weitere Details siehe unter 3.2.6. Allesandria et al. konnten in einer Studie mit 105 konsekutiven Patienten mit Leberzirrhose und HRS zeigen, dass nur der Typ des HRS und der MELD-Score als unabhängige Prognoseparameter gelten. Alle Patienten mit HRS Typ I hatten einen MELD>20 und zeigten sehr schlechte klinische Ergebnisse mit einem medianen Überleben von einem Monat. Im Gegensatz dazu überlebten Patienten mit HRS Typ II deutlich länger. Dabei war die Überlebenszeit abhängig vom MELD-Wert: war dieser >20 so betrug die mediane Überlebenszeit 3 Monate, lag er unter 20, waren es 11 Monate [Alessandria et al. 2005].

## 2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Nierenfunktionsstörungen sind eine häufige Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Die Ursachen einer renalen Funktionseinschränkung können dabei sehr unterschiedlich sein; neben begleitend zur Leberzirrhose auftretenden eigenständigen Erkrankungen des Nierenparenchyms (z.B. vaskuläre Nephropathie, Glomerulonephritis, akute Tubulusnekrose) kommen prärenale Ursachen (Exsikkose, forcierte Diuretikatherapie, gastrointestinale Blutungen oder Infektionen) und eine direkte toxische Nierenschädigung (nicht steroidale Antirheumatika, Röntgenkontrastmittel) in Betracht. Davon abzugrenzen ist das hepatorenale Syndrom, ein definitionsgemäß nur bei fortgeschrittener Lebererkrankung auftretendes, minderperforationsbedingtes Nierenversagen. Die Prognose des hepatorenen Syndroms, insbesondere seiner rasch progredienten Form, dem hepatorenen Syndrom Typ I, ist sehr schlecht. Es sind eine Reihe von konservativen Therapieansätzen erprobt worden, nach aktueller Datenlage ist nur für die Lebertransplantation eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Inzidenz des hepatorenen Syndroms bei Patienten mit Leberzirrhose und Nierenfunktionsstörungen zu erfassen und zu untersuchen, ob die Ätiologie der Nierenfunktionsstörung für diese Patienten prognostisch relevant ist.

Darüber hinaus wurde an dem größten bislang publizierten Kollektiv von Patienten mit hepatorenalem Syndrom Typ I retrospektiv analysiert, inwieweit die im Laufe der letzten Jahre erprobten konservativen Behandlungsmöglichkeiten des hepatorenen Syndroms die Prognose dieser Patienten verbessern können.

## **3. Methoden**

### **3.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung**

Diese Arbeit gliedert sich in zwei Abschnitte mit einem retrospektiven und einem prospektiven Patientenkollektiv.

#### **3.1.1. Retrospektive Studie**

Von Juni 1993 bis November 2004 wurden 91 Patienten an der Medizinischen Universitätsklinik Bonn mit einem hepatorenalen Syndrom Typ I behandelt. Dieses Kollektiv bildet die Grundlage der retrospektiven Studie.

Die Daten wurden aus den Krankenakten der Patienten, die sich im Krankenblattarchiv der medizinischen Universitätsklinik befanden, erhoben. Bei 5 Patienten war die Datenerhebung allerdings nur eingeschränkt möglich, da in diesen Fällen lediglich die Ambulanzakten aus der Arbeitsgruppe der „Portalen Hämodynamik“ und nicht die Hauptkrankenakten zur Verfügung standen.

Die Beobachtung der Patienten erfolgte über einen Zeitraum von 4 Wochen, beginnend mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung des hepatorenalen Syndroms. Dabei wurden die demographischen Daten der Patienten, Laborparameter zur Beurteilung der Nieren- und Leberfunktion, der Auslöser des HRS und die durchgeführten Therapiemaßnahmen wie die Gabe von vasoaktiven Substanzen und Humanalbumin, die Durchführung einer Dialyse und die Anlage eines TIPS erfasst. Zusätzlich wurde nach Abschluss der Datensammlung noch die Überlebensdaten des Kollektivs dokumentiert, indem der Zeitpunkt der letzten Beobachtung, das heißt der letzte Ambulanz- oder Hausarztbesuch, der letzte Patientenkontakt bzw. das Todesdatum ermittelt wurde.

### 3.1.2. Prospektive Studie

Im Rahmen der prospektiven Studie wurden in der Zeit von August 2003 bis Januar 2005 insgesamt 88 Patienten mit Leberzirrhose und einem Serumkreatininwert  $\geq 1,5$  mg/dl fortlaufend erfasst, die in der Medizinischen Klinik I der Universität Bonn aufgenommen wurden. Bei jedem dieser Patienten wurde ein standardisiertes Diagnostikprogramm durchgeführt, welches die körperliche Untersuchung, laborchemische Tests, eine Urinanalyse und die Sonographie des Abdomens beinhaltete. Des Weiteren wurden Komplikationen, wie z.B. Infektionen oder gastrointestinale Blutungen dokumentiert und die frühere Einnahme von nephrotoxischen Substanzen eruiert. Die aktuelle Einnahme solcher Medikamente sowie von Diuretika wurde sofort beendet. Bei Patienten mit Verdacht auf ein hepatorenales Syndrom wurde gemäß den gültigen diagnostischen Leitlinien der Medizinischen Universitätsklinik eine Volumenexpansion mit intravenöser Gabe von 1500 ml physiologischer NaCl-Lösung durchgeführt. Anschließend wurden die Patienten aufgrund der Ursache des Nierenversagens in sechs Gruppen klassifiziert:

- 1: Hepatorenales Syndrom Typ I
- 2: Hepatorenales Syndrom Typ II
- 3: prärenales Nierenversagen, verursacht durch gastrointestinale Blutung oder Infektionen
- 4: inadäquate Anwendung nephrotoxischer Substanzen oder Diuretika
- 5: Strukturelle Erkrankungen des Nierenparenchyms
- 6: unbekannte Ursachen des Nierenversagens

Die zum Zeitpunkt der Aufnahme bestehenden Infektionen, sowie das Nierenversagen und die zugrunde liegende Lebererkrankung wurden entsprechend der aktuellen Richtlinien behandelt. Dabei erhielten Patienten mit Infektionen eine gezielte systemische Antibiotikatherapie. Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung wurden notfallmäßig gastroskopiert und mit vasoaktiven Substanzen und einer Antibiose prophylaktisch behandelt. Bei Patienten mit einem hepatorenalem Syndrom Typ I erfolgte die Behandlung gemäß den Empfehlungen mit vasoaktiven Substanzen, z.B. Terlipressin, Octreotid oder Midodrin in Kombination mit Humanalbumin.

Die Beobachtung dieses Patientenkollektivs erfolgte bis zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung, dem Datum der Lebertransplantation oder bis zum Tode.

## **3.2. Studienparameter**

Im folgenden Abschnitt werden die erhobenen Patientendaten und Parameter aufgeführt und deren Erfassung und Funktion beschrieben.

### **3.2.1. Demographische Daten**

Von jedem Patienten wurden das Geburtsdatum und das Geschlecht erfasst. Außerdem wurde der Body - Mass - Index [BMI = Körpergewicht in kg/ (Körpergröße in m)<sup>2</sup>] als objektives Maß des Ernährungszustandes berechnet. Dazu wurden die Körpergröße der Patienten in Metern und das Körpergewicht in Kilogramm dokumentiert.

### **3.2.2. Diagnose**

Es wurde das Datum der Erstdiagnose des hepatorenalen Syndroms erfasst. Definiert wurde dieser Zeitpunkt anhand der in Abschnitt 1.2. aufgelisteten Diagnosekriterien des International Ascites Club.

Gemäß der in Abschnitt 1.3.3. beschriebenen „Second Hit“ Theorie erfolgte weiterhin die Erfassung des Auslösers des hepatorenalen Syndroms mit der Unterteilung in sieben verschiedene Ursachengruppen:

- 1 = gastrointestinale Blutung
- 2 = Applikation nephrotoxischer Medikamente
- 3 = Cholestase
- 4 = spontan bakterielle Peritonitis
- 5 = großvolumige Parazentese
- 6 = forcierte Diurese
- 7 = unbekannte Ursache

Die Ätiologie der Leberzirrhose konnte ebenfalls den Aufnahme- und serologischen Befunden der Patientenakte entnommen werden. Dabei wurden drei Gruppen unterschieden:

1 = äthyltoxisch

2 = posthepatitisch (chronisch infektiös: Hepatitis B oder C; Autoimmunhepatitis)

3 = andere Ursachen (Kombination aus Hepatitis und nutritiv-toxisch, cholestatische Lebererkrankungen)

Weiterhin wurde anhand von histologischen Berichten dokumentiert, ob die Patienten zusätzlich an einem HCC (hepatozellulärem Karzinom) oder einer Alkoholhepatitis erkrankt waren.

### **3.2.3. Aszites und Parazentese**

Die Aszitesmenge wurde aufgrund der Sonographiebefunde abgeschätzt und in drei Kategorien eingeteilt:

0 = kein Aszites

1 = mäßiger Aszites (bis ca. 3 Liter)

2 = starker Aszites (> ca. 3 Liter)

Der Zeitpunkt der Parazentesen und die Gesamtmenge der abpunktierten Flüssigkeit wurden anhand der Dokumentation in den Krankenakten erfasst.

Des Weiteren wurde das Punktat in den meisten Fällen bezüglich der Gesamtzellzahl und des Nachweises von Bakterien untersucht. Beim Nachweis von über 250/ $\mu$ l neutrophilen Granulozyten im Aszites wird die Diagnose einer spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) gestellt.

### 3.2.4. Laborparameter

Zur Dokumentation der Leber- und Nierenfunktion wurden laborchemisch folgende Parameter bestimmt: Kreatinin im Serum (mg/dl), Harnstoff im Serum (mg/dl), die Kreatininclearance (ml/min), Sammelurin (ml/24h), Natrium im Urin (mmol/l) und das Gesamt-Bilirubin im Serum (mg/dl). Im Rahmen der prospektiven Studie wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der MDRD-Formel (Modification of diet renal disease) nach Levey (1999) zur Abschätzung der endogenen Clearance berechnet.

Die Höhe des Serumkreatininswertes ist ein Kriterium für die Nierenfunktion. Dabei ermöglicht die Kreatininkonzentration einen Rückschluss auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), da Kreatinin in Metabolismus der Muskulatur in relativ konstanter Menge anfällt, nicht metabolisiert und im Glomerulum im Wesentlichen frei filtriert wird. Voraussetzung ist, dass der Patient eine normale Muskelmasse hat und sich bezüglich der Nierenfunktion in einem steady state befindet. Ist das nicht der Fall, kann die GFR nur durch die Kreatininclearance beurteilt werden. Erst ab einer Reduktion der GFR auf < 50% kommt es zu einem Anstieg des Kreatinins im Serum.

Die Höhe des Harnstoffwertes wird im Wesentlichen durch drei Faktoren bestimmt: die renale Perfusion und damit die Menge des ausgeschiedenen Wassers; die Harnstoffbildungsrate, die abhängig von der täglichen Eiweißzufuhr und der endogen abgebauten Eiweißmenge ist und die Größe der GFR. Aufgrund der Abhängigkeit von der renalen Perfusion und der Proteinzufuhr ist der Serumharnstoff nicht zur Diagnostik der Niereninsuffizienz geeignet, wohl aber zur Verlaufsbeurteilung bei stärkerer Einschränkung der GFR. So erlaubt bei terminaler Niereninsuffizienz die Höhe der Harnstoffkonzentration einen Rückschluss auf die Nierenfunktion, da seine Konzentration im Blut gut mit der Schwere der klinischen Intoxikationssymptomatik, insbesondere der gastrointestinalen, korreliert.

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann es auch zu einer verminderten Ausscheidung von Natrium kommen. Ursache hierfür ist die verminderte GFR, da so nur noch ungenügend Natrium filtriert und ausgeschieden werden kann.

Zur Berechnung der endogenen Kreatininclearance wurde folgende Standardformel verwendet:

$$C \text{ (ml/min)} = \text{Urinkreatinin (mg/dl)} * \text{Urinvolumen in 24h (ml)} / \text{Serumkreatinin (mg/dl)} * 1440 \text{ (min)}$$

Die Berechnung der GFR wurde nach der MDRD-Formel ermittelt:

$$\text{GRF (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 * (\text{Kreatinin i.S.} / 0,95)^{-1,154} * (\text{Alter})^{-0,203} * (0,742 \text{ bei Frauen})$$

Um den Therapieerfolg beurteilen zu können, wurde eine Steigerung der Nierenfunktion als positiver Verlauf gewertet. Dabei war eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion als Abfall des Serumkreatinins um 50% oder auf  $\leq 1,5$  mg/dl oder als Anstieg der Kreatininclearance auf  $\geq 40$  ml/min definiert und zwar im Beobachtungszeitraum von vier Wochen.

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins. Dieser Prozess findet in der Leber statt. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist daher das Gesamtbilirubin im Serum ein Indikator für das Ausmaß der Leberzellschädigung.

Diese Messungen erfolgten zur Verlaufsbeobachtung jeweils zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HRS, nach einer Woche, nach zwei Wochen und nach vier Wochen. Um die Dokumentation der Syntheseleistung der Leber zu ergänzen, wurden bei Diagnosestellung des HRS auch noch der Quickwert (%) und das Albumin (mg/dl) im Serum erfasst. In der prospektiven Studie wurde statt des Quickwertes die INR (Internatiol Normalized Ratio) verwendet.

Albumin ist das wichtigste Bindungs- und Transportprotein des Organismus. Seine Funktionen sind die Aufrechterhaltung des kolloid-osmotischen Druckes, die Bindung und der Transport von Metaboliten, Metallionen, Bilirubin, freien Fettsäuren, Aminosäuren, Hormonen und Medikamenten. Des Weiteren ist es wichtig für die Bereitstellung von Aminosäuren für die Gewebe und es besitzt eine antioxidative

Wirkung. Albumin wird in der Leber synthetisiert. Bei Leberschädigung kommt es daher zu einem Absinken des Serumspiegels.

Des Weiteren führen Einschränkungen der Leberfunktion in Abhängigkeit vom Schweregrad zu komplexen Gerinnungsstörungen. Dabei sind besonders die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X betroffen. Da es sich hierbei vor allem um Faktoren des intrinsischen Gerinnungssystems handelt, eignet sich die Bestimmung des Quickwertes (= Thromboplastinzeit), um Störungen der Gerinnung festzustellen.

Zur Vereinheitlichung der Erfassung der Gerinnungsaktivitäten wurde durch internationale Komitees die INR empfohlen. Darunter wird die Prothrombinratio verstanden, die erhalten wird, wenn das verwendete Thromboplastin auf die ursprüngliche WHO-Referenzpräparation abgeglichen wurde.

### **3.2.5. Hämodynamische Parameter**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfolgte auch die Erfassung der hämodynamischen Kreislaufsituation der Patienten. Dabei wurde die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute dokumentiert, die Blutdruckmessung mit systolischem und diastolischem Wert nach Riva-Rocci in mmHg.

### **3.2.6. Child-Pugh-Klassifikation und MELD-Score**

Die Child-Pugh-Klassifikation hat sich im klinischen Alltag zur Einschätzung des Schweregrades der Leberzirrhose und der Prognose bewährt. Dabei werden die Aszitesmenge, die Laborparameter Albumin, Bilirubin und der Quickwert und der Grad der Enzephalopathie berücksichtigt. Bei Patienten mit Leberzirrhose ergibt die Addition der Punkte aus den fünf Parametern eine Mindestpunktzahl von 5 bei einem kompensierten Stadium der Erkrankung und eine maximale Punktzahl von 15 bei Dekompensation der Leberzirrhose. Die Einteilung in die drei Stadien A - C erfolgt dann anhand der Summe der ermittelten Punkte. Dabei spricht man von einer Leberzirrhose im Stadium Child A bei 5 oder 6 Punkten, im Stadium Child B bei 7 bis 9 Punkten und im Stadium C bei 10 bis 15 Punkten.

### Child-Pugh Scoring System

Klinische Parameter	Punkte	1	2	3
Aszites		keiner	wenig	moderat
Serum-Bilirubin (mg/dl)		< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Albumin im Serum (g/dl)		> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Quick (%)		> 50	30 - 50	< 30
Enzephalopathie		keine	Stadium I - II	Stadium III - IV

Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation [Pugh et al. 1973]

Die Ein-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A 100%, im Stadium Child B 80 % und im Stadium Child C 45 % [Infante-Rivard et al. 1987]. Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose liegt die mittlere Überlebenszeit bei 8,9 Jahren. Nach dem Übergang in das Stadium der Dekompensation verringert sich die Überlebenszeit auf im Mittel nur noch 1,6 Jahre [Gines et al. 1987, Gerok und Blum 1995].

Ein neueres Modell, um den Schweregrad einer Lebererkrankung und damit die Prognose für das Überleben bei erwachsenen Patienten abzuschätzen, ist der MELD-Score. Dabei steht MELD für „model for end-stage liver disease“. Dieser Score konnte im Rahmen dieser Arbeit nur in der prospektiven Studie errechnet werden, da in der Erfassung der frühen retrospektiven Daten die Angabe des INR-Wertes (international normalized ratio) zur Standardisierung des Quicks noch nicht üblich war.

Der MELD-Score wird auf der Basis folgender drei Variablen berechnet: dem Serum-Kreatinin in mg/dl, dem Gesamt-Bilirubin im Serum in mg/dl und dem INR-Wert.

Die ursprüngliche Formel lautet [Kamath et al. 2001]:

$$\text{MELD-Score} = 10 [ 0,957 * \text{Ln}(\text{Kreatinin mg/dl}) + 0,378 * \text{Ln}(\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,12 * \text{Ln}(\text{INR}) + 0,643 ]$$

Dabei müssen einige Regeln für die Berechnung mit dieser Formel beachtet werden. Der kleinste Wert für alle Variablen ist 1. Das Serum-Kreatinin darf höchstens bei 4 mg/dl liegen. Der MELD-Score endet bei einem Wert von maximal 40 Punkten.

Auch hier gilt wie beim Child-Pugh-Score, je höher der Punktwert, desto schlechter der Gesundheitszustand des Patienten. Dabei liegt der niedrigste Wert bei 6 Punkten und der höchste Wert bei 40 Punkten.

Zur Berechnung des MELD-Scores stehen im Internet einige Websites zur Verfügung, so z.B. die Seite der Mayo-Klinik in Rochester/Minnesota/USA unter der Adresse [www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html](http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html), die bei dieser Studie verwendet wurde.

Im klinischen Alltag spielt der MELD-Score zunehmend eine wichtigere Rolle als der Child-Pugh-Score. Vorteile dieses Systems sind zum einen die größere Spannweite mit einer Punktevergabe von 6-40. Zum anderen basiert es auf objektiven Laboruntersuchungen, die reproduzierbar sind. Der Child-Pugh-Score stützt sich dagegen auch auf subjektive klinische Parameter wie die Menge des Aszites und die Einschätzung des Schweregrades der hepatischen Enzephalopathie. Dabei können die Ergebnisse abhängig vom Untersucher schwanken.

Ursprünglich war der MELD-Score entwickelt worden, um Vorhersagen bezüglich der Mortalitätsrate nach Anlage eines TIPS zu treffen. Inzwischen gibt es aber auch valide Studienergebnisse für die Anwendung des MELD-Scores zur Einordnung von Patienten mit Leberzirrhose auf der Transplantationsliste [Wiesner und Edwards 2003]. So wird dieses System seit Februar 2002 von der UNOS (United Network for Organ Sharing) für die Organzuweisung genutzt und die Lebertransplantation ist damit nicht nur von der Zeit auf der Warteliste, sondern auch vom Schweregrad der Lebererkrankung abhängig.

### **3.2.7. Medikamentöse Therapie**

Wie bereits oben beschrieben ist die Gabe von vasoaktiven Substanzen eine wichtige therapeutische Maßnahme bei Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom. Im Rahmen der retrospektiven Arbeit konnte anhand der Kurvendokumentation die medikamentöse Behandlungsstrategie erfasst werden. Dabei handelte es sich im Folgenden um insgesamt vier verschiedene Substanzen, die einzeln oder in Kombination verabreicht wurden: Midodrin, Octreotid, Terlipressin und Pentoxifyllin. Dokumentiert wurden der Zeitpunkt des Therapiebeginns und das Ende der Medikamentengabe, sowie die Gesamtdosis pro Tag.

Auch die Gabe von Humanalbumin ist eine Komponente der medikamentösen Therapie des HRS. Die Gesamtdosis der Albumingabe, sowie der Behandlungszeitraum konnten ebenfalls aus den Patientenakten entnommen und dokumentiert werden.

Ergänzend wurde das Datum der letzten Diuretikagabe erfasst und ob im Verlauf der stationären Behandlung ein erneuter Versuch mit einem Diuretikum unternommen wurde, um die Diurese wieder zu steigern.

### **3.2.8. Dialyse und MARS**

Eine weitere therapeutische Möglichkeit in der Behandlung des hepatorenalen Syndroms sind die Nierenersatzbehandlungen, deren Zielsetzungen die Elimination von Wasser und harnpflichtigen Substanzen und die Korrektur von Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sind. Prinzipiell kann man dabei zwei Verfahren, die Hämodialyse und die Hämofiltration unterscheiden. Beides sind extrakorporale Blutreinigungsverfahren, wobei bei der Hämodialyse über eine semipermeable Membran entlang des Konzentrationsgefälles niedermolekulare Stoffe eliminiert werden. Bei der Hämofiltration werden die Vorgänge im Glomerulum nachgeahmt und somit höhermolekulare Substanzen über eine selektive Membran abgepresst.

.

Eine neuere Möglichkeit im Rahmen der Organersatzbehandlungen und somit auch im Bereich der Therapie des hepatorenalen Syndroms ist das MARS-Verfahren, eine Art Leberdialyse.

MARS steht für „Molecular Adsorbents Recirculating System“ und stellt ein sogenanntes Leber-Unterstützungssystem dar. Bei zunehmendem Leberversagen kommt es zu dem Problem, dass aufgrund der gestörten Entgiftungsfunktion Toxine akkumulieren, die dann einerseits verschiedene Organe des Körpers schädigen und andererseits auf die Hepatozyten selbst zytotoxisch wirken. Da die überwiegende Anzahl der Toxine im Blut normalerweise proteingebunden vorliegt, spielt hierbei besonders Albumin als Transporteiweiß eine große Rolle. Da jedoch die Kapazität der Albuminbindungsstellen limitiert ist und zudem die Albuminsynthese bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen stark erniedrigt ist, kommt es zu einer Erhöhung der freien und damit direkt toxischen Giftstoffe. Beim MARS-Verfahren wird daher Humanalbumin als Trägerstoff auf der Waschseite des MARS - Dialysators eingesetzt und zieht die zu eliminierenden Toxine aus dem Blutkompartiment in die Adsorberkartuschen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die jeweiligen Dialyseverfahren, die bei den entsprechenden Patienten zur Anwendung kamen, anhand der Aktendokumentation erfasst, sowie die Anzahl der Therapiesitzungen, die durchgeführt wurden.

### **3.2.9. TIPS**

Die Anlage eines TIPS erfolgt meist radiologisch interventionell unter entsprechender Sichtkontrolle. Dabei wird in Lokalanästhesie und allgemeiner Sedierung über die V. jugularis interna dextra ein Katheter vorgeschoben und dann ein Shunt mittels Metallstent zwischen einer Lebervene und einem parenchymatösen Pfortaderast (meist rechte bzw. mittlere Lebervene und rechter Pfortaderast) angelegt.

Indikationen zur Anlage eines TIPS sind die portale Hypertension mit Ösophagusvarizenblutung und therapierefraktärer Aszites. Im Rahmen der Dokumentation wurde erfasst, ob der Patient die Anlage eines TIPS erhalten hat und zu welchem Zeitpunkt.

### 3.2.10. Statistische Analyse

Die mathematisch-statistische Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Datenverarbeitungsprogramme Excel und SPSS 12.0. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

Im Rahmen der prospektiven Studie wurde ein univariates Cox-Modell zur Analyse angewandt. Das Ziel war es die Parameter zu identifizieren, die signifikant die Überlebensrate beeinflussen. Die Parameter, die in der univariaten Analyse signifikant waren ( $p < 0,1$ ), wurden in das multivariate Cox-Modell eingeschlossen, um ihre Unabhängigkeit zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  zu testen. Dazu wurden die Konfidenzintervalle und die Hazard Ratios berechnet.

Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurden sowohl bei der retrospektiven als auch der prospektiven Studie Kaplan-Meier-Kurven berechnet, sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für die definierten Untergruppen. Zum Vergleich dieser Kurven wurde der log-rank-Test herangezogen. Ergänzend wurden bei den retrospektiven Daten der Fishers-exact-Test und der Chi<sup>2</sup>-Test angewandt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Grundcharakteristika des retrospektiven Studienkollektivs

Im folgenden Abschnitt werden die Grundcharakteristika der retrospektiven Studienpopulation beschrieben. Eine Übersicht zeigt die Tabelle 3 (siehe unten).

Insgesamt wurden 91 Patienten in dieser Studie erfasst, dabei setzte sich dieses Kollektiv überwiegend aus Männern zusammen. So waren 61 (67,0%) Patienten männlichen und 30 Patienten (33,0%) weiblichen Geschlechts mit einem durchschnittlichen Alter von 54,63 Jahren. Der BMI als Verhältniszahl des Körpergewichts zur Körpergröße lag mit einem Mittelwert von 26,75 kg/m<sup>2</sup> etwas über der oberen Normgrenze von 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### **Child-Pugh-Klassifikation**

Zur Einschätzung des Schweregrades der Leberzirrhose wurde die Child-Pugh-Klassifikation herangezogen. Die Mehrzahl der Patienten zählte zur Child-Pugh-Klasse C (79,1%, n=72). Bei 13 Patienten (14,3%) konnte ein Score der Klasse B ermittelt werden. Eine Child-Pugh-Klasse A konnte bei keiner Person berechnet werden. Bei 6 (6,6%) Patienten war aufgrund mangelnder Angaben der Score nicht zu eruieren. Der Mittelwert der Child-Pugh-Klassifikation lag bei 11,61 ± 1,76 Punkten.

#### **Aszites**

Deutliche Aszitesbildung konnte bei 78,0% (n=71) der Patienten in der sonographischen Untersuchung des Abdomens nachgewiesen werden. Bei 17,6% (n=16) wurde die Menge als mäßig beschrieben. Lediglich in einem Fall konnte per Ultraschall kein Aszites nachgewiesen werden. Zu drei (3,3%) Patienten lag keine schriftlich Dokumentation einer Abdomensonographie vor.

### Ätiologie der Leberzirrhose

Als Ursache der Leberzirrhose konnte bei 72,5% (n=66) der Patienten eine äthyltoxische Genese, bei 10,9% (n=10) eine Virushepatitis bzw. eine Autoimmunhepatitis, bei 13,2% (n=12) eine Zirrhose sonstiger Genese und bei 1,1% (n=1) eine primäre sklerosierende Cholangitis eruiert werden. Bei 2,2% (n=2) lag eine kryptogene Zirrhose vor. Bei den Patienten mit einer Leberzirrhose sonstiger Genese lag eine Kombination verschiedener möglicher Ursachen vor. Dabei handelte es sich zumeist um einen bekannten chronischen Äthylismus und das gleichzeitige Vorliegen einer Hepatitis B oder C. Abbildung 4 bietet eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der Ätiologie der Leberzirrhose im untersuchten Kollektiv.

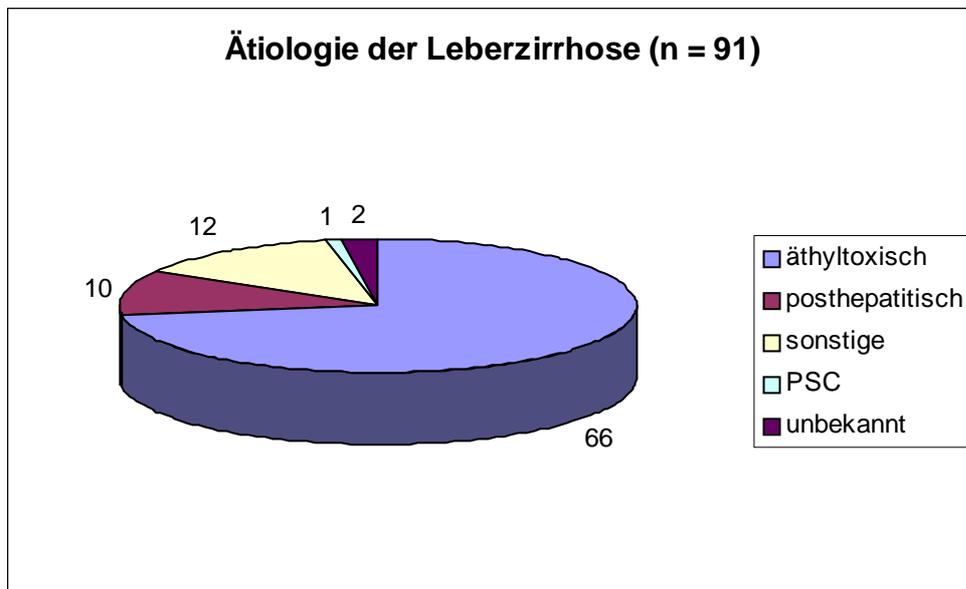


Abbildung 4: Verteilung der Ätiologie der Leberzirrhose des retrospektiven Patientenkollektivs

Des Weiteren konnte bei 8 (8,8%) Patienten zusätzlich ein hepatozelluläres Karzinom auf dem Boden einer Leberzirrhose diagnostiziert werden. Bei 12 (13,2%) Patienten lag zusätzlich zur Leberzirrhose die histologische Diagnosesicherung einer bestehenden alkoholischen Fettleberhepatitis vor.

### **Laborparameter**

Die folgenden Ergebnisse der Laborparameter beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des HRS.

Der Mittelwert des Serumkreatinins lag mit 3,49 mg/dl ( $\pm$  SD 1,97) oberhalb des Normbereiches (Normbereich 0,5-1,1 mg/dl). Der Minimalwert betrug 1,5 mg/dl, wie es die Definition des HRS auch erfordert. Der Maximalwert war 9,93 mg/dl.

Das Gesamtbilirubin im Serum lag im Mittel bei 11,86 mg/dl mit einer Standardabweichung von  $\pm$  12,41, das heißt, dass sehr große Schwankungen in diesem Bereich vorlagen. Damit war das Bilirubin durchschnittlich ebenfalls erhöht (Normbereich  $<$  1,1 mg/dl). Eine Differenzierung in die direkte und indirekte Fraktion erfolgte nicht.

Für den Harnstoff konnte ein Mittelwert von 153,19 mg/dl ( $\pm$  SD 74,75) berechnet werden, wobei der Normbereich bei 12 – 50 mg/dl liegt.

Das Serumalbumin lag mit einem Mittelwert von 26,55 g/l und einer Standardabweichung von  $\pm$  8,94 unterhalb des Referenzbereiches von 35 – 52 g/l.

Ebenso wurden für den initialen Quick mit 54,29 % ( $\pm$  19,81) im Mittel zu niedrige Werte ermittelt.

Der Mittelwert des Natriums im Urin lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 23,71 mmol/l ( $\pm$  SD 20,6).

Für die Kreatininclearance konnte ein deutlich unter die Norm erniedrigter Mittelwert von 16,54 ml/min  $\pm$  15,3 errechnet werden.

### **Kreislaufparameter**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden ergänzend die Kreislaufparameter erfasst. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag bei 84,06  $\pm$  14,98 Schlägen pro Minute.

Für den Blutdruck wurde ein Mittelwert von 103,09  $\pm$  19,64 mmHg systolisch und 60,3  $\pm$  12,26 mmHg diastolisch errechnet.

Tabelle 3 fasst die Grundcharakteristika des retrospektiven Studienkollektivs zusammen:

<b>Parameter</b>	<b>Patienten (n = 91)</b>
Geschlecht (m / w)	61 / 30
Alter (J)	54,63 ± 9,37
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,75 ± 5,33
Child-Pugh-Klassifikation (A / B / C / nk)	0 / 13 / 72 / 6
Child-Pugh-Score	11,61 ± 1,76
HCC	8
Alkoholhepatitis	12
Aszites (keiner/ mäßig/ viel/ unbekannt)	1 / 16 / 71 / 3
Kreatinin (mg/dl) *	3,49 ± 1,97
Harnstoff (mg/dl)	153,19 ± 74,75
Bilirubin (mg/dl)	11,86 ± 12,41
Albumin (g/dl)	26,55 ± 8,94
Quick (%)	54,29 ± 18,81
Natrium im Urin (mmol/l)	23,71 ± 20,60
Kreatininclearance (ml/min)	16,94 ± 15,03
Herzfrequenz (Schläge/min)	84,06 ± 14,98
Blutdruck systolisch/ diastolisch (mmHg)	103,09 ± 19,64 / 60,3 ± 12,26

\*Die Spannweite der Serumkreatininwerte lag zwischen 1,5 – 9,93 g/dl.

Tabelle 3: Grundcharakteristika des retrospektiven Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

## **4.2. Gesamtüberleben des retrospektiven Patientenkollektivs (HRS Typ I)**

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens des retrospektiven Patientenkollektivs präsentiert. Eine graphische Darstellung erfolgt durch die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve.

### **Beobachtungszeitraum**

Der Beobachtungszeitraum begann mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des HRS. Das Überleben wurde dann bis zum Todesdatum oder dem Ende der Beobachtung, das heißt des letzten Ambulanz- oder Hausarztbesuches, bzw. des letzten Patientenkontaktes nach Abschluss der Datensammlung erfasst.

Insgesamt verstarben 68 von den 91 beobachteten Patienten, das heißt 74,4%. 19 Personen (20,9%) überlebten den Beobachtungszeitraum. Bei 4 Patienten (4,4%) konnte bezüglich des Überlebens kein Ergebnis eruiert werden.

### **Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse**

Die Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Funktion analysiert (siehe Abbildung 7). Da die Spannweite bei der Berechnung der Überlebenszeit in Tagen sehr groß war, wurden die Auswertungen in Wochen berechnet. Der Mittelwert lag bei 105,2 Wochen, der Median bei 13,4 Wochen.

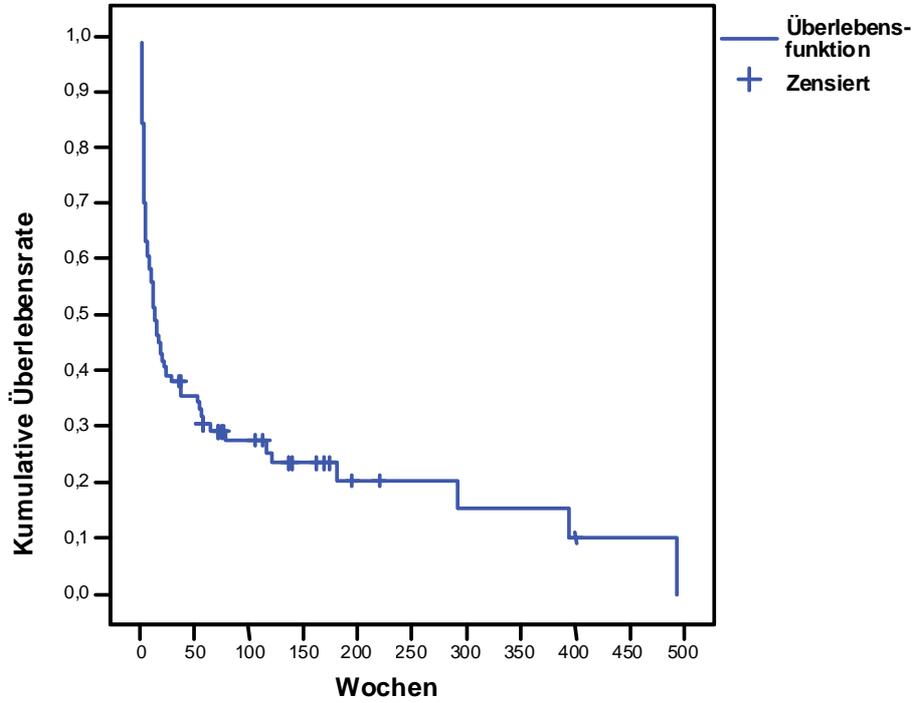


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenskurve des retrospektiv untersuchten Patientenkollektivs mit hepatorenalem Syndrom Typ I (HRS I) (n = 91)

### 4.3. Subgruppenanalyse des retrospektiv untersuchten Kollektivs

Das Ziel der retrospektiven Studie war es, die einzelnen Therapieformen gegenüberzustellen und ihren Einfluss auf die Verbesserung der Nierenfunktion und besonders auf das Gesamtüberleben der Patienten zu analysieren.

Dabei wurden als Therapieoptionen die Gabe von Vasoaktiven Substanzen (Pentoxifyllin, Terlipressin, Octreotid und Midodrin), die Applikation von Humanalbumin, ein Dialyseverfahren und die Anlage eines TIPS erfasst. Oftmals lagen Kombinationen dieser Therapien vor, insbesondere die Gabe verschiedener Medikamente.

Dabei wurden sowohl das Gesamtüberleben der Patienten als auch das Ansprechen der Nierenfunktion, definiert als Abfall des Serumkreatinins um 50% oder auf  $\leq 1,5$  mg/dl, betrachtet.

33 (36,3%) Patienten erhielten eine Therapie mit Pentoxifyllin. 40 (44,0%) Patienten wurde Midodrin verabreicht. Bei 27 (29,7%) Personen erfolgte die Gabe von Terlipressin und bei 42 (46,2%) die Applikation von Octreotid.

50 (55,0%) Patienten erhielten eine medikamentöse vasokonstriktorische Therapie kombiniert mit Albumin. Insgesamt erhielten 81 (89%) Patienten Humanalbumin.

23 (25,3%) der Patienten erhielten einen TIPS, bei 35 (38,5%) Patienten wurde eine konventionelle Hämodialyse und bei 8 (8,8%) das MARS-Verfahren angewandt.

In der weiteren Analyse wurden dann die verschiedenen Therapieoptionen bezüglich ihrer Relevanz für das Überleben untersucht.

Die Gabe von Humanalbumin versus kein Albumin führte zu keinem signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens. Auch eine differenzierte Betrachtung, bei der verschiedene Dosierungen (20g / 60g / 80g / 100g / 120g) für die Gesamtalbumingabe gewählt wurden, ergab keine Veränderung des Ergebnisses.

Auch die Gabe von Vasokonstriktoren erbrachte zunächst keinen signifikanten Überlebensvorteil.

Die erweiterte ergänzende differenzierte Betrachtung der einzelnen Medikamente, auch bezüglich der Verbesserung der Nierenfunktion, zeigte dann jedoch, dass die Gabe von Pentoxifyllin einen unabhängigen prädiktiven Wert für eine Verbesserung der Nierenfunktion aufweist (siehe unten).

Der Vergleich zwischen der Anwendung eines Dialyseverfahrens (MARS oder Hämodialyse) zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeitanalyse.

Ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,0311$ ) ergab dagegen die Betrachtung TIPS versus keinen TIPS (siehe Abbildung 6).

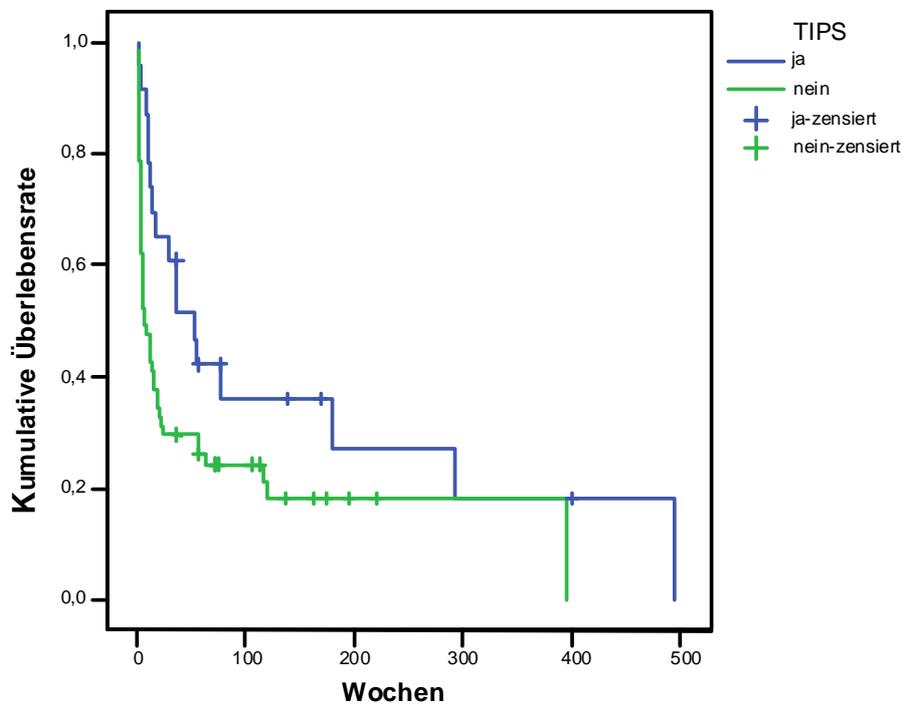


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse TIPS (n = 23) vs. keinen TIPS (n = 68)

Dabei lag der Mittelwert für das Überleben in der Gruppe der Patienten, die eine TIPS-Anlage erhalten hatten, bei 149,40 Wochen, der Median bei 52,00 Wochen.

Für die Patientengruppe ohne TIPS ergaben sich ein Mittelwert von 86,32 Wochen und ein Median von 7,29 Wochen.

Eine Verbesserung der Nierenfunktion im Sinne eines Kreatininwertes  $\leq 1,5$  mg/dl nach 14 Tagen trat bei 29 (31,9%) der Patienten auf. In einem multivariaten Cox-Modell konnten der Child-Pugh-Score ( $p = 0,001$ ) und die Gabe von Pentoxifyllin in einer Dosierung von dreimal 400mg täglich ( $p = 0,036$ ) als unabhängige prädiktive Faktoren für eine Verbesserung der Nierenfunktion identifiziert werden.

Unabhängige Faktoren für das Überleben war wiederum eine verbesserte renale Funktion ( $p = 0,001$ ) und der Child-Pugh-Score ( $p = 0,0001$ ).

#### 4.4. Grundcharakteristika des prospektiven Patientenkollektivs

Insgesamt wurden in diese Untersuchung 88 Patienten konsekutiv eingeschlossen, bei denen eine Leberzirrhose vorlag und deren Kreatininwert  $\geq 1,5$  mg/dl betrug. Auch hier setzte sich die Studienpopulation überwiegend aus männlichen Patienten zusammen. Insgesamt wurden 57 (64,8%) Männer und 31 (35,2%) Frauen erfasst. Das durchschnittliche Alter lag bei  $56,7 \pm 10,5$  Jahren.

#### Ätiologie des Nierenversagens

Die verschiedenen Ursachen der Nierenfunktionsstörung sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt zeigten 40% der erfassten Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung ein hepatorenales Syndrom gemäß der Definition (n = 35; davon 15 HRS Typ I und 20 HRS Typ II). Bei 13 (15%) Patienten lag ein prärenales Nierenversagen vor, z.B. aufgrund von Blutungen oder Infektionen. In 19% der Fälle (n = 17 Patienten) war die Ursache des Nierenversagens die Anwendung nephrotoxischer Substanzen, bzw. die Durchführung einer forcierten Diurese. Bei 20 Patienten lag eine Nierenparenchymerkrankung vor, die übrigen 3% ließen sich keiner dieser Gruppen zuordnen und wurden deswegen unter der Kategorie andere Ursachen erfasst.

	n	%
Hepatorenales Syndrom Typ I	15	17
Hepatorenales Syndrom Typ II	20	23
Prärenales Nierenversagen (z.B. aufgrund von Blutungen oder Infektionen)	13	15
Medikamentös-toxische Genese (forcierte Diurese, nephrotoxische Substanzen)	17	19
Nierenparenchymerkrankungen	20	23
andere	3	3

Tabelle 4: Ätiologien des Nierenversagens

### Ätiologie der Leberzirrhose

Als Ursache der Leberzirrhose konnte bei 60,2% (n = 53) der Patienten eine nutritiv-toxische Genese, bei 27,3% (n = 24) eine Virushepatitis und bei 5,7% (n = 5) eine Zirrhose bedingt durch Cholestase eruiert werden. Bei 6,8% (n = 6) blieb die Ätiologie ungeklärt. Abbildung 7 bietet eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der Ätiologie der Leberzirrhose.

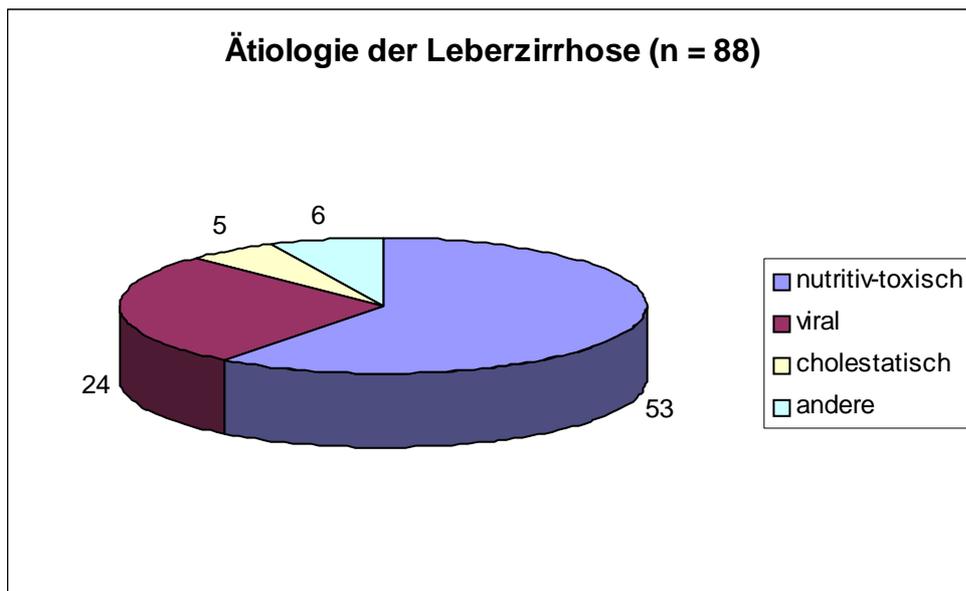


Abbildung 7: Verteilung der Ätiologie der Leberzirrhose des prospektiven Patientenkollektivs

### Child-Pugh-Klassifikation

Zur Einschätzung des Schweregrades der Leberzirrhose wurde die Child-Pugh-Klassifikation herangezogen. Die Mehrzahl der Patienten zählte zur Child-Pugh-Klasse C (64,8%, n=57). Bei 19 Patienten (21,6%) konnte ein Score der Klasse B ermittelt werden. Eine Child-Pugh-Klasse A lag bei 12 Personen (13,6%) vor.

**MELD-Score**

Ergänzend wurde bei dem prospektiven Patientenkollektiv neben dem Child-Pugh-Score auch der MELD-Score berechnet. Dieser lag bei einem Mittelwert von  $20,6 \pm 8,0$  Punkten.

**Aszites**

Deutliche Aszitesbildung konnte bei 56,8% (n=50) der Patienten in der sonographischen Untersuchung des Abdomens nachgewiesen werden. Bei 26,1% (n=23) wurde die Menge als mäßig beschrieben, bei 11,4% (n=10) der Patienten als gering. In 5 Fällen konnte per Ultraschall kein Aszites nachgewiesen werden.

**Laborparameter**

Auch im Rahmen der prospektiven Studie wurden zum Zeitpunkt der Datenerfassung einige Laborparameter zur Deskription des Aufnahmezustatus erfasst.

Der Mittelwert des Serumkreatinins lag mit 2,4 mg/dl ( $\pm$  SD 1,5) oberhalb des Normbereiches (Normbereich 0,5-1,1 mg/dl). Dabei reichte die Spannweite von minimal 1,5 mg/dl bis maximal 10,8 mg/dl, wobei hier das Einschlusskriterium von  $\geq 1,5$  mg/dl galt.

Das Gesamtbilirubin im Serum betrug durchschnittlich 6,7 mg/dl mit einer Standardabweichung von  $\pm 9,0$  und lag damit über dem Normbereich von  $< 1,1$  mg/dl.

Für den Harnstoff konnte ein Mittelwert von 153,19 mg/dl ( $\pm$  SD 74,75) berechnet werden, wobei der Normbereich bei 12 – 50 mg/dl liegt.

Das Serumalbumin lag mit einem Mittelwert von 2,71 g/dl und einer Standardabweichung von  $\pm 0,74$  unterhalb des Referenzbereiches von 3,5 – 5,2 g/l.

Die Berechnung des Mittelwertes des INR ergab  $1,35 \pm 0,35$ .

Der Mittelwert des Natriums im Urin lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 23,71 mmol/l ( $\pm$  SD 20,6).

Für die Kreatininclearance konnte ein deutlich unter die Norm erniedrigter Mittelwert von  $16,54$  ml/min  $\pm 15,3$  errechnet werden.

Tabelle 5 fasst die Grundcharakteristika des prospektiven Patientenkollektivs zusammen:

<b>Parameter</b>	<b>Patienten (n=88)</b>
Alter	56,7 ± 10,5
Geschlecht (m/w)	57 / 31
Ätiologie der Leberzirrhose (alkoholisch/ viral/ cholestatisch/ andere)	53 / 24 / 5 / 6
Aszites (keiner/ wenig/ mäßig/ viel)	5 / 10 / 23 / 50
Bilirubin (mg/dl)	6,7 ± 9,0
Albumin (mg/dl)	2,71 ± 0,74
INR	1,35 ± 0,35
Natrium im Serum (mmol/l)	131,5 ± 15,2
Kreatinin im Serum (mg/dl)	2,4 ± 1,5
Kreatininclearance (ml/min)	29,0 ± 17,3
Natrium im Urin (mmol/24h)	59,8 ± 85,8
Hämodialyse (ja/nein)	14 / 74
Child-Pugh-Score (A/B/C)	12 / 19 / 57
MELD-Score	20,6 ± 8,0

\* Die Spannweite der Serumkreatininwerte lag zwischen 1,5 – 10,8 mg/dl.

Tabelle 5: Grundcharakteristika des prospektiven Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

#### **4.5. Gesamtüberleben des prospektiven Patientenkollektivs**

##### **Beobachtungszeitraum**

Es wurden konsekutiv alle Patienten erfasst, bei denen eine Leberzirrhose und ein erhöhtes Kreatinin von  $\geq 1,5$  mg/dl vorlagen und zwar in der Zeit von August 2003 bis Januar 2005. Der Beobachtungszeitraum begann mit dem Tag des Einschusses dieser Patienten in die Studie und das Überleben wurde bis zum Todesdatum, dem Tag der Lebertransplantation oder dem Ende der Observation erfasst. Dabei lag die durchschnittliche Beobachtungszeit bei 6,62 Monaten ( $\pm 6,0$  Monate).

Insgesamt verstarben 39 der 88 erfassten Patienten, das heißt 44,3%. Bei 7 Personen fand nach durchschnittlich  $3,0 \pm 2,1$  Monaten nach Einschluss in die Studie eine Lebertransplantation statt.

##### **Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse**

Die Überlebenszeit dieses Kollektivs (Leberzirrhose und Nierenfunktionsstörung unterschiedlicher Genese) wurde ebenfalls mit der Kaplan-Meier-Funktion analysiert (siehe Abbildung 8). Dabei betrug die mittlere Überlebenszeit 13,7 Monate. Das 95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts lag zwischen 11,1 und 16,4 Monaten.

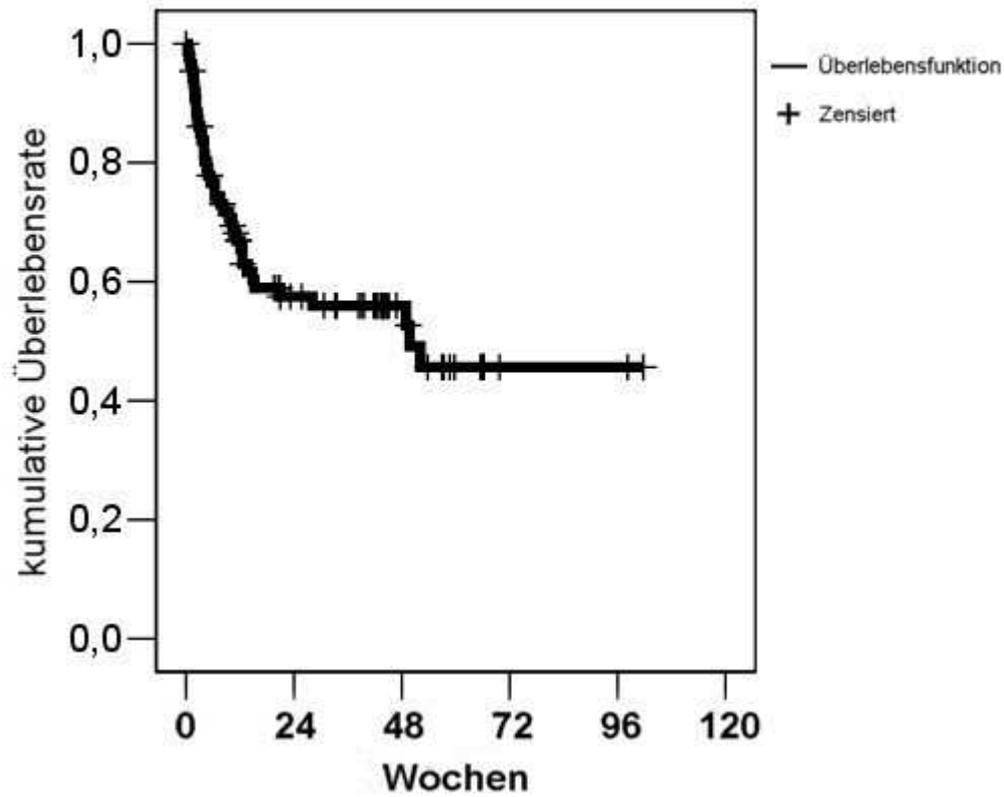


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenskurve des prospektiven Patientenkollektivs (Patienten mit Leberzirrhose und eingeschränkter Nierenfunktion) (n = 88)

#### 4.6. Subgruppenanalyse des prospektiv untersuchten Kollektivs

Die verschiedenen Ursachen der Nierenfunktionsstörungen wurden bereits in Abschnitt 4.4 dargestellt. Dabei zeigten 40% der erfassten Patienten ein hepatorenales Syndrom. In dieser Gruppe lag wiederum in 43% der Fälle ein HRS Typ I vor und bei 57% ein HRS Typ II.

Erwartungsgemäß ist die Inzidenz des HRS eindeutig abhängig vom Schweregrad der Leberfunktionsstörung. In der Gruppe der Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A konnte kein Fall eines HRS beobachtet werden. In der Gruppe Child B trat bei 32% der Fälle ein HRS auf und in der Gruppe Child C war die Inzidenz des HRS mit 51% am höchsten. Dabei lagen die Anteile des HRS Typ I in der Gruppe Child B und C jeweils bei 5% und 25%.

In der Gesamtbetrachtung lag der durchschnittliche Wert des MELD-Scores bei den Patienten mit einem HRS signifikant höher als bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen anderer Ursache ( $23,8 \pm 7,9$  vs.  $18,3 \pm 7,3$ ;  $p = 0,002$ ). Bei der Betrachtung der Untergruppen der Patienten mit HRS I und HRS II zeigten sich Mittelwerte des MELD-Scores von  $26,3 \pm 7,1$  und  $21,9 \pm 8,1$  ( $p = 0,99$ ).

Bei keinem Patienten, der zunächst an einem HRS II erkrankt war, zeigte sich im Verlauf eine Progression der Krankheit zu einem HRS I. Dabei lag die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 6,2 Monaten ( $\pm 6,0$ ) und endete mit dem Tag der Lebertransplantation, dem Todesdatum oder dem Ende des Beobachtungszeitraumes.

Wie oben bereits erwähnt wurde, erhielten 7 Patienten eine Lebertransplantation. Dabei lag bei einem dieser Patienten ein HRS Typ II vor. Bei den anderen Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, gab es andere Gründe für das Nierenversagen (s.o.), ein HRS wurde bei ihnen nicht diagnostiziert. Dagegen wurde kein Patient mit einem HRS Typ I lebertransplantiert. Insgesamt kamen auch nur drei der 15 Patienten mit HRS Typ I auf die Warteliste für eine Transplantation, da bei ihnen keine Kontraindikationen vorlagen. Allerdings verstarben alle drei Patienten während der Wartezeit.

Im Vergleich zur Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs mit Leberzirrhose und renaler Funktionseinschränkung lag der Mittelwert bei Patienten mit HRS dagegen nur bei 7,3 Monaten (4,9; 9,7) und ist damit signifikant niedriger als bei Patienten mit Nierenversagen aufgrund anderer Ursachen als HRS (16,1 (12,9;19,4)  $p = 0,027$ ). Abbildung 9 zeigt den graphischen Vergleich der Kaplan-Meier-Analyse von Patienten mit einem hepatorenalem Syndrom ( $n = 35$ ) und Patienten mit anderen Ursachen für ihr Nierenversagen ( $n = 53$ )

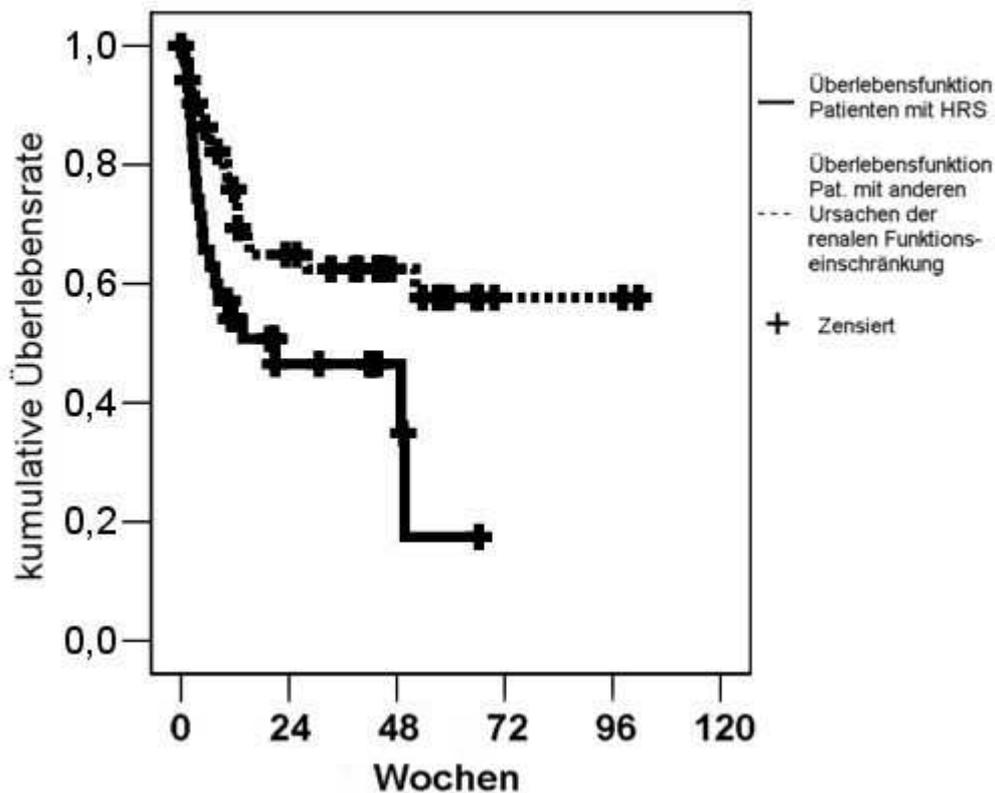


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve Patienten mit HRS ( $n = 35$ ) vs. Patienten mit anderen Ursachen ( $n = 53$ ) der renalen Funktionseinschränkung

Innerhalb des HRS-Kollektivs hatten die Patienten mit HRS Typ I wiederum eine signifikant kürzere mittlere Überlebenszeit als die Patienten mit HRS Typ II ( HRS I: 3,4 (1,0; 5,9) Monate vs. HRS II: 10,9 (7,6; 14,1) Monate;  $p = 0,019$ ). Interessanterweise zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit zwischen der Gruppe der Patienten mit einem HRS Typ II und der Patientengruppe mit Leberzirrhose und Nierenversagen aufgrund anderer Ursachen exklusive HRS ( $p = 0,019$ ). Dies zeigt, dass die schlechte Überlebensprognose des Patientenkollektivs mit HRS im Vergleich zu den anderen zirrhotischen Patienten mit Nierenfunktionseinbußen per se auf die sehr kurze Überlebenszeit der an HRS Typ I erkrankten Patienten zurückzuführen ist. Die Diagnose eines HRS Typ II hat demnach offenbar keinen zusätzlichen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten, verglichen mit der Diagnose eines Nierenversagens anderer Ursache (siehe Abbildung 10).

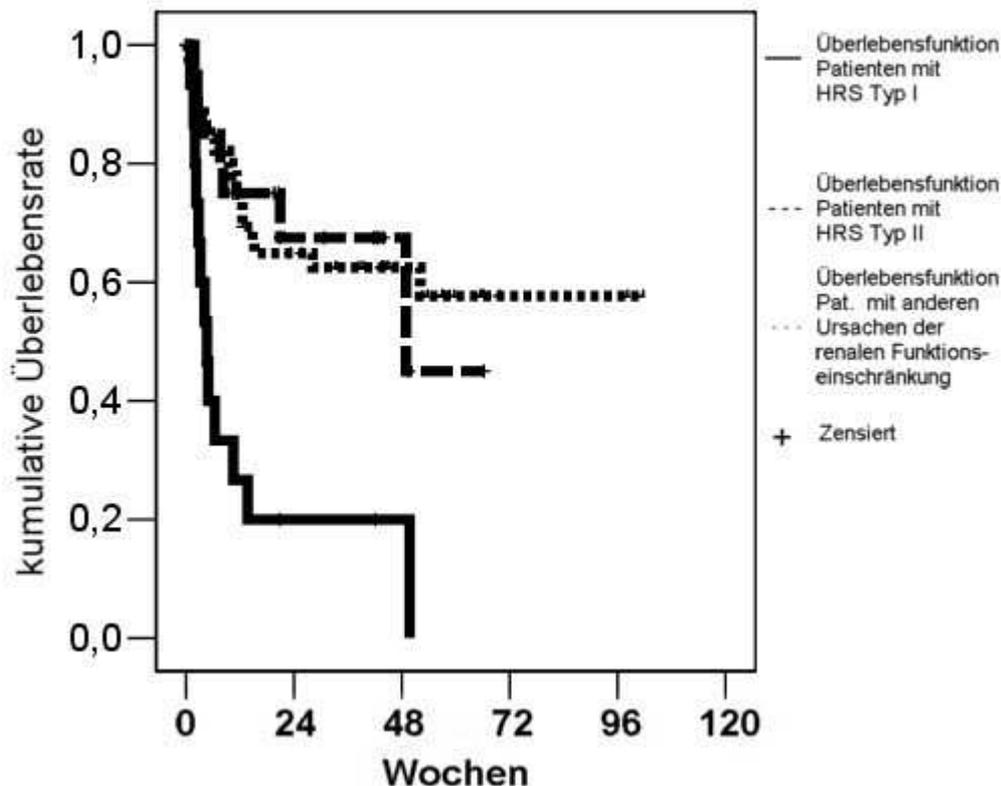


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve Patienten mit HRS Typ I (n = 15) vs. HRS Typ II (n = 20) vs. Patienten mit anderen Ursachen (n = 53) der renalen Funktionseinschränkung

Gemäß dem univariaten Cox-Regressions-Modell waren folgende Parameter signifikant ( $p < 0,1$ ) für das Überleben: Serumbilirubin, INR, Child-Pugh-Klassifikation, MELD-Score, endogene Kreatinin-Clearance und die Ätiologie des Nierenversagens. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Ursache der Nierenfunktionsstörung und der Prognose der Patienten, sowohl bei der Betrachtung HRS I vs. nicht-HRS I als auch bei HRS vs. nicht-HRS oder der jeweils zugrunde liegenden Ursache (HRS; prärenales Nierenversagen, nephrotoxische Medikation, Nierenparenchymerkrankung, andere Ursachen). Weder das Alter der Patienten, noch die Ätiologie der Leberzirrhose spielen eine Rolle bei der Prognoseabschätzung für das Überleben der Patienten. Gleiches gilt auch für das Serumkreatinin, Albumin, Aszitesbildung, Natriurese, Natrium im Serum oder die Indikation zur Dialyse.

Die multivariate Analyse ergab, dass nur der MELD-Score (Hazard Ratio (HR) 1,052; 95% KI: 1,003; 1,103;  $p = 0,037$ ) und die Diagnose eines HRS Typ I (vs. nicht-HRS Typ I) (HR: 3,24; 95% KI: 1,54; 6,89;  $p = 0,002$ ) unabhängige Prädiktoren für das Überleben im untersuchten Kollektiv waren. Interessanterweise zeigte sich in der multivariaten Analyse für die Ätiologie der Nierenfunktionsstörung keine Vorhersagegültigkeit mehr, wohingegen diese bei der Betrachtung HRS I vs. nicht-HRS I bestehen blieb. Diese Berechnung ergab lediglich für den MELD-Score einen unabhängigen positiven Vorhersagewert für das Überleben der Patienten. Dies zeigt wiederum, dass nur die Diagnose eines HRS Typ I, aber weder die Diagnose eines HRS Typ II noch eines HRS per se zusätzliche prognostische Informationen über den MELD-Score hinaus liefert. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Datenauswertung dieser Studie eindeutig gezeigt hat, dass der MELD-Score, der sich als unabhängiger Vorhersagewert herausgestellt hat, ein valides Werkzeug ist, um die Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose und Nierenversagen abzuschätzen, dass jedoch der MELD-Score die Prognose von Patienten mit HRS Typ I überschätzt.

## 5. Diskussion

Die Nierenfunktion ist ergänzend zum Schweregrad des Leberversagens ein wichtiger Faktor für die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Um eine Vorhersage für das Überleben von zirrhotischen Patienten treffen zu können, wird heutzutage vorwiegend der MELD-Score angewandt [Kamath et al. 2001, Wiesner et al. 2001]. Dabei gibt es jedoch in der Ermittlung des Punktescores nur einen Parameter, der nicht direkt von der Leberfunktion abhängig ist, nämlich den Kreatininspiegel im Serum. Allerdings spiegelt die Höhe des MELD-Scores nicht die Ursache der Nierenfunktionsstörung wider. Da es aber eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen gibt, so z.B. das HRS, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, ist es wichtig zu wissen, ob die Ätiologie des Nierenversagens eine prognostische Rolle bei diesem Patientengut spielt oder nicht.

Obwohl in der vorliegenden prospektiven Studie das hepatorenale Syndrom die häufigste Ursache für ein Nierenversagen darstellt, so zeigen die Daten auch, dass nur eine Minderheit der Patienten mit Leberzirrhose und Nierenfunktionsstörungen ein hepatorenales Syndrom gemäß der Definition aufwies [Schepke et al. 2006]. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv war das HRS mit 40% die häufigste Diagnose, gefolgt von Nierenparenchymerkrankungen mit 23% und medikamentös induzierten Nierenfunktionsstörungen in 19% der Fälle. Diese Prävalenzen sind jedoch sicherlich Schwankungen unterlegen, da es zwischen den verschiedenen Behandlungszentren abhängig vom Patientengut zu Unterschieden kommen kann. Dabei findet insbesondere in den Tertiärzentren eine Patientenselektion zugunsten des hepatorenalen Syndroms entsprechend der zuweisenden Häuser statt.

Jedenfalls zeigen unsere Daten eindeutig, dass Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom die schlechteste Prognose für das Überleben aufweisen im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose und Nierenversagen aufgrund anderer Ursachen. So war z.B. das Überleben der Patienten ohne die Diagnose eines HRS doppelt so lang wie bei Patienten, die an einem HRS erkrankt waren (16 vs. 7 Monate). Jedoch tritt ein HRS in der Regel nur bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung auf, während ein Nierenversagen aufgrund anderer Ursachen eher unabhängig vom Grad der Leberzirrhose ist. Deswegen könnten die Unterschiede der Überlebensraten zwischen den einzelnen Subgruppen auch auf den höheren Schweregrad der Leberzirrhose bei Patienten mit HRS zurückzuführen sein. Tatsache ist jedoch, dass sowohl in unserer

aktuellen wie auch in vorherigen Studien gezeigt werden konnte, dass Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom, speziell mit HRS Typ I, normalerweise eine hohen MELD-Score  $\geq 20$  aufweisen. Solch hohe MELD-Score-Werte sind mit einer 3-Monats-Überlebensrate von 75% oder höher vergesellschaftet, ungeachtet der Tatsache, ob zusätzlich ein Nierenversagen besteht oder nicht [Moreau et al. 2002].

Jedoch konnten unsere Daten zeigen, dass nicht nur der Schweregrad der Lebererkrankung, der durch die Höhe des MELD-Scores widerspiegelt wird, sondern auch die Diagnose eines HRS Typ I unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben von Zirrhosepatienten mit Nierenversagen sind. Dies bestätigt die Ergebnisse eines kürzlich von Alessandria et al. veröffentlichten Artikels. Diese Arbeitsgruppe konnte in einer Studie mit 105 konsekutiven Patienten mit Leberzirrhose und HRS zeigen, dass nur der Typ des HRS und der MELD-Score als unabhängige Prognoseparameter gelten. Alle Patienten mit HRS I hatten einen MELD-Score  $> 20$  und zeigten sehr schlechte klinische Ergebnisse mit einem medianen Überleben von 1 Monat. Im Gegensatz dazu überlebten Patienten mit HRS II deutlich länger und in Abhängigkeit vom MELD-Wert: war dieser größer als 20, so betrug die mediane Überlebenszeit 3 Monate, lag er unter 20, waren es 11 Monate [Alessandria et al. 2005]. Mit anderen Worten bedeutet dies, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit HRS nach 3 Monaten lediglich bei 10% lag. Im Vergleich dazu lag die entsprechende Rate der HRS Typ I Patienten in unserer aktuellen Studie bei 27 %. Diese geringfügige Diskrepanz kann aber nicht durch unterschiedliche Schweregrade der Leberzirrhose erklärt werden, da der MELD-Score der HRS I Patienten in beiden Studien beinahe identisch war (26,3 in unserer Studie vs. 28 in der Studie von Alessandria). Vielmehr sind diese unterschiedlichen Ergebnisse eher darauf zurückzuführen, dass in unserer prospektiven Studie (Start 2003) jeder Patient mit der Diagnose eines HRS Typ I eine spezifische Therapie erhalten hat, mit dem Ziel, die Nierenfunktion zu verbessern. Bei Alessandria et al. dagegen erhielten nur 47% der Patienten, deren Daten zwischen 1992 und 2001 ausgewertet wurden, eine entsprechende Behandlung.

Da die oben zitierte Studie nur ein Kollektiv betrachtet hat, in dem alle zirrhotischen Patienten an einem HRS erkrankt waren, konnte keine Aussage dazu gemacht werden, ob entweder ein HRS per se oder ein HRS Typ II im Vergleich zu einem Nierenversagen anderer Ursache einen signifikanten Einfluss auf die Prognose haben. Diese Fragestellung, die bisher noch nicht ausreichend geklärt wurde, war unter anderem Gegenstand unserer aktuellen Studie. Dazu wurden 88 konsekutive, nicht-selektierte

Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem Kreatininwert erfasst, ungeachtet der Ätiologie der Nierenfunktionsstörung. Dabei konnten wir mittels unserer Daten zeigen, dass die Diagnose eines HRS Typ I als unabhängiger Prognoseparameter bei diesem Patientenkollektiv von Relevanz ist und eine signifikante prognostische Information zum MELD-Score beiträgt. Allerdings hat weder die Diagnose eines HRS per se noch die Diagnose eines HRS Typ II einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Des Weiteren deuten die Resultate der Studie darauf hin, dass das „Model for end-stage liver disease“ (MELD) nicht nur bei der Abschätzung der Prognose bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und HRS als valides und hilfreiches Werkzeug dienen kann [Alessandria et al. 2005], es kann auch bei unselektierten zirrhotischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen seine Anwendung finden. Denn auch der MELD-Score hat sich als unabhängiger Prognoseparameter bei dieser Studie herausgestellt.

Bei Patienten mit einem HRS Typ II steht meistens der refraktäre Aszites als klinisches Problem im Vordergrund. Bei diesem Kollektiv sollte ebenfalls eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden. Aufgrund unserer Datenlage hat die Diagnose eines HRS Typ II allerdings keine so schlechte Prognose im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose und Nierenversagen anderer Ursache. Außerdem existieren derzeit keine speziellen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit HRS Typ II verglichen mit Patienten mit refraktärem Aszites. Interessanterweise zeigte sich bei keinem Patienten im Verlauf eine Progression des hepatorenalen Syndroms von Typ II zu Typ I. Deswegen ist eine Einstufung dieser Patienten auf der Transplantationsliste mit höchster Priorität nicht notwendig. Wichtig ist es dagegen, zirrhotische Patienten mit einem rapid-progressiven Nierenversagen (z.B. HRS Typ I) zu erkennen, denn diese Diagnose erfordert eine prompte Therapie und bedeutet, wie bereits oben erwähnt, eine schlechte Prognose für das Überleben der Patienten.

Aus diesem Grunde ist es wichtig, verschiedene Therapieoptionen zur Verbesserung der Nierenfunktion und des klinischen Gesamtzustandes und damit letztendlich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom zu betrachten.

In unserer retrospektiven Studie haben wir Bezug auf diese Fragestellungen genommen. Dabei handelt es sich mit insgesamt 91 Patienten mit HRS Typ I um die derzeit größte monozentrische retrospektive Studie, in der unterschiedliche Therapieansätze analysiert wurden.

Aber weder die alleinige Gabe von Vasokonstriktoren oder Plasmaexpandern in Form des Humanalbumins oder deren Kombinationen noch der Einsatz von extrakorporalen Nierenersatz- oder Albumin-Adsorptionsverfahren hatten einen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung der Nierenfunktion und somit einen positiven Effekt auf das Überleben der Patienten. Erst die Betrachtung der einzelnen vasoaktiven Medikamente konnte zeigen, dass die Gabe von Pentoxifyllin, einem TNF-Inhibitor, einen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung der Nierenfunktion hat. Bei den Substanzen Terlipressin, Midodrin und Octreotid konnte dieser Effekt in unserer Studie jedoch nicht nachgewiesen werden.

Diese pharmakologischen Substanzen stellen jedoch einen vielversprechenden Therapieansatz dar, um den Patienten mit hepatorenalem Syndrom einen Überlebensvorteil zu verschaffen, insbesondere mit dem Ziel, die Zeit zu einer Lebertransplantation zu überbrücken [Càrdenas 2005]. Denn letztere ist sicherlich für die entsprechend geeigneten Kandidaten die beste Therapieoption, stellt aber zum einen aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von Spenderorganen und zum anderen wegen der kurzen Lebenserwartung der Empfänger ein großes Problem dar.

Entgegen den Daten anderer Studien [Moreau et al. 2002] [Testro et al. 2007] zeigt sich in unserer isolierten Betrachtung der Gabe von Terlipressin allein keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten. In der Zulassungsstudie von Terlipressin vs. Placebo wurde gezeigt, dass Terlipressin einen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung des HRS hat, die Gesamtüberlebenszeit (Beobachtungszeitraum 60 Tage) aber nicht verlängert wurde.[Sanyal und al. 2006]. Insgesamt scheint sich jedoch in der aktuellen Datenlage abzuzeichnen, dass Terlipressin zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion führt, insbesondere in Kombination mit Humanalbumin. Die weiteren Analysen haben dann, wie auch unsere Ergebnisse bestätigen, aufgezeigt, dass eine verbesserte Nierenfunktion wiederum ein unabhängiger prädiktiver Wert für das Gesamtüberleben von Patienten mit HRS ist [Ortega et al. 2002] [Moreau et al. 2002]. In vielen Ländern wird jedoch nicht Terlipressin selbst, sondern sein Analogon Vasopressin eingesetzt [Kiser et al. 2005]. Octreotid als Glukagon-Inhibitor und Midodrin und auch Noradrenalin als  $\alpha$ -adrenerge Agonisten scheinen ebenfalls wirksame Alternativen zu sein [Wadei et al. 2006], wobei wir für Octreotid und Midodrin dieses Ergebnis nicht bestätigen konnten.

Bezüglich des Pentoxifyllins wurden bereits in der Vergangenheit Studien durchgeführt, die den Effekt dieses Medikaments bei Lebererkrankungen untersucht haben. So konnte

gezeigt werden, dass die Gabe des TNF-Inhibitors das Überleben bei Patienten mit akuter alkoholischer Hepatitis verbessert [Akriviadis et al. 2000]. Dieses wurde darauf zurückgeführt, dass durch diese Therapie das Risiko, ein hepatorenales Syndrom zu entwickeln, signifikant verringert werden konnte. In unserer Studie haben insgesamt 33 Patienten eine Therapie mit Pentoxifyllin (in der Regel 3x400 mg/d) erhalten, davon konnte wiederum bei 12 Personen eine Alkoholhepatitis nachgewiesen werden. Somit kann man sagen, dass die Gabe von Pentoxifyllin nicht nur bei der Alkoholhepatitis ein unabhängiger prädiktiver Wert für eine verbesserte Nierenfunktion ist. Weitere prospektive Studien sollten prüfen, ob dieses Medikament die Prognose des HRS Typ I positiv beeinflussen kann.

Auch die Anlage eines TIPS erwies sich als effektiv in der Behandlung des HRS Typ I [Salerno et al. 2007a]. Insgesamt erhielten 23 der 91 Patienten einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt, wobei sich mit einem Mittelwert von 149 Wochen (vs. 86 Wochen) eine signifikant höhere Überlebenszeit zeigte ( $p = 0,03$ ). Ein ähnliches Ergebnis präsentiert die oben zitierte Meta-Analyse von Salerno, in der 149 Patienten mit TIPS bei refraktärem Aszites beobachtet wurden (vs. 156 Patienten mit Parazentese). Hierbei zeigte sich ebenfalls eine signifikante Überlebensverlängerung nach TIPS-Anlage ( $p = 0,035$ ). Einschränkend muss dabei aber gesagt werden, dass die Gruppen der Patienten, die eine TIPS -Anlage erhalten haben, bereits ein sehr selektioniertes Patientengut darstellen und die Ergebnisse daher mit gewissen Einschränkungen zu beurteilen sind. Dabei ist zu beachten, dass bei den Patienten mit TIPS -Anlage die Rate der hepatoenzephalopathischen Ereignisse deutlich ansteigt [Garcia-Tsao 2006].

Auch die Schwere der Leberfunktionsstörungen, definiert über den Child-Pugh-Score, stellte sich in unserer multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor für das Überleben heraus. Dieses Resultat bestätigt die Ergebnisse früherer Studien [Moreau et al. 2002]. Im Vergleich zum MELD-Score, der ebenfalls einen unabhängigen prädiktiven Wert für das Gesamtüberleben darstellt, gibt es insbesondere in der Betrachtung von TIPS-Patienten nur geringgradige Unterschiede, wobei hier der MELD-Score dem Child-Pugh-Score überlegen ist [Schepke et al. 2003].

Somit stellt vorerst in der Therapie des HRS die Gabe von Pentoxifyllin allein einen unabhängigen prädiktiven Wert für eine Verbesserung der Nierenfunktion dar und ist damit auch ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben der Patienten mit HRS Typ I.

Weitere Studien sollten folgen, um die Wertigkeit dieser Therapieoptionen bei Patienten mit Leberzirrhose und Entwicklung eines hepatorenenalen Syndroms zu überprüfen. Medikamentöse Einflussnahme auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System mittels Angiotensin-II-Hemmern sind Gegenstand laufender Studien, zeigen aber wegen ihres unvermeidbaren Absenkens des systemischen Blutdruckes eher eine Verschlechterung der Nierenfunktion beim hepatorenenalen Syndrom.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven Studie wird gezeigt, dass das hepatorenale Syndrom bei Patienten mit Leberzirrhose, die aufgrund eines Nierenversagens unter der Verdachtsdiagnose eines hepatorenalen Syndroms stationär in die Medizinische Klinik I der Universität Bonn eingewiesen wurden, nur in 40% der Fälle wirklich ein solches vorlag. Häufiger lagen der Nierenfunktionsstörung andere Ursachen zugrunde, wie z.B. eigenständige Nierenerkrankungen (vaskuläre Nephropathie, Glomerulonephritis) oder eine prärenale Genese durch Exsikkose, forcierte Diuretikatherapie, gastrointestinale Blutungen oder Infektionen. Auch eine direkte toxische Nierenschädigung durch nicht steroidale Antirheumatika oder Röntgenkontrastmittel konnte beobachtet werden.

Es war klar zu belegen, dass die Ätiologie der Niereninsuffizienz prognostisch relevant ist. Das mittlere Überleben bei Patienten mit der rasch progredienten Verlaufsform des hepatorenalen Syndroms (Typ I) war mit 3,4 Monaten nur etwa halb so lang wie bei denjenigen Patienten, bei denen andere Zustände zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion geführt hatten. Da bisher bei der Prognoseeinschätzung der Patienten durch den etablierten MELD-Score (model for end-stage liver disease) zwar das Ausmaß der Nierenfunktionsstörung (Serum-Kreatinin), nicht aber die Ursache desselben (HRS oder andere Ursachen) eine Rolle spielt, wird daher bislang die Prognose der HRS-Patienten im MELD-Score systematisch fälschlich zu gut eingeschätzt.

Im retrospektiven Teil der Arbeit wurde das größte bislang publizierte Kollektiv von Patienten mit hepatorenalem Syndrom Typ I analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere das Ausmaß der Leberfunktionsstörung (in der Regel gemessen am Child-Pugh-Score) und das Ansprechen der Nierenfunktion auf die medikamentösen Behandlungsmaßnahmen die Prognose dieser Patienten bestimmt: Patienten mit hepatorenalem Syndrom Typ I und nur mäßiger Dekompensation der Lebererkrankung (Child-Pugh-Score < 10) sowie Verbesserung der Nierenfunktion unter der eingeleiteten Therapie überlebten im Mittel 8,4 Monate. Bei diesen Patienten erscheint eine Ausschöpfung aller Behandlungsoptionen mit dem Ziel einer Lebertransplantation sinnvoll zu sein. Demgegenüber zeigen unsere Daten eindeutig, dass die Prognose von Patienten mit hepatorenalem Syndrom Typ I mit fortgeschrittener dekompensierter Leberzirrhose, bei denen keine Verbesserung der Nierenfunktion zu erzielen ist, praktisch immer infaust ist.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-1648
2. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, Balzola F, Morgando A, Rizzetto M, Marzano A. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; 47: 499-505
3. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J, Gines P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-1289
4. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, Amodio P, Sticca A, Caregaro L, Maffei-Faccioli A, Gatta A. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690-1697
5. Arroyo V, Bataller R. Historical notes on ascites in cirrhosis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier R, Malden M, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver diseases*. Oxford, London, Edingburgh, Boston, Melbourne: Blackwell Science; 1999. p. 3-13
6. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, Viver J, Mas A, Rivera F. Renin, aldosterone and renal haemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1979; 9: 69-73
7. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S69-89
8. Arroyo V, Gines P. Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1077
9. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996; 23: 164-176
10. Atkinson M, Losowsky MS. The mechanism of ascites formation in chronic liver disease. *Q J Med* 1961; 30: 153-166
11. Azoulay D, Castaing D, Dennison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994; 19: 129-132

12. Bacq Y, Gaudin C, Hadengue A, Roulot D, Braillon A, Moreau R, Lebrec D. Systemic, splanchnic and renal hemodynamic effects of dopaminergic dose of dopamine in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 483-487
13. Banares R, Casado M, Rodriguez-Laiz JM, Camunez F, Matilla A, Echenagusia A, Simo G, Piqueras B, Clemente G, Cos E. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 75-79
14. Barnardo DE, Baldus WP, Maher FT. Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1970; 58: 524-531
15. Bennett WM, Keeffe E, Melnyk C, Mahler D, Rosch J, Porter GA. Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. *Arch Intern Med* 1975; 135: 964-971
16. Bernardi M, Trevisani F, Santini C, De Palma R, Gasbarrini G. Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and during early phase of ascites formation. *Gut* 1983; 24: 761-766
17. Bichet DG, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982a; 96: 413-417
18. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982b; 307: 1552-1557
19. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288-295
20. Brensing KA, Textor J, Strunk H, Klehr HU, Schild H, Sauerbruch T. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 1997; 349: 697-698
21. Càrdenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 460-467
22. Caregaro L, Lauro S, Angeli P, Merkel C, Gatta A. Renal water and sodium handling in compensated liver cirrhosis: mechanism of the impaired natriuresis after saline loading. *Eur J Clin Invest* 1985; 15: 360-364
23. Caruntu FA, Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006; 15: 51-56
24. Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 261-266

25. D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 1282-1293
26. Davenport A, Davison AM, Will EJ. Membrane biocompatibility: effects on cardiovascular stability in patients on hemofiltration. *Kidney Int* 1993; 41(Suppl): S230-234
27. Davison AM. Hepatorenal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 8: 24-31
28. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Dhumeaux D. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374-380
29. Fernandez-Rodriguez C, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Andrade A, Rodriguez-Martinez D. Atrial natriuretic factor in cirrhosis: relationship to renal function and hemodynamic changes. *J Hepatol* 1994; 21: 211-216
30. Flint A. Clinical report on hydro-peritoneum, based on an analysis of forty-six cases. *Am J Med Sci* 1863; 45: 306-339
31. Garcia-Tsao G. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of cirrhotic refractory ascites. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 380-389
32. Gerok W, Blum HE. *Hepatology*. München: Urban und Schwarzenberg; 1995
33. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, Navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236
34. Gines P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, Rodes J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 175-189
35. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-1827
36. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, Rodes J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128
37. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, Kamath PS. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004; 40: 484-488
38. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27: 35-41

39. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956; 2: 1221-1225
40. Helwig FC, Schulz CB. A liver kidney syndrome. Clinical, pathological and experimental studies. *Surg Gynecol Obstet* 1932; 55: 570-580
41. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, Harry D, Moore K. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999; 353: 294-295
42. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7: 660-664
43. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, Starzl TE. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973; 289: 1155-1159
44. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, Testa G, Abbasoglu O, Husberg BS, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997; 64:1760-1765
45. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dixon ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470
46. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995; 17: 135-146
47. Kiser TH, Fish DN, Obritsch MD, Jung R, MacLaren R, Parikh CR. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1813-1820
48. Koppel MH, Coburn JN, Mims MM, Goldstein H, Boyle H, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 1367-1371
49. Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980; 238: R390-R394
50. Kürer I, Sommerer A, Puhl G, Kaisers U, Boemke W. Hepatorenales Syndrom. *Anaesthesist* 2006; 55: 95-109
51. La Villa G, Salmeron JM, Arroyo V, Bosch J, Gines P, Garcia-Pagan JC, Gines A, Asbert M, Jimenez W, Rivera F, et al. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992; 102: 2114-2119

52. Lichtman SS, Sohval AR. Clinical disorders with associated hepatic and renal manifestations, with especial reference to the so-called "hepatorenal syndrome". *Am J Dig Dis* 1937; 4: 26
53. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis: the "overflow" theory of ascites formation. *Ann N Y Acad Sci* 1970; 170: 202-206
54. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 327: 533-541
55. Merli M, Salerno F, Riggio O, De Franchis R, Fiaccadori F, Meddi P, Primignani M, Pedretti G, Maggi A, Capocaccia L, Lovaria A, Ugolotti U, Salvatori F, Bezzi M, Rossi P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.). *Hepatology* 1998; 27: 48-53
56. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, Berger ED, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Looock J, Lohr JM, Liebe S, Emmrich J, Korten G, Schmidt R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277-286
57. Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci (Lond)* 1997; 92: 433-443
58. Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1774-1778
59. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleurot C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranet JF. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923-930
60. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003; 37: 233-243
61. Orr TG, Helwig FC. Liver trauma and the hepatorenal syndrome. *Ann Surg* 1939; 110: 683-692
62. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-948

63. Papper S, Belsky JL, Bleifer KH. Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I. Description of clinical and laboratory features. *Ann Intern Med* 1959; 51: 759-773
64. Perez GO, Golper TA, Epstein M, Oster JR. Dialysis, hemofiltration and other extracorporeal techniques in the treatment of renal complications of liver disease. In: *The kidney in liver disease*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1996. p. 517-528
65. Persson PB, Ehmke H, Nafz B, Kirchheim HR. Sympathetic modulation of renal autoregulation by carotid occlusion in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990; 258: 364-370
66. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649
67. Rees CJ, Rose JD, Record CO, Day CP, Bassendine MF, James OF, Hudson M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a limited role in refractory ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 969-973
68. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, Danovitch GM, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, Busuttill RW. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 2006; 141: 741-742
69. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterol* 2007a; 133: 825-834
70. Salerno F, Gerbes AL, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007b; 56: 1310-1318
71. Sanyal AJ, et al. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *AASLD Annual Meeting* 2006
72. Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinski J, Sauerbruch T. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver Int* 2006; 26: 834-839
73. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, Sauerbruch T. Comparison of MELD, Child-Pugh and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1167-1174
74. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arteriolar vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157
75. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004; 10: 1109-1119

76. Sherlock S, Shaldon S. The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis: a review. *Gut* 1963; 4: 95-195
77. Sola-Vera J, Minana J, Ricart E, Planella M, Gonzalez B, Torras X, Rodriguez J, Such J, Pascual S, Soriano G, Perez-Mateo M, Guarner C. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37: 1147-1153
78. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409
79. Stickel F, H.K. S, Hahn EG, Schuppan D. Alcohol liver disease - established treatment and new therapeutic approaches. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 333-342
80. Testro AG, Wongseelashote S, Angus PW, Gow PJ. Long-term outcome of patients treated with terlipressin for types 1 and 2 hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; Epub ahead of print.
81. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43-48
82. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1066-1079
83. Wiesner RH, Edwards E. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee, et.al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96
84. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, al. e. MELD and PELD: application on survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580
85. Wilkinson SP, Williams R. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gut* 1980; 21: 545-554
86. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55-64

## 8. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. M. Schepke für die Überlassung des interessanten Themas und die Unterstützung meiner Arbeit bedanken.

Für die fachliche Betreuung im Bereich der statistischen Auswertung gilt mein Dank Manuela Bogdanow, die Mitarbeiterin am Institut für Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn war.

Eine große organisatorische Hilfe war Dagmar Bammer aus der Arbeitsgemeinschaft Portale Hämodynamik und dafür danke ich ihr ebenfalls recht herzlich.

Des Weiteren danke ich Dr. med. Beate Appenrodt für ihre freundliche und kollegiale Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern und bei meinem Freund Dr. med. Michael Golatta, sowie bei allen Freunden bedanken, die mich im Laufe dieser Arbeit moralisch unterstützt haben und mir stets mit Anregungen zur Seite standen. Danke für die viele Geduld auf dem Wege bis hierher und für wertvolles Korrekturlesen.