Aus der Medizinischen Klinik I

des St. Josef - Hospitals - Universitätsklinik -

der Ruhr - Universität Bochum

Kommissarische Leiterin: Priv. - Doz. Dr. med. G. Schmidt - Heinevetter

---

Vergleich von Pfortaderflußgeschwindigkeit (sonographische Duplexmessung) mit Leberstoffwechselparametern (^{13}C-Methacetin-Atemtest) bei Patienten mit strukturellen / funktionellen Leberaffektionen und einem Kontrollkollektiv

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der Ruhr - Universität Bochum

vorgelegt von

Christian Mölleken

aus Rheinhausen / Duisburg

1999

„Vergleich von Pfortaderflußgeschwindigkeit (sonographische Duplexmessung) mit Leberstoffwechselparametern (^{13}C-Methacetin-Atemtest) bei Patienten mit strukturellen / funktionellen Leberaffektionen und einem Kontrollkollektiv“

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S :

1 Einleitung 1

2. Material und Methode 4

2.1 Duplexsonographie der Pfortader 4

2.2 ^{13}C-Methacetin-Atemtest 13

2.3 Kollektive 20

2.4 Datenpräsentation und statistische Methoden 22

3. Ergebnisse 25

3.1 Charakterisierung der Kollektive 25

3.2 Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Spannweite, Minimum und Maximum 42

3.3 Multiple lineare Regressionsanalyse 64

3.4 Prüfung auf Normalverteilung des Alters: Kolmogoroff-Smirnow-Test 69

3.5 t - Test für unverbundene Stichproben bezüglich der Normalverteilung des Alters 75

3.6 Darstellung der Altersnormalverteilung im P-P-Plot 77

3.7 Histogramme über die Altersverteilung 79

3.8 Balkendiagramme 80

3.9 Hoch - Tief - Diagramm 83

3.10 Box - and - whiskers - Plots 84

4 Diskussion 87

4.1 Methodendiskussion 87
4.2 Modelldarstellung von hepatischem Blutfluß und Leberfunktion 91
4.3 Ergebnisdiskussion 93
4.4 Bewertung der Studienergebnisse 103

5 Zusammenfassung 105

6 Literaturverzeichnis 107

7 Abbildungsverzeichnis 122

Dekan: Prof. Dr. med. U. Eysel

Referentin: Priv. - Doz. Dr. med. G. Schmidt - Heinevetter

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Zidek

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 2000

1 Einleitung

1843 machte der österreichische Physiker Johann Christian Doppler (1803 - 1853) die Feststellung: „Die Wellenlänge des Schalls ist abhängig von der Bewegung der Schallquelle und des Beobachters relativ zueinander“. Das auf dieser Erkenntnis basierende Dopplerprinzip erweiterte wesentlich die Möglichkeiten in der Ultraschalldiagnostik seit Einführung in die Medizin zu Beginn der siebziger Jahre [1]. Die Reflexion des Schalls durch Blutkörperchen bildet dabei die Grundlage der Duplexsonographie. Aus der Frequenzverschiebung der sich bewegenden Blutbestandteile ist eine Berechnung der Blutflußgeschwindigkeit möglich. Über die Spektraldarstellung mit einem eindimensional gepulsten Doppler kann eine quantitative Blutflußmessung durchgeführt werden [2].

In der Kardiologie wandten Holen et al. 1977 als erste die Duplexsonographie an, um die mitrale Blutflußrate bei Patienten mit Mitralstenose zu bestimmen [3]; zeitgleich setzte Loh sie in der Gastroenterologie zur Unterscheidung von Gallengängen und Pfortaderästen ein [2]. Von Greene et al. wurden 1981 die ersten duplexsonographischen Messungen des Pfortaderflusses vorgenommen, Kawamura et al. führten 1983 erste quantitative Flußmessungen der Pfortader bei verschiedenen Lebererkrankungen durch [4].

Die Bestimmung der Leberdurchblutung läßt sich auch mit anderen Methoden durchführen, die in den folgenden Jahren bei Vergleichsmessungen zu einer Validierung der Duplexsonographie führten. Im Vergleich zu cineangiografischen Methoden [5] und der indirekten Leberblutflußmessung anhand der Indocyanin-Grün-Clearance [6] konnte für die Duplexsonographie eine signifikante Korrelation zu beiden Meßverfahren festgestellt werden. Als Ergänzung der Splenoportographie [7] soll sie in der Beurteilung des portalvenösen Systems zur Diagnosesicherung beitragen. Nuklearmedizinisch ist durch Inhalation bzw. Injektion eines Tracers (XE - 133, Tc - 99m) sowie durch Kontrastmittelinfusion in der CT - Angiographie ebenfalls eine Messung der Leberdurchblutung möglich [8,9]. In Tierversuchen von Dauzat mit elektromagnetischen Pfortaderflußmessungen konnte auch eine Korrelation zur Duplexsonographie aufgezeigt werden [25]. Lediglich die MR - Angiographie scheint in der Diagnose portaler Hypertension eine größere Reliabilität aufzuweisen als die Duplex- sonographie [10]. Beide Verfahren haben gemeinsam, nichtinvasiv und nichtstrahlend zu sein. Zudem kann auf die Applikation von Kontrastmitteln verzichtet werden. Für die Duplexsonographie sprechen die breiteren Einsatzmöglichkeiten durch geringen personellen und technischen Aufwand und die daraus resultierende Kostengünstigkeit. Heute hat die Duplexsonographie ihre Anerkennung gefunden als einfache, nichtinvasive und zuverlässige Methode in der Diagnose von veränderter portaler Hämodynamik [5,11,12]: Die Farbkodierung des Dopplersignals neuerer Ultraschallgeräte erlaubt einen schnelleren Überblick über die Durchblutungsverhältnisse. Eine Lokalisation der Gefäße und die Beurteilung ihres Verlaufs ist einfacher als mit der konventionellen PW - Duplexsonographie. Diese

bietet jedoch den Vorteil, daß exaktere Messungen der Flußgeschwindigkeit möglich sind und sich Widerstandsindizes zur Beurteilung des Blutflusses berechnen lassen. Da in dieser Arbeit Pfortaderflußgeschwindigkeitsmessungen vorgenommen werden sollen, wird ausschließlich die PW - Duplexsonographie eingesetzt werden. Zahlreiche Untersuchungsergebnisse [13 - 20] und Studien u.a. von Mildenberger et al., Ohnishi et al. sowie Seitz et al. belegen, daß diese Blutflußmessungen reproduzierbar sind [21-24]. Die Duplexsonographie ist somit ein ausreichend validiertes Verfahren, das es ermöglicht, bei Patienten mit strukturellen / funktionellen Leberaffektionen hämodynamische Veränderungen zu messen.

Zu den Aufgaben der Leber zählen der Glukosestoffwechsel, der Abbau aufgenommener Aminosäuren, die Speicherung von Glykogen, Eiweißen und Vitaminen und zahlreiche Entgiftungsfunktionen. Bereits 1920 stellte der Medizinstudent Dodds [50 a] fest, daß sich durch Nahrungsaufnahme die CO_2 - Konzentrationen in der Exspirationsluft ändern, und heute lassen sich Kinetik und Ablauf dieser Leberfunktionen durch die Einnahme isotopenmarkierter Testsubstanzen untersuchen, da sich die Änderung des Isotopenverhältnisses über die Zwischenprodukte bis zum Endprodukt fortsetzt. Zur Änderung des Isotopenverhältnisses in der Ausgangssubstanz können entweder radioaktiv markierte Moleküle zugemischt oder durch Trenntechniken in der Testsubstanz angereichert werden. Meist wird das Kohlenstoffisotopenverhältnis wegen der Schlüsselrolle des Kohlenstoffs im Stoffwechsel geändert. Während früher wegen des einfachen Nachweises hauptsächlich das radioaktive Isotop ^{14}C eingesetzt wurde, wird heute auf den Einsatz radioaktiver Testsubstanzen verzichtet. Dazu wird das Verhältnis der stabilen Kohlenstoffisotope ^{12}C und ^{13}C geändert, indem der Anteil des ^{13}C - Isotops auf 99% angereichert wird. Bei Verabreichung der markierten Testsubstanz kann durch Abbau im Stoffwechsel ein Anstieg des $^{13}CO_2$ / $^{12}CO_2$ - Verhältnisses festgestellt werden. Höhe des Anstiegs und zeitlicher Verlauf des infrarotspektrometrisch gemessenen $^{13}CO_2$ / $^{12}CO_2$ - Verhältnisses erlauben Aussagen über die Leberstoffwechselfunktion des Patienten. Als Substrat zur Überprüfung der Leberfunktion durch einen Atemtest eignet sich ^{13}C - markiertes Methacetin, das ungiftig ist und in den Leberstoffwechsel eingeht, obwohl es im natürlichen Stoffwechsel nicht auftritt. Matsumoto et al. berichten über den erfolgreichen Einsatz von ^{13}C - Methacetin zur Überprüfung der Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose und Hepatitis in unterschiedlich starker Ausprägung [26]. Klatt et al. verabreichten nüchternen Patienten jeweils 2 mg ^{13}C - Methacetin / kg Körpergewicht in einem Glas schwarzen Tee [27]: Durch Bestimmung des $^{13}CO_2$ / $^{12}CO_2$ - Verhältnisses nach 20 min als DOB 20 konnte mit einer Sensitivität von 93,5% und einer Spezifität von 95% zwischen zirrhotischer und nichtzirrhotischer Hepatopathie unterschieden werden. Mit einer Korrelation von r = 0,67 zur Child - Pugh - Klassifikation zeigt sich der ^{13}C - Methacetin - Atemtest durch Bestimmung des DOB 20 - Wertes überlegen gegenüber dem MEGX - Test oder der Indocyanin - Grün - Clearance (r = 0,39 bzw. r = 0,43). Er erlaubt offensichtlich eine schnelle, zuverlässige und den Patienten nicht belastende Überprüfung der Leberfunktion.

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß es bei einer Leberschädigung zu einer Veränderung der Pfortaderflußgeschwindigkeit kommen kann. In dieser Arbeit soll über die bisher erhobenen Daten hinaus im Sinne einer Pilotstudie bei Patienten mit strukturellen / funktionellen Leberaffektionen untersucht werden, ob zwischen der im ^{13}C-Methacetin-Atemtest ermittelten Leberfunktion und der in der Duplexsonographie gemessenen Pfortaderflußgeschwindigkeit ein Zusammenhang besteht.

2 Material und Methode

2.1 Duplexsonographie der Pfortader

2.1.1 Instrumentarium

Die dopplersonographischen Untersuchungen wurden alle an einer Ultraschalleinheit Hitachi CS - 9300 durchgeführt. Bei diesem Gerät handelt es sich um ein Realtime - B - Bild - System mit nachgerüsteter 1 -D - Dopplereinheit (Duplexsonographie). Der eingesetzte Pulsed - wave - Doppler kann simultan mit dem Realtime - B - Bild dargestellt werden. Sendung und Empfang des Ultraschalls erfolgen pulsweise, der Empfänger bestimmt die Zeitspanne zwischen Sendung und Empfang. Aus dieser Zeitspanne ist eine Berechnung der Tiefe möglich, in der der Schall reflektiert wird; damit wird eine gute Tiefenlokalisation ermöglicht, die wichtig ist für Messungen von Abdominalgefäßen wie der Pfortader. Ein Nachteil gegenüber dem Continuous - wave - Doppler mit kontinuierlicher Sendung und Empfang ist, daß die meßbare maximale Flußgeschwindigkeit niedriger ist, was aber bei venösen Flußmessungen von geringerer Bedeutung ist.

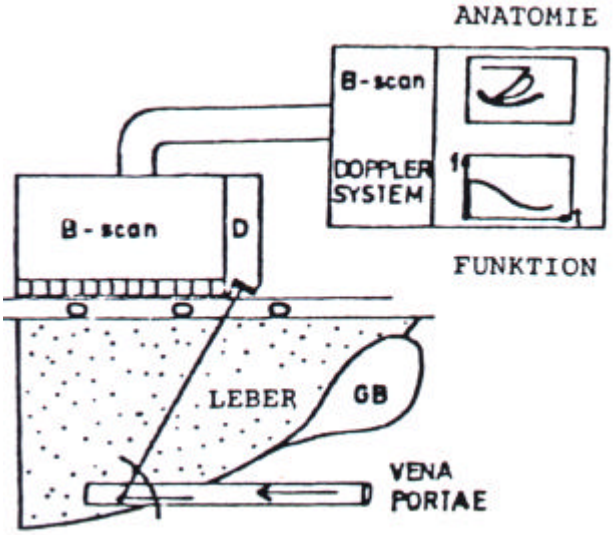


Abb. 2.1.1-1: Prinzip der Duplexsonographie der Pfortader [A 1]

Bei den Untersuchungen wurde ein 3,5 MHz Sektorschallkopf verwendet; die Schallkopffrequenz ist definiert als die Anzahl der pro Zeiteinheit gesendeten Impulse. Für die Messung niedriger Flußgeschwindigkeiten im venösen Bereich empfiehlt sich ein solcher Schallkopf mit niedriger Schallkopffrequenz.

Tabelle 2.1.1-1: Spezifikation des 3,5 MHz Sektorschallkopfes

Sendefrequenz:	3,5 MHz
Verstellbereich vertikaler Fokus:	12 - 135 mm
Elementkristalle:	192

Ausgehend von der Schallkopfspitze hat dieser Sektorschallkopf einen Abtastsektor von 90 ^{o}, wobei auch der gepulste Dopplerbetrieb möglich ist. Durch die simultane Darstellung des PW - Dopplers mit dem Realtime - B - Bild ist es möglich, das Sample - Volume (Meßvolumenanzeige) entlang des Dopplerstrahls zu verschieben. In diesem Bereich wird die Messung des Dopplerspektrums vorgenommen. Durch zwei kleine waagerechte Linien wird das Sample - Volume begrenzt und sollte zur exakten Messung in die Mitte des Gefäßes positioniert werden. Zur optimalen Gefäßanpassung läßt sich die Meßvolumenanzeige von 1 mm - 15 mm variieren. Das Dopplerspektrum ist definiert als Summe aller gemessenen Flußgeschwindigkeiten im Meßbereich pro Zeiteinheit.

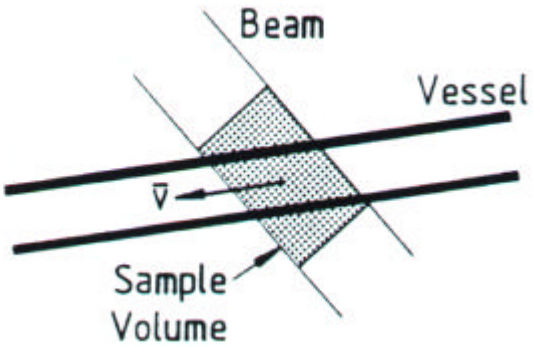


Abb. 2.1.1-2: Das Doppler Sample-Volume muß den inneren Gefäßdurchmesser umfassen. Unter dieser Voraussetzung ist eine Berechnung der mittleren Blutflußgeschwindigkeit aus der Verschiebung des Dopplerspektrums möglich [A 2]

Das Gerät arbeitet mit einer Pulswiederholungsfrequenz von 1 kHz - 16 kHz. Diese ist abhängig von der Tiefe des gemessenen Gefäßes, da vor dem Aussenden einer neuen Pulswelle erst der Empfang der vorherigen abgewartet werden muß. Es wurde somit für die Pfortader als tiefliegendes Gefäß mit niedriger Flußgeschwindigkeit eine

niedrige Pulswiederholungsfrequenz gewählt. Das Bild wurde in allen PW - Dopplermessungen in Echtzeit dargestellt. Dabei betrug die maximale Pulswiederholungsfrequenz 16 kHz.

2.1.2 Einfluß von Meßfehlern

Die Flußgeschwindigkeit des Blutes wird in der folgenden Doppler - Gleichung durch Bestimmung der Frequenzverschiebung zwischen gesendetem und empfangenem Signal beschrieben:

$$v = (\Delta f \cdot c) : (2fo \cdot \cos \theta)$$

Legende:

v:	Flußgeschwindigkeit des Blutes
Δf:	Frequenzänderung der ausgesendeten Doppler - Impulse (Dopplershift)
fo:	Sendefrequenz
c:	Schallgeschwindigkeit in menschlichem Gewebe (ca. 1540 m/s)
$\cos \theta$:	Kosinus zum Winkel aus Ultraschallstrahl und Blutflußrichtung

Es wird aus der Gleichung ersichtlich, daß für die Meßgenauigkeit die Bestimmung des Winkels θ nicht unbedeutend ist. Mit zunehmendem Winkel von 0° nach 90° wächst der Meßfehler, da der Winkel als Cosinusfunktion in den Nenner eingeht. Die Flußgeschwindigkeit wird weder über- noch unterschätzt bei einer parallelen Anordnung des Dopplerstrahls zur Flußrichtung, wobei 60° als äußerste Grenze für quantitative Flußmessungen erachtet werden. Bei Überschätzung des Dopplerwinkels ist der Meßfehler höher als bei Unterschätzung [28]. Der Winkel zwischen Gefäßachse und Dopplerstrahl läßt sich anhand eines Winkelcursors durch eine Hilfslinie bestimmen, und die gemessene Flußgeschwindigkeit wird vom Ultraschallgerät nach der erwähnten Doppler - Formel berichtigt. Es wurde in dieser Arbeit Messungen mit einem Winkel von weniger als 60^0 vorgenommen, so daß auch ohne Winkelkorrektur eine ausreichend genaue Messung der Flußgeschwindigkeiten möglich war (siehe Abb. 2.1.2-1, Seite 7).

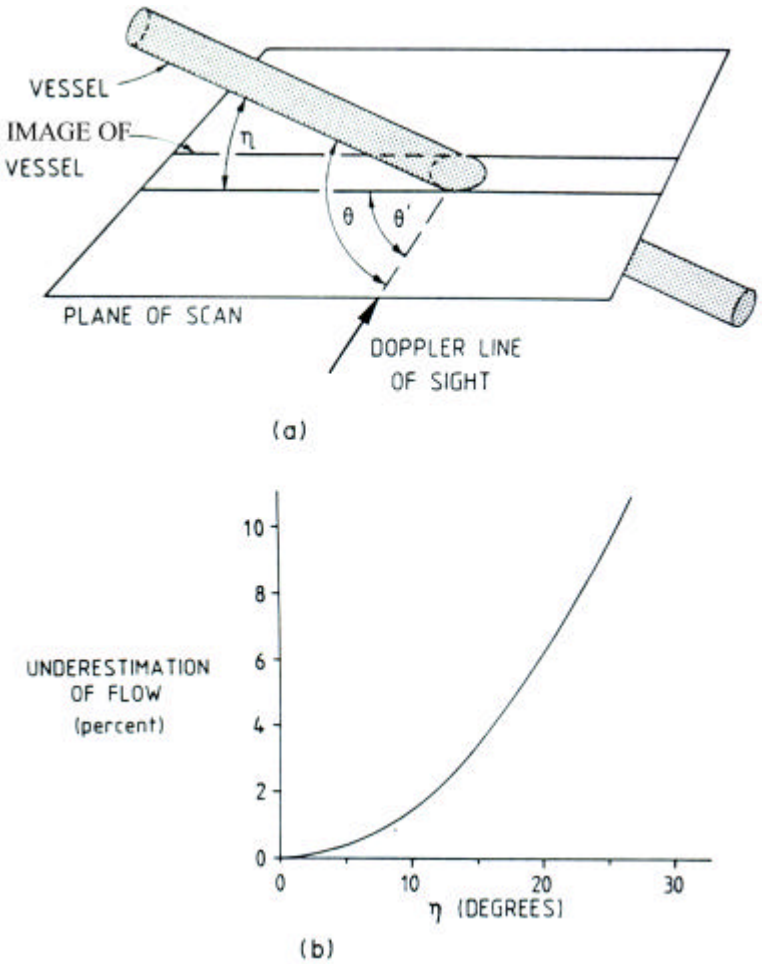


Abb. 2.1.2-1: (a) Der Näherungswinkel θ kann nicht korrekt bestimmt werden, wenn das Gefäß nicht in der Detektionsebene des Dopplerstrahls im B- Bild liegt. Hier wird das Gefäß gezeigt, wie es die Ebene im Winkel η schneidet. Der wahre Näherungswinkel θ' ist kleiner als der wahre Winkel θ und wird deswegen unterschätzt. (b) Die resultierende Unterschätzung des Gefäßflusses ist glücklicherweise gering (3% oder weniger bei $\eta < 15°$) [A 3].

Um Artefakte durch fortgeleitete Pulsationen bei starker Darmperistaltik oder Bewegung der Gefäßwand zu vermeiden, muß ein Wandfilter eingesetzt werden, der an das zu messende Gefäß richtig angepaßt werden sollte. Bei Pfortaderflußmessungen mit niedriger Flußgeschwindigkeit ist dies ein niedriger Filter von 100 Hz, bei zu hohem Wandfilter kann fälschlicherweise ein Nullfluß gemessen werden. Das verwendete Gerät bietet Filterabstufungen von 50 Hz - 200 Hz.

Der Blutvolumenfluß in einem Gefäß läßt sich bei bekannter Querschnittsfläche des untersuchten Gefäßes und bekannter Strömungsgeschwindigkeit leicht nach folgender Formel berechnen:

$$Vol. = A \cdot v \quad [cm^3/s]$$

Bei annähernd runden Gefäßen wie z.B. der Aorta oder der Vena cava kann die Querschnittsfläche ausreichend genau aus dem gemessenen Querdurchmesser berechnet werden. Für die Berechnung einer Kreisfläche gilt folgende Formel:

$$A = \pi d^2 / 4 \quad [cm^2]$$

Bei Gefäßen mit kleinem Durchmesser oder ovalem Querschnitt wie der Pfortader kann jedoch durch den Querdurchmesser keine Berechnung der Querschnittsfläche mit oben genannter Formel durchgeführt werden. Man behilft sich mit der Gefäßplanimetrie, die bei der Querschnittsflächenbestimmung aber eine größere Ungenauigkeit und Untersucherabhängigkeit aufweist als die einfache Berechnung anhand des Querschnittsdurchmessers. Erhebliche Meßfehler sind von Gill et al. festgestellt worden [28].

Abb. 2.1.2-2: Längs- und Querschnittsansichten eines Gefäßes mit ovalem Querschnitt. Je nach Winkel des einfallenden Ultraschallstrahls wird ein Durchmesser zwischen d und (1/3 d) gemessen werden. Dies führt zu einem Meßfehler von mehr als 30 % bei der Querschnitts-flächenberechnung des Gefäßes, wenn eine runde Grundfläche angenommen wird [A 4].

Dies könnte eine Erklärung für die in der Literatur bei verschiedenen Autoren stark abweichenden Angaben bezüglich des Stromzeitvolumens in der Pfortader sein: Bei Gesunden ermittelten Seitz / Kubale 622 ± 165 ml/min, Moriyasu hingegen 929,5 ± 209,9 ml/min; bei Patienten mit Zirrhose / portaler Hypertension nennen Seitz und Kubale nur 544 ± 375 ml/min, Ohnishi et al. aber 690 ± 258 ml / min als Stromzeitvolumen der Pfortader [5]. Geringer sind die Abweichungen der Pfortaderflußgeschwindigkeitsmessungen, wie folgende Tabelle verdeutlicht:

Vergleich der mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit von gesunden Patienten mit der von Patienten mit Zirrhose / portaler Hypertension bei verschiedenen Autoren:

	Gesunde Patienten:	**Zirrhose / portale Hypertension:**
Autor:	**v mean** [**cm/s**]	**v mean** [**cm/s**]
Seitz / Kubale	15,2 ± 2,9	7,6 ± 2,8
Moriyasu	14,4 ± 3,4	?
Kawamura	≈12 - 14,4	?
Saito	≈13 - 15,6	≈9,3 - 11,2
Nakayama	?	≈10,5 - 11,5
Ohnishi	?	≈8,5 - 9,3

Tabelle 2.1.2-1: v mean = mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit [cm/s]. Die von verschiedenen Autoren [5] gemessenen mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeiten bei Gesunden und bei Patienten mit Zirrhose / portaler Hypertension

Es wird ersichtlich, daß die Pfortaderflußgeschwindigkeitsmessungen von Ohnishi et al. [5] weniger differieren als die oben genannten Pfortaderflußvolumenmessungen. Um interindividuelle Meßungenauigkeiten zu vermeiden und die eigenen Messungen mit denen anderer Autoren vergleichen zu können, soll in dieser Arbeit deshalb nur die Messung der Pfortaderflußgeschwindigkeit vorgenommen werden.

Die Messung der Pfortaderflußgeschwindigkeit erfolgt ausschließlich im hilären Bereich, da eine erhebliche Untersucherabhängigkeit für Messungen im rechten Pfortaderast und im extrahepatischen Anteil der Pfortader festgestellt wurde, nicht aber im Leberhilus [29] (siehe Abb. 2.1.5-1, Seite 12).

Fehlmessungen mit zu <u>niedriger</u> Flußgeschwindigkeit oder fälschlich gemessenem Nullfluß können folgende Ursachen haben:

- Dopplerwinkel = 90°
- zu niedrig gewählte Sendeenergie
- zu hoch gewählte Pulswiederholungsfrequenz
- zu hoch gewählter Wandfilter
- zu hohe Schallkopffrequenz - Sample - Volume war außerhalb des Gefäßes positioniert
- Gefäß wurde durch Schallkopf komprimiert
- Gerät war defekt

Fehlmessungen mit zu <u>hoher</u> Flußgeschwindigkeit oder zahlreichen Artefakten können folgende Ursachen haben:

- Atmung
- Darmperistaltik
- fortgeleitete arterielle Pulsationen bei Aszites und besonders schlanken Patienten - hoher Fluß bei Dialyse Shunt (Stenosen)
- zu hoch gewählte Sendeenergie - zu niedrig gewählte Pulswiederholungsfrequenz - zu niedrig gewählter Wandfilter

2.1.3 Verwendete Meßoptionen

Die Blutflußschwankungen können nach Einfrieren des Bildes in der Spektraldarstellung ausgewertet werden. Dabei erhält man folgende Meßparameter:

- *Flußgeschwindigkeit:* Drei Geschwindigkeitsmessungen in einem eingefrorenen Bild, wobei v max = höchste systolische Geschwindigkeit, v min = niedrigste diastolische Geschwindigkeit und v mean = mittlere Geschwindigkeit ist.
- *Widerstandsindizes:* Messung von flußspezifischen Parametern; Resistivity - Index = R_I = v max - v min / v max und Pulsatility - Index = P_I = v max - v min / v mean

Diese Meßparameter sind für die Beurteilung der portalen Hämodynamik am wichtigsten.

Es werden mindestens drei Messungen durchgeführt; die Dokumentation erfolgt durch das Ausdrucken von Bildern mit simultaner Darstellung des Dopplerspektrums (mit ausgemessener Pfortaderflußgeschwindigkeit und den entsprechenden Widerstandsindizes) und dem B - Bild zum Zeitpunkt der Flußgeschwindigkeitsmessung. Um intraindividuelle Meßfehler gering zu halten, wird von den erhobenen Meßparametern der Mittelwert berechnet.

2.1.4 Biologische Wirkungen des diagnostischen Ultraschalls

Bei einem heute in der Klinik routinemäßig und ohne Bedenken angewandten Verfahren mußte eine Unschädlichkeit des Ultraschalls bewiesen werden. Zahlreiche Untersuchungen [30-35] belegen, daß der Ultraschall risikolos ist und bezüglich einer Gesundheitsgefährdung bedenkenlos eingesetzt werden kann.

2.1.5 Messung an der Pfortader

Die Leber erhält das venöse Blut aus dem Verdauungstrakt über die Pfortader. Dabei vereinigen sich die Vena lienalis und die Vena mesenterica superior hinter dem Pankreas zum Pfortaderhauptstamm, der durchschnittlich einen Durchmesser von 10 - 11 mm und eine Länge von ca. 6,5 cm besitzt [24] . Von dorsal kreuzt er den oberen Teil des Duodenums und erreicht im Ligamentum hepatoduodenale die Leberpforte; dort findet die Aufteilung der Pfortader in einen rechten und linken Ast statt, die sich ihrerseits in Segment- und Subsegmentgefäße verzweigen.

Die Pfortaderflußgeschwindigkeit wurde kurz vor der intrahepatischen Aufzweigung der Pfortader in den linken und rechten Ast unmittelbar in der Leberpforte gemessen (Abb. 2.1.5-1). Bereits erwähnte Untersuchungen [29] belegen, daß es eine signifikante Untersucherabhängigkeit bei Messungen im rechten Pfortaderast und im extrahepatischen Pfortaderanteil gibt, nicht aber im Leberhilus. Aus den durchgeführten drei Messungen wurden die Mittelwerte der Pfortaderflußgeschwindigkeit, des Resistivity - Index R_I sowie des Pulsatility - Index P_I berechnet. Die Messungen wurden bei den Patienten in Rückenlage in der Regel am späten Nachmittag bis frühen Abend unter Nahrungskarenz durchgeführt, um falsch hohe Messungen der Pfortaderfluß-geschwindigkeit zu vermeiden. Untersuchungen zur Nahrungsabhängigkeit des Pfortaderblutflusses wurden von Gaiani et al. vorgenommen [36 - 40]. Die ersten Messungen fanden nach einer Mindestpause von fünf Minuten nach Auflegen auf die Untersuchungsliege statt, um eine Abnahme des portalen Blutflusses zu verhindern, denn laut Teichgräber et al. ist nach körperlicher Aktivität eine Abnahme des Pfortaderflusses bis zu 44 % möglich [41]. Es wurde darauf geachtet, daß die Messungen in Atemmittellage stattfanden, um respiratorische Einflüsse, wie sie anhand des Pfortaderdopplerspektrums von Abu - Youssef untersucht wurden [42], möglichst gering zu halten.

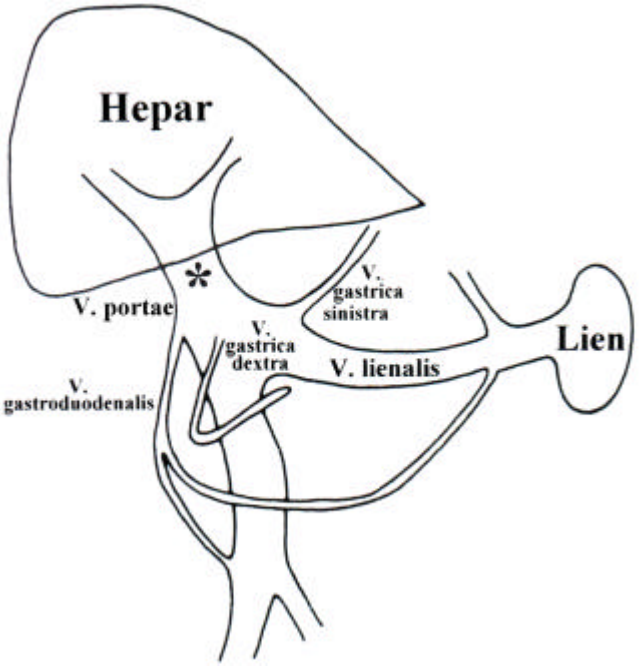


Abb. 2.1.4-1: Schema des portalen Venensystems. Um die oben beschriebene Untersucher-abhängigkeit möglichst gering zu halten, wurden alle Messungen dieser Studie ausschließlich im Leberhilus * vorgenommen [A 5]

2.2 ^{13}C - Methacetin - Atemtest

2.2.1 Instrumentarium

Die Atemproben des ^{13}C - Methacetin - Atemtests zur Testung der Leberfunktion wurde mit dem **I**nfra **R**ot **IS**otopen Analysator **IRIS®** der Firma Wagner Analysen Technik Vertriebs - GmbH , D- 28357 Bremen, durchgeführt. Der Stabilisotopen - Analysator vergleicht die $^{13}CO_2$ - und $^{12}CO_2$ - Konzentration in zwei mit derselben Atemprobe beschickten IR - Zellen mit einer Sicherheit, die besser ist als 0,3 delta-Promille. Diese hohe Genauigkeit des auf dem Meßprinzip der Infrarotspektroskopie basierenden Meßgerätes macht die Anwendung eines mit höherer Genauigkeit arbeitenden Isotopenverhältnis - Massenspektrometers für die klinische Anwendung nicht erforderlich. Nur mit der Infrarotspektroskopie war im Vergleich zu Messungen mit einem FTIR - Spektrometer, einem Diodenlaserspektrometer und einem nicht dispersiven Spektrometer eine ausreichende Meßgenauigkeit möglich [42]. Dieser Atemgasanalysator wurde auf der Basis des URAS 10 der Firma Hartmann und Braun (Frankfurt am Main) entwickelt.

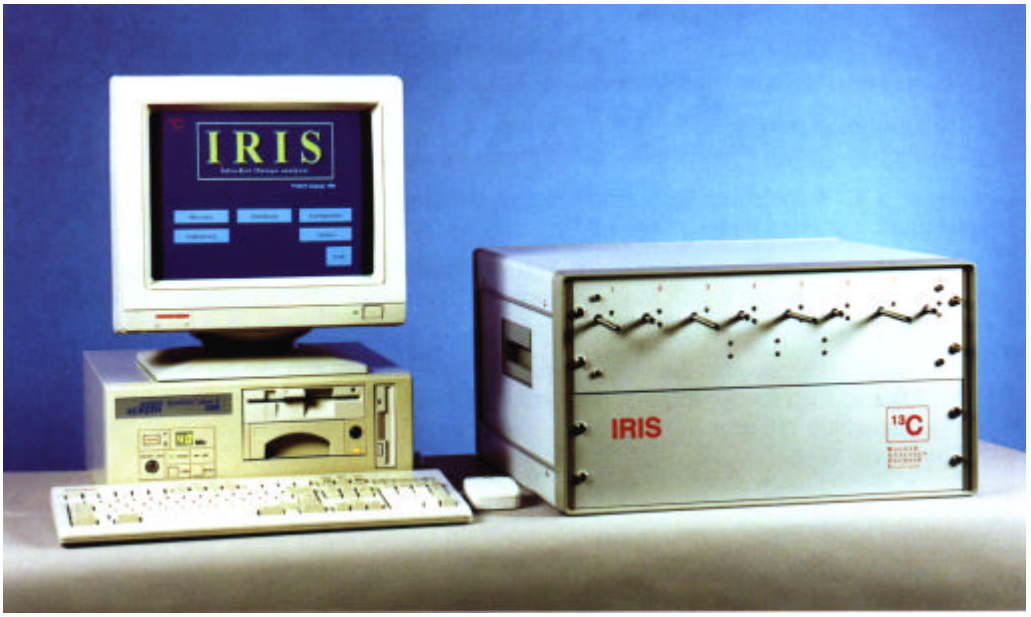


Abb. 2.2.1-1: Infra **R**ot **IS**otopen Analysator **IRIS®** der Firma Wagner Analysen Technik Vertriebs - GmbH , Haferwende 21, D- 28357 Bremen [A 6].

Zunächst soll der in der klinischen Anwendung übliche δ^{13} C-Wert als Einheit für das Isotopenverhältnis definiert werden:

$$\delta^{13}C = (R_P / R_R - 1) \cdot 1000 \text{ [‰]}$$

R_P und R_R sind dabei definiert als das Isotopenverhältnis einer bestimmten Probe bzw. einer Referenz. Der PDB - Wert 0,011237 wird normalerweise als Referenzwert eingesetzt und gibt das Kohlenstoffisotopverhältnis in Kalkstein der Pee Dee Formation in South Carolina an. Bei Atemproben liegt der δ^{13}C - Wert bei ca. - 26 ‰ , bei ^{13}C - Atemtests ist ein Anstieg auf etwa + 5 ‰ zu verzeichnen. Bei der Analyse von Atemgasen führt dies zu überschaubareren Werten als bei direkter Angabe des Isotopenverhältnisses; in der Medizin wird noch eine weitere Vereinfachung der ^{13} - Werte vorgenommen. Nur die Differenz der δ^{13} - Werte nach Verabreichen der ^{13}C - markierten Probe zum δ^{13} - Wert vor Testsubstanzverabreichung wird angegeben. Man bezeichnet diese Differenz als $\Delta\delta$ $^{13}C^{-1}$ Wert oder als DOB - Wert (delta over baseline). Eine Bestimmung des Isotopenverhältnisses ist nur möglich, wenn der δ^{13}C-Wert der Nullprobe mit angegeben wird [109].

2.2.2 Technische Voraussetzungen für einen isotopenselektiven Atemgasanalysator

Der Vol.-% - Anteil von CO_2 in der Exspirationsluft beträgt zwischen 3 - 5 Vol. %, der Rest setzt sich zusammen aus infrarotinaktiven Gasen wie Sauerstoff (16 Vol.-%), Stickstoff (78 Vol.-%) und Argon (1 Vol.-%). Organische Spurengase können aufgrund niedriger Konzentration vernachlässigt werden. Die Wasserdampfsättigung beträgt bei Körpertemperatur 100 % , das Verhältnis von $^{13}CO_2$ zu $^{12}CO_2$ 1,095±0,003 % (δ^{13}C = -25,5 ± 3 ‰) [39]. Von medizinischen Anwendern wird gefordert, daß dieses Verhältnis auf 0,7 ‰ gemessen werden muß.

Die Atemproben werden in aluminiumbeschichteten, ca. 1,5 Liter fassenden Beuteln gesammelt und sollten nicht umgefüllt werden, um eine Verfälschung zu vermeiden.

Zur Bestimmung der Kohlendioxidkonzentration wird von den Infrarotspektrometern meistens die starke Bande bei 4,3 Mikrometern (2300 cm^{-1}) gemessen, die der Anregung des Grundtons der asymmetrischen Streckschwingung entspricht. Die Schwingungsfrequenz hängt auch von der Masse des Kohlenstoffatoms ab, weil bei dieser

Schwingung das Kohlenstoffatom abwechselnd gegen die beiden Sauerstoffatome schwingt. Es resultiert eine Bandenverschiebung von 66 cm^{-1} zwischen den Bandenzentren von $^{13}CO_2$ und $^{12}CO_2$; sie wurde aus Literaturdaten berechnet. Für eine ausreichend genaue isotopenselektive Messung ist die ausreichende Trennung der Banden voneinander nötig, jedoch können sich einzelne Rotationslinien auch bei genauer Auflösung gegenseitig überlappen. So ist eine Querempfindlichkeit zu erwarten, die bei der isotopenselektiven Gasanalyse vollständig kompensiert werden muß [109].

2.2.3 Geräteaufbau eines IR - Atemgasanalysators

Bei dem Verfahren der Infrarotspektroskopie wird ohne dispersive Medien wie Gittern oder Prismen gearbeitet, die Messung beruht, wie bereits erwähnt, auf dem Vergleich des Absorptionsspektrums des Meßgases mit dem im Gerät gespeicherten Spektrum der zu bestimmenden Meßkomponente. Durch die spezifische Füllung der Empfänger mit $^{12}CO_2$ und $^{13}CO_2$ erfolgt die Speicherung des Spektrums. Das Gerät ist mit zwei IR - Kanälen ausgestattet, wobei im ersten ein Meßbereich von 0 .... 500 ppm $^{13}CO_2$, im zweiten ein Meßbereich von 0 .... 5 Vol% $^{12}CO_2$ erfaßt wird. Eine Restquerempfindlichkeit durch das in hoher Konzentration vorliegende $^{12}CO_2$ wird durch einen Gasfilter und eine mathematische Korrektur kompensiert. Eine Thermostatisierung erfolgt, um die für medizinische Messungen erforderliche Genauigkeit zu erzielen. Der Analysator besteht aus einer Infrarotquelle, zwei Meßküvetten, zwei Empfängern sowie der Meßelektronik und dem Träger mit Thermostat. Er wird mit 24 VDC versorgt. Die meßtechnischen Daten und Steuersignale werden über eine digitale Schnittstelle zum Rechner übertragen.

Das Gerät besitzt in jedem Kanal eine Kalibrierungseinheit, die über eine selektiv mit Gas gefüllte Kalibrierküvette verfügt und eine einfache Kalibrierung möglich macht. Das Meßgas wird bei der Kalibrierung durch Nullpunktgas ersetzt, die Kalibrierküvette wird elektromagnetisch in den Strahlengang geschoben. Aus der Umgebungsluft kann das Nullpunktgas einfach gewonnen werden, indem man diese über einen CO_2 - Absorber leitet. Es kann somit auf den Einsatz teurer Isotopengase verzichtet werden; die Kalibrierungsküvette ist über Jahre stabil.

2.2.4 Validität der IR - Spektroskopie

Die Infrarotspektroskopie wurde natürlich mit etablierten Verfahren wie der Isotopenverhältnis - Massenspektrometrie auf Korrelation zueinander verglichen. Die Gleichung der Regressionsgrade lautet:

$$y = 0{,}998\ x - 0{,}001,\ r = 0{,}999,\ n = 50.$$

Mit den vorher beschriebenen Messungen entspricht dies einer Standardabweichung von 0,3 ‰, so daß die medizinische Anforderung mit einer Grenze von 0,7 ‰ weit unterschritten wird. Nur ein einziges anderes infrarotspektrometrisches Verfahren [44] in der Literatur [44 - 49] weist eine vergleichbare Genauigkeit auf [109].

2.2.5 Klinischer Einsatz und Versuchsablauf

Für den klinischen Einsatz wurden 8 Anschlüsse für Atemprobebeutel an dem Gerät angebracht; zusätzliche Anschlüsse sind für Eichgas, Spülgas und Nullgas vorhanden, wobei in die Nullgasleitung ein CO_2 - Absorber zwischengeschaltet ist, um Raumluft als Nullgas verwenden zu können.

Die Untersuchung am Patienten sollte immer nach dem gleichen Schema ablaufen: Dem nüchternen Patienten wird zunächst eine Atemprobe als Nullprobe abgenommen. Hiermit wird das individuelle, natürliche Kohlenstoffverhältnis bestimmt. Später erhält der Patient die ^{13}C -markierte Testsubstanz, beim ^{13}C - Methacetin - Atemtest dieser Studie in 100 ml stillem Wasser aufgelöst; wegen einer möglichen Thermolabilität des ^{13}C-Methacetins (> 45°C) wurde kein warmer, schwarzer Tee verwendet. Nach 20 min wird eine Atemprobe genommen. Vor der Messung wird immer eine automatische Kalibrierung durchgeführt, bei der Nullpunkt und Endpunkt eingestellt werden. Das Meßgerät benötigt pro Beutel etwa 100 s, die gemessenen DOB - Werte können zur Dokumentation ausgedruckt werden. Untersuchungen von Klatt et al. [27] belegen, daß durch diese Bestimmung des DOB 20 - Wertes (Abb.2.2.5-1) eine zuverlässige Unterscheidung zwischen zirrhotischer und nichtzirrhotischer Hepatopathie möglich ist. Auch Matsumoto et al. [26] zeigten, daß der DOB 20 - Wert (Abb.2.2.5-2) die besten Differenzierungsmöglichkeiten bietet.

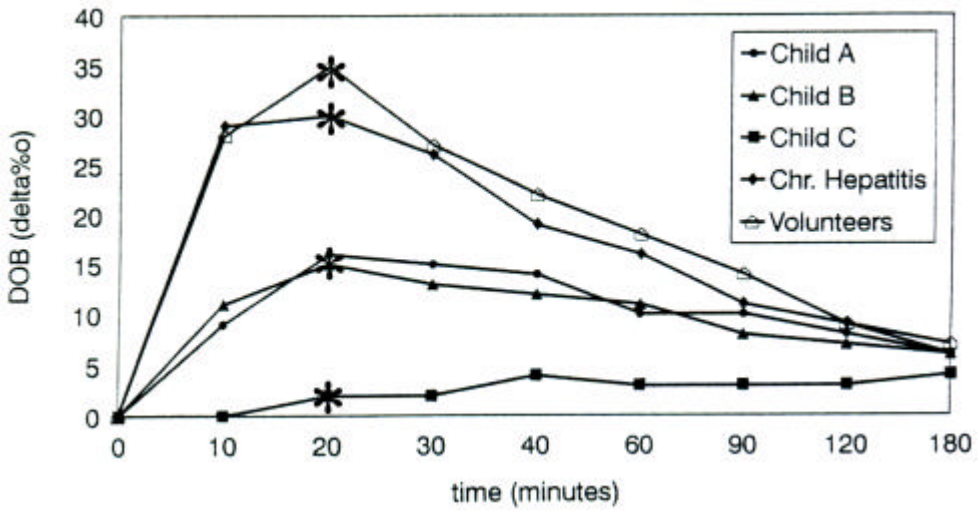


Abb. 2.2.5-1: Mittlerer Anstieg, von $^{13}CO_2$ - Werten (delta ‰) bei verschiedenen Patientenkollektiven nach Gabe von 2 mg / kg KG ^{13}C-Methacetin. Der DOB 20 - Wert ist mit * gekennzeichnet [A 7].

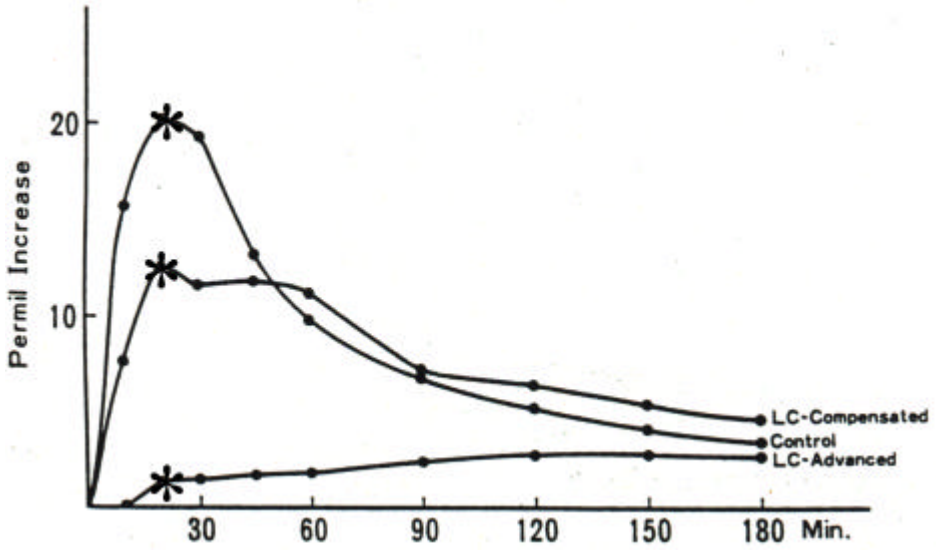


Abb.2.2.5-2: Prozentualer Anstieg von $^{13}CO_2$ in der Atemluft bei einem gesunden Kontrollkollektiv (Control) und zwei Patienten mit Leberzirrhose (LC). Abszisse: Minuten nach Methacetin Applikation; Ordinate: Prozentuale Differenz (δ‰) zwischen $^{13}CO_2$ / $^{12}CO_2$ bei Probe und Standard. Der DOB 20 - Wert ist mit * gekennzeichnet [A 8].

Der DOB 20 - Wert im ^{13}C - Methacetin - Atemtest weist weiterhin mit r = 0,67 eine bessere Korrelation zu der Child - Pugh -Klassifikation auf als der MEGX - Test und die Indocyaningrün - Clearance (r = 0,39 und r = 0,43).

2.2.6 Biologische Wirkung von ^{13}C - Methacetin

Das verabreichte ^{13}C - Methacetin [N-(4-Methoxy-^{13}C-Phenyl) Acetamid] ist ungiftig [82, 83] und tritt im natürlichen Stoffwechsel nicht auf. Es geht aber in den Leberstoffwechsel ein und wird O - demethyliert und in $^{13}CO_2$ und Acetaminophenon umgewandelt (Abb. 2.2.6-1). Da ^{13}C - Methacetin ein stabiles Isotop ist, ist eine Strahlenbelastung des Patienten ausgeschlossen. Bisher vorliegende Untersuchungen belegen den risikolosen klinischen Einsatz von ^{13}C- Methacetin, laut Klatt et al. [27] ist der ^{13}C - Methacetin - Atemtest genau und sicher, Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

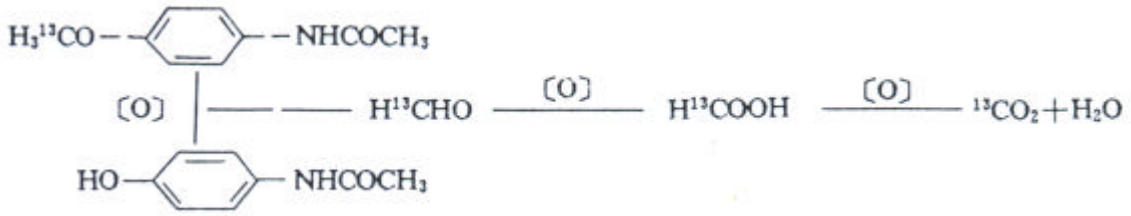


Abb. 2.2.6-1: Der Oxidationsprozeß von ^{13}C-Methacetin in vivo [A 9].

2.2.7 Einfluß von Meßfehlern

Aus folgenden Gründen können Meßungenauigkeiten auftreten:

* Bei zeitweiliger Unterbrechung der Stromversorgung ist keine ausreichende Thermostatisierung des Gerätes vorhanden und damit nur eine ungenaue Messung möglich.

* Durch Interferenz der verschiedenen Absorptionsspektren kann eine Querempfindlichkeit zu anderen Gasen auftreten, die die Konzentrationsbestimmung beeinträchtigen könnte.

* Vibrationen oder Erschütterungen, denen das Gerät ausgesetzt ist, beeinträchtigen die Meßgenauigkeit erheblich.

* Der Betrieb des Gerätes soll unter Laborbedingungen stattfinden mit einer Umgebungstemperatur von + 15°C bis +35°C und einer Luftfeuchtigkeit von weniger als 70%.

* Eine beeinträchtigte Luftzirkulation durch verschlossene Anschlüsse führt ebenfalls zu einem Temperaturanstieg des Gerätes und kann Ursache für ungenaue Messungen sein.

* Die Atemgasbeutel müssen verschlossen und trocken gelagert werden, da Feuchtigkeit innerhalb der Beutel zu einem Drift des Delta - Wertes bei der Messung eines Beutels führen kann.

* bei späterer Messung der Beutel ist auf eine sachgemäße Lagerung mit zusätzlichem Verschluß der Beutel durch eine Schlauchklemme zu achten, damit die Atemproben nicht entweichen können oder Umgebungsluft die Messung verfälschen kann.

* Bei unzureichender Entleerung des Atembeutels für eine neue Messung kann durch Restluft eine Meßungenauigkeit auftreten.

2.3 Kollektive

2.3.1 Lebergesunde Patienten als Kontrollkollektiv

10 Probanden ohne klinische Hinweise auf eine Lebererkrankung wurden parallel zur Hauptstudie untersucht, davon 5 Männer und 5 Frauen unterschiedlichen Alters. Das Alter der Probanden lag zwischen 34 und 77 Jahren (Mittelwert 55,1 Jahre). Die Studie sollte Aufschluß bringen über Normalwerte bei der duplexsonographischen Pfortaderflußgeschwindigkeitsmessung und bei dem DOB 20 - Wert im ^{13}C-Methacetin-Atemtest. Von Pfaffenbach et al. [122] hingegen wurden Normalwerte evaluiert als Delta (‰) mit Berechnung der prozentualen maximalen Wiederfindungsrate (PDR max) sowie der kumulativen Wiederfindungsrate (cPDR). Bei erfolgter Genehmigung der Studie durch die Ethik - Kommission der Ruhr - Universität Bochum haben alle Patienten nach einer Aufklärung schriftlich ihre Einwilligung gegeben, sich im Rahmen dieser Studie untersuchen zu lassen.
Laborchemische und klinische Parameter dieser Patienten lagen alle im Normbereich, sonographisch zeigte die Leber keine Auffälligkeiten. Schwere Vorerkrankungen konnten nicht eruiert werden.

2.3.2 Patienten mit Lebererkrankung

Im Zeitraum von März bis November 1998 wurden 40 Patienten mit Lebererkrankungen untersucht, wobei die Messungen von 4 Patienten wegen eines defekten Ultraschallkopfes und falsch hoher Meßergebnisse nicht in die Studie eingingen. Von den übrigen 36 Patienten waren 20 männlich und 16 weiblich. Das Alter der Patienten lag zwischen 22 und 80 Jahren (Mittelwert 56,83 Jahre). Die Patienten wurden während ihres stationären Aufenthaltes in der Abteilung Gastroenterologie / Hepatologie im St. Josef - Hospital, Universitätsklinik der Ruhr - Universität Bochum, untersucht. Dabei handelte es sich um vorwiegend gehfähige Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie und in verschiedenen Krankheitsstadien. Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Patienten mit systemischen Lebershunts und malignen Tumorerkrankungen. Bei erfolgter Genehmigung der Studie durch die Ethik - Kommission der Ruhr - Universität Bochum haben alle Patienten nach einer Aufklärung schriftlich ihre Einwilligung gegeben, sich im Rahmen dieser Studie untersuchen zu lassen.

Die Patienten wurden in folgende Kollektive eingeteilt:

- Gesamtkollektiv: Leberkranke Patienten
- Patienten mit nichtzirrhotischer / zirrhotischer Hepatopathie
- Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie der Stadien Child A - C
- Patienten mit äthyltoxischem / nichtäthyltoxischem Leberschaden
- Patienten mit Virushepatitiden
- Patienten mit Ösophagusvarizen
- Patienten mit Aszites
- Patienten mit COLD

Eine Charakterisierung der einzelnen Kollektive findet sich in Abschnitt 3.1 . Die erhobenen Meßergebnisse werden für jedes Kollektiv in Abschnitt 3.2 dargestellt.

2.4. Datenpräsentation und statistische Methoden

Die Statistik wurde computerunterstützt mit dem Statistikprogramm **SPSS für Windows ®,** Serien - Nummer 2573216, erstellt.

Zur Charakterisierung der einzelnen Kollektive werden im Abschnitt 3.1 die Laborparameter Albumin [g/dl], Bilirubin [U/l], AST (GOT) [U/l], γ -GT [U/l], AP [U/l] und Quick [U/l] als arithmetischer Mittelwert (x) ± Standardabweichung (SD) dargestellt. Der **Mittelwert** ist definiert als die Summe aller Beobachtungen geteilt durch die Anzahl dieser Beobachtungen; die Standardabweichung ist ein Streuungsmaß und läßt sich aus der Wurzel der quadrierten Abweichungen vom Mittelwert berechnen.

Im Abschnitt 3.2 wurde für die Variablen Alter; Größe ❍cm▪; Gewicht ❍kg▪; RR syst. und RR diast [mmHg], Puls/min; maximale, mittlere und minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit [cm/s], P_I und R_I als Widerstandsindizes sowie für den DOB 20 - Wert des ^{13}C-Methacetin-Atemtests Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Spannweite, Minimum und Maximum berechnet. Die **Varianz** ist definiert als Quadrat der **Standardabweichung**; die **Spannweite** als einfachstes Streungsmaß als Differenz zwischen dem kleinsten und größtem gemessenen Meßwert. Kleinster und größter Meßwert werden als **Minimum** und **Maximum** bezeichnet.

Es sollen die wichtigsten erhobenen Meßparameter, die untereinander in Beziehung stehen könnten, in einem Modell berücksichtigt werden. Hierbei gelten die gleichen Voraussetzungen wie bei der einfachen linearen Regressionsanalyse; eine Normalverteilung der untersucheten Kollektive wird gefordert. Durch die Berücksichtigung mehrerer unabhängiger Variablen erhält man ein „besseres“ Vorhersagemodell: Die Brauchbarkeit einzelner Variablen zur Vorhersage in Abhängigkeit von anderen Variablen kann analysiert werden.
In dieser Studie wurde mit der **multiplen linearen Regressionsanalyse** (Abschnitt 3.3) der Zusammenhangs zwischen Pfortaderflußgeschwindigkeit, Widerstansindizes P_I und R_I und dem DOB 20 - Wert des ^{13}C-Methacetin-Atemtests untersucht. Der DOB 20 - Wert ist die abhängige Variable, die anderen Parameter sind unabhängige Variablen. In der Regessionsanalyse wird die Abhängigkeit quantitativer Merkmale zueinander untersucht, denn erst bei festgestelltem Zusammenhang der Merkmale kann das eine zur Vorhersage des anderen eingesetzt werden. Es wird hier nur die lineare Regression betrachtet, die die Abhängigkeit der Merkmale zueinander als Regressionsgerade beschreibt. Nach C.F. Gauss stellt sie die Gerade dar, die am ehesten dem formuliertem „Kriterium der kleinsten Quadrate“ und damit dem Gesamttrend aller Punkte entspricht. Als Regressionskoeffizient

R bezeichnet man die Steigung dieser Geraden, er läßt sich aus den Daten der Stichprobe berechnen. Bei der Interpretation der Regression sollte nicht über den Bereich der gemessenen Werte hinausgegangen werden, da ansonsten unsinnige Werte resultieren.
Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit über 5% ($p > 0,05$) wurden als schwachsignifikant, unter 5% ($p < 0,05$) als signifikant und unter 1% ($p < 0,01$) als hochsignifikant gewertet. Es werden nur das Normalkollektiv und das Gesamtkollektiv der Leberkranken betrachtet.

Die **Normalverteilung** des Alters ist für jede Studie Voraussetzung zur sinnvollen Interpretation der Meßergebnisse. Zur Prüfung auf Normalverteilung bezüglich des Alters wurde der **Kolmogoroff-Smirnow-Test** (Abschnitt 3.4) eingesetzt, der dazu dient, eine Verteilungshypothese zu testen. Hierbei werden die Verteilungsfunktionen der beobachteten und theoretischen Häufigkeiten miteinander verglichen. Zur Bestätigung der Nullhypothese darf die maximale Differenz zwischen den Werten der beiden Verteilungsfunktionen nicht zu groß werden. Eine metrische Untersuchungvariable wird als Bedingung zur Untersuchung vorausgesetzt. Da erst bei größeren Stichprobenumfängen die beobachteten Abweichungen der erhobenen und theoretisch zu erwartenden Häufigkeiten zu einer Verwerfung der Nullhypothese führen würden, sollen nur die sechs größten Gruppen, nämlich das Normalkollektiv, das Gesamtkollektiv der Leberkranken, die Kollektive der Patienten mit äthyltoxischer und nichtäthyltoxischer Leberschädigung sowie die die Kollektive der Patienten mit zirrhotischer und nichtzirrhotischer Hepatopathie betrachtet werden. Unter asymptotische Signifikanz (2-seitig) wird die Überschreitungswahrscheinlichkeit angegeben. Die aufgestellte Hypothese bezüglich der Normalverteilung des Alters kann bestätigt werden, wenn die asymptotische Signifikanz über dem üblichen Signifikanzniveau liegt.

Eine weitere Überprüfung auf Normalverteilung des Alters wurde mit dem Einstichproben **t - Test** (Abschnitt 3.5) im Normalkollektiv und im Gesamtkollektiv der Leberkranken durchgeführt. Hierbei wurde ein Durchschnittsalter der deutschen Bevölkerung von 45 Jahren als Nullhypothese getestet. Ist im Bereich des 90 % Konfidenzintervalls der Wert 0 nicht enthalten, so muß die Nullhypothese verworfen werden Unter zweiseitiger Signifikanz wird die zweiseitige Überschreitungswahrscheinlichkeit angegeben; ist sie kleiner als das zweiseitge Signifikanzniveau von 5 %, so muß ebenfalls die Nullhypothese verworfen werden.

Durch einen **Normal P-P Plot** über das Alter (Abschnitt 3.6) sowie durch **Histogramme mit Normalverteilungskurven** (Abschnitt 3.7) wird die vorliegende Normalverteilung grafisch verdeutlicht

Balkendiagramme (Abschnitt 3.8) als auch das **Hoch - Tief - Diagramm** (Abschnitt 3.9) geben Auskunft über Geschlecht und Lebererkrankung im Gesamtkollektiv, die prozentuale Verminderung der Meßergebnisse im Vergleich zum lebergesunden Normalkollektiv sowie über die Mittelwerte der Meßergebnisse bei verschiedenen Lebererkrankungen.

Die **Box-and-whiskers-plots** (Abschnitt 3.10) geben Auskunft über die Symmetrie der Verteilung bezüglich des Medians. Eine annähernd symmetrische Verteilung ist eine Bedingung zur sinnvollen Interpretation der Maßzahlen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Kollektive

3.1.1 Lebergesunde Patienten als Kontrollkollektiv

Es wurden 10 Probanden (5 Männer, 5 Frauen) ohne klinische Hinweise auf eine Lebererkrankung als Kontrollkollektiv untersucht. Dabei konnten folgende Befunde erhoben werden:

Charakterisierung des Kollektivs: *Lebergesunde Kontrollpatienten* (x ± SD):

Lebergesunde Probanden:	n = 10
Alter:	55,1 ± 15,77 J (34 - 77 J)
Aszites:	kein: n = 10
Ösophagusvarizen:	keine: n = 10
Enzephalopathie:	keine: n = 10
Albumin: [**g/dl**]	4,62 ± 0,41 (4,1 - 5,2)
Bilirubin: [**mg/dl**]	0,55 ± 0,15 (0,40 - 0,80)
AST (GOT): [**U/l**]	8,60 ± 1,35 (7 - 11)
g **- GT:** [**U/l**]	16,9 ± 5,23 (11 - 28)
AP: [**U/l**]	110,3 ± 25,56 (75 - 170)
Quick: [**%**]	99,1 ± 1,52 (96 - 100)

Tabelle 3.1.1-1: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:

Lebergesunde Kontrollpatienten

Das Kontrollkollektiv wurde nach dem Geschlecht in zwei Unterkollektive aufgeteilt:

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: ***Männliche Kontrollpatienten*** **(x ± SD):**

Männliche Kontrollpatienten:	n = 5
Alter:	60,4 ± 16,52 J (35 - 77 J)
Aszites:	kein: n = 5
Ösophagusvarizen:	keine: n = 5
Enzephalopathie:	keine: n = 5
Albumin: [**g/dl**]	4,36 ± 0,29 (4,1 - 4,8)
Bilirubin: [**mg/dl**]	0,57 ± 0,14 (0,41 - 0,8)
AST (GOT): [**U/l**]	8,80 ± 1,64 (7 - 11)
g - **GT:** [**U/l**]	16,2 ± 5,02 (11 - 24)
AP: [**U/l**]	98,6 ± 16,7 (75 - 114)
Quick: [**%**]	99,2 ± 1,79 (96 - 100)

Tabelle 3.1.1-2: **Mittelwerte** von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:

Männliche Kontrollpatienten

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: *Weibliche Kontrollpatienten* (x ± SD):

Weibliche Kontrollpatienten:	n = 5
Alter:	49,8 ± 14,7 J
Aszites:	kein: n = 5
Ösophagusvarizen:	keine: n = 5
Enzephalopathie:	keine: n = 5
Albumin: [**g/dl**]	4,88 ± 0,35 (4,3 - 5,2)
Bilirubin: [**mg/dl**]	0,52 ± 0,17 (0,4 - 0,77)
AST (GOT): [**U/l**]	8,40 ± 1,14 (7 - 10)
g **- GT:** [**U/l**]	15,3 ± 4,97 (8-27)
AP: [**U/l**]	122 ± 29,15 (98-170)
Quick: [**%**]	99 ± 1,41 (97-100)

Tabelle 3.1.1-3: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:

Weibliche Kontrollpatienten

3.1.2 Patienten mit Lebererkrankung

Im Patientenkollektiv lagen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie vor. Es wurde folgende Verteilung gefunden:

Verteilung der Lebererkrankungen auf das Patientenkollektiv:

Art der Lebererkrankungen:	Anzahl:
Chronisch aktive Hepatitis B	1
Chronisch persistierende Hepatitis B	1
Chronisch persistierende Hepatitis C	4
Äthyltoxische Hepatitis	10
Äthyltoxische Zirrhose	15
Idiopathische Leberzirrhose	3
Zirrhose bei Hepatitis C	1
Morbus Wilson mit Leberschädigung	1

Tabelle 3.1.2-1

Kreisdiagramm: Prozentuale Verteilung der Lebererkrankungen:

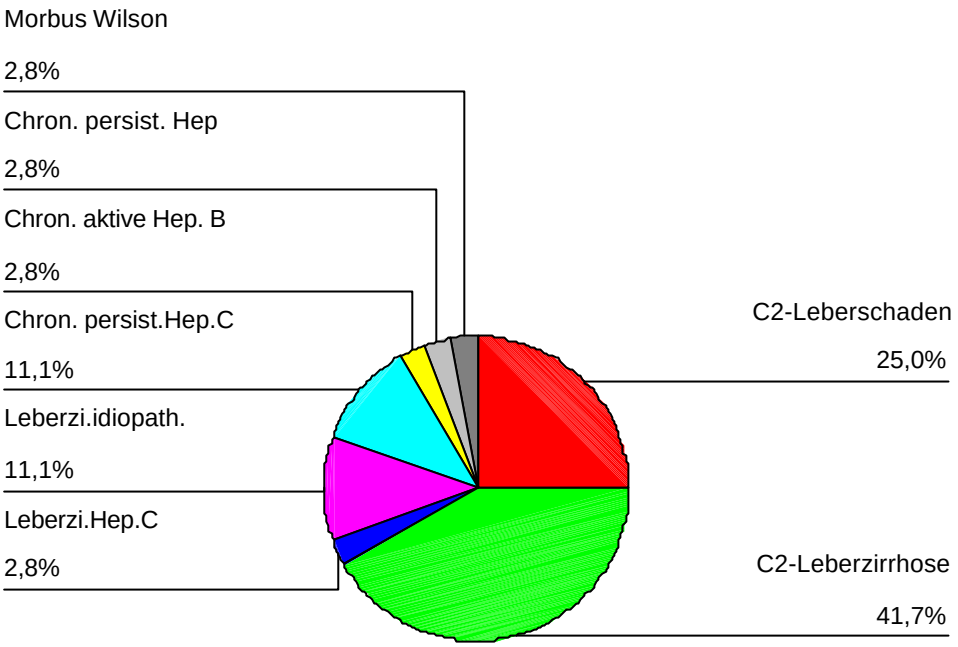


Abb. 3.1.2-1

Es wurde bewußt dieses heterogene Patientenkollektiv gewählt. Sonographische Routineuntersuchung, klinische Diagnose aus Laborbefunden und histologische Pathologieberichte wurden zur Einteilung der Patienten in Kollektive herangezogen. Dabei wurde darauf Wert gelegt auf eine ausreichende Aktualität der Untersuchungsergebnisse. Laborchemische Daten wurden frühestens ein bis zwei Tage vor den Untersuchungen evaluiert.

Um die Krankheitsstadien der einzelnen Lebererkrankungen zu ermitteln und miteinander vergleichen zu können, wurde anhand klinischer und laborchemischer Kriterien ein Punkteschema ermittelt in Anlehnung an die Child - Pugh - Klassifikation, die eine Schweregradeinteilung der Leberzirrhose darstellt:

Schweregradeinteilung des Leberschadens in Anlehnung an die **Child-Pugh-Klassifikation** der Leberzirrhose**:**

Parameter:	**1 Punkt**	**2 Punkte**	**3 Punkte**
Aszites	☐ fehlend	☐ gering	☐ ausgeprägt
Enzephalopathie:	☐ keine	☐ leicht	☐ Präkoma, Koma
Serum-Bilirubin [mg/dl]:	☐ <2	☐ 2 - 3	☐ >3
TPZ (Quick):	☐ >50	☐ 30 - 50	☐ <30
Serum-Albumin [g/dl]:	☐ >3,5	☐ 2,8 - 3,5	☐ <2,8

Tabelle 3.1.2-2

Stadium A = 5 - 6 Punkte; **Stadium B** = 7 - 9 Punkte; **Stadium C** = 10 - 15 Punkte

Den verschiedenen Child - Stadien analog wurden bei nichtzirrhotischen Hepatopathien 5 - 6 Punkte als leichter, 7 - 9 Punkte als mittelschwerer und 10 - 15 Punkte als schwerer Leberschaden gewertet. Die ermittelten Stadien sollen somit Aufschluß geben über den Grad der Leberschädigung und eine Vergleichbarkeit der gemessenen Leberfunktion im ^{13}C-Methacetin-Atemtest mit der in der Duplexsonographie gemessenen Pfortaderflußgeschwindigkeit ermöglichen.

Wie bereits in Abschnitt 2.3 dargestellt, wurde das Patientenkollektiv in 12 Unterkollektive unterteilt (A - L):

A. <u>Gesamtkollektiv der Leberkranken:</u>

Es wurden 36 Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen untersucht. Die Verteilung der Lebererkrankungen kann Tabelle 3.1.2-1 entnommen werden.

Charakterisierung der Patienten des Gesamtkollektivs: *Leberkranke Patienten* (x ± SD):

Leberkranke Patienten:	n =36
Alter:	56,83 ± 14,09 J (22 - 80)
Aszites:	kein: n = 26 ; gering: n = 6 ; ausgeprägt: n = 4
Ösophagusvarizen:	keine: n = 25 ; vorhanden: n= 11
Enzephalopathie:	keine: n = 27 ; leicht: n = 9 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:	4,0 ± 0,65 (2,9 - 5,2)
Bilirubin	2,84 ± 3,12 (0,37 - 15,8)
AST (GOT): [**U/l**]	90,31 ± 155,67 (8 - 679)
g **- GT:** [**U/l**]	241,2 ± 280,28 (7 - 1150)
AP: [**U/l**]	122 ± 29,15 (91 - 659)
Quick: [**%**]	83,7 ± 16,5 (44 - 100)

Tabelle 3.1.2-3: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:
Gesamtkollektiv der Leberkranken

B. <u>Kollektiv der Patienten mit nichtzirrhotischer Hepatopathie:</u>

Es wurden 17 Patienten mit nichtzirrhotischer Hepatopathie untersucht. Davon hatten jeweils einer eine chronisch aktive Hepatitis B, eine chronisch persistierende Hepatitis B und einen Morbus Wilson; 10 Patienten hatten eine äthyltoxische Hepatitis, 4 eine chronisch persistierende Hepatitis C.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: *Nichtzirrhotische Hepatopathie* (x ± SD):

Nichtzirrhotische Hepatopathie:	n =17
Alter:	50,00 ± 14,55 J (22 - 71)
Aszites:	kein: n = 15 ; gering: n = 2 ; ausgeprägt: n = 0
Ösophagusvarizen:	keine: n = 16 ; vorhanden: n= 1
Enzephalopathie:	keine: n = 14 ; leicht: n = 3 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:	4,13 ± 0,61 (3,2 - 5,2)
Bilirubin	2,77 ± 3,63 (0,37 - 15,8)
AST (GOT): [**U/l**]	155,4 ± 209,97 (8 - 679)
g **- GT:** [**U/l**]	328,4 ± 350,21 (7 - 1150)
AP: [**U/l**]	279,94 ± 135,64 (129 - 659)
Quick: [**%**]	88 ± 17,8 (51 - 100)

Tabelle 3.1.2-4: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:
Patienten mit nichtzirrhotischer Hepatopathie

C. <u>Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie:</u>

Es wurden 19 Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie untersucht. Davon hatten 15 eine äthyltoxisch bedingte Zirrhose, 3 Patienten eine unklarer Genese und ein Patient eine Zirrhose bedingt durch Hepatitis C.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: *Zirrhotische Hepatopathie* (x ± SD):

Zirrhotische Hepatopathie:	n =19
Alter:	62,95 ± 10,7 J (44 - 80)
Aszites:	kein: n = 11 ; gering: n = 4 ; ausgeprägt: n = 4
Ösophagusvarizen:	keine: n = 9 ; vorhanden: n= 10
Enzephalopathie:	keine: n = 13 ; leicht: n = 6 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	3,88 ± 0,67 (2,9 - 4,95)
Bilirubin: [**mg/dl**]	2,90 ± 2,68 (0,45 - 11,44)
AST (GOT): [**U/l**	32,05 ± 26,83 (8-116)
g **- GT:** [**U/l**]	163,26 ± 173,57 (7 - 630)
AP: [**U/l**]	255,11 ± 131,52 (91 - 548)
Quick: [**%**]	77,53 ± 18,27 (44 - 100)

Tabelle 3.1.2-5: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:

Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie

D. <u>Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child A:</u>

Es wurden 9 Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child A untersucht. Davon hatten 6 eine äthyltoxisch bedingte Zirrhose, 3 Patienten eine Zirrhose unklarer Genese.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: *Zirrhotische Hepatopathie Stadium Child A* (x ± SD):

Zirrhotische Hepatopathie : Child A:	n =9
Alter:	70 ± 7,3 J (61 - 80)
Aszites:	kein: n = 9 ; gering: n = 0 ; ausgeprägt: n = 0
Ösophagusvarizen:	keine: n = 5 ; vorhanden: n= 4
Enzephalopathie:	keine: n = 8 ; leicht: n = 1 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	4,21 ± 0,39 (3,8-4,9)
Bilirubin: [**mg/dl**]	1,26 ± 0,67 (0,45 - 2,23)
AST (GOT): [**U/l**]	20,67 ± 9,41 (8 - 35)
g **- GT:** [**U/l**]	111,33 ± 108,39 (20-385)
AP: [**U/l**]	254,33 ± 100,52 (132-468)
Quick: [**%**]	87,44 ± 11,11 (71-100)

Tabelle 3.1.2-6: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:
Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child A

E. <u>Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child B:</u>

Es wurden 5 Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child B untersucht. Davon hatten 4 eine äthyltoxisch bedingte Zirrhose, 1 Patientin eine Zirrhose durch Hepatitis C - Infektion.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: *Zirrhotische Hepatopathie Stadium Child B*

(x ± SD):

Zirrhotische Hepatopathie : Child B:	n =5
Alter:	56 ± 11,2 J (44 - 69)
Aszites:	kein: n =2 ; gering: n = 2 ; ausgeprägt: n = 1
Ösophagusvarizen:	keine: n = 2 ; vorhanden: n= 3
Enzephalopathie:	keine: n = 4 ; leicht: n = 1 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	3,48 ± 0,28 (3,1 - 3,8)
Bilirubin: [**mg/dl**]	2,87 ± 1,35 (0,82 - 4,28)
AST (GOT): [**U/l**]	42,8 ± 24,87 (15 - 83)
g **- GT:** [**U/l**]	209,2 ± 247,83 (33 - 630)
AP: [**U/l**]	219,2 ± 142,82 (91 - 460)
Quick: [**%**]	74 ± 11,34 (61 - 90)

Tabelle 3.1.2-7: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:

Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child B

F. <u>Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child C:</u>

Es wurden 5 Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child C untersucht. Davon waren alle äthyltoxischer Genese.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: *Zirrhotische Hepatopathie Stadium Child C*

(x ± SD):

Zirrhotische Hepatopathie: Child C:	n =5
Alter:	57,2 ± 8,35 J (45 - 67)
Aszites:	kein: n =0 ; gering: n = 2 ; ausgeprägt: n = 3
Ösophagusvarizen:	keine: n = 2 ; vorhanden: n= 3
Enzephalopathie:	keine: n = 1 ; leicht: n = 4 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	3,69 ± 1,08 (2,9 - 4,95)
Bilirubin: [**mg/dl**]	5,87 ± 3,54 (2,75 - 11,44)
AST (GOT): [**U/l**]	41,8 ± 43,46 (6 - 116)
g **- GT:** [**U/l**]	210,8 ± 197,81 (7 - 452)
AP: [**U/l**]	292,4 ± 184,08 (130 - 548)
Quick: [**%**]	63,2 ± 25,15 (44 - 100)

Tabelle 3.1.2-8: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:

Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child C

G. <u>Kollektiv der Patienten mit äthyltoxischem Leberschaden:</u>

Es wurden 25 Patienten mit äthyltoxischem Leberschaden untersucht. Davon hatten 10 eine äthyltoxische Hepatitis, bei 15 Patienten lag eine äthyltoxische Leberzirrhose vor.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: ***Patienten mit äthyltoxischem Leberschaden***

(x ± SD)*:*

Äthyltoxischer Leberschaden:	n =25
Alter:	56,88 ± 9,39 J (38 - 75)
Aszites:	kein: n =15 ; gering: n = 5 ; ausgeprägt: n = 5
Ösophagusvarizen:	keine: n = 17 ; vorhanden: n= 8
Enzephalopathie:	keine: n = 16 ; leicht: n = 9 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	3,94 ± 0,66 (2,9 - 5,1)
Bilirubin: [**mg/dl**]	3,45 ± 3,54 (0,45 - 15,48)
AST (GOT): [**U/l**]	71,67 ± 135,02 (8 - 679)
g **- GT:** [**U/l**]	210,8 ± 197,81 (7 - 452)
AP: [**U/l**]	312,71 ± 317,75 (7 - 1150)
Quick: [**%**]	79,08 ± 20,05 (44 - 100)

Tabelle 3.1.2-9: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:

Patienten mit äthyltoxischem Leberschaden

H. <u>Kollektiv der Patienten mit nichtäthyltoxischem Leberschaden:</u>

Es wurden 11 Patienten mit nichtäthyltoxischem Leberschaden untersucht. Davon hatten 5 Patienten eine Hepatitis C - Infektion, ein Patient eine Hepatitis B - Infektion, ein weiterer eine Leberschädigung durch Morbus Wilson; bei 4 Patienten lag ein Leberschaden unklarer Genese vor.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: ***Patienten mit nichtäthyltoxischem Leberschaden***

(x ± SD):

Nichtäthyltoxischer Leberschaden:	n = 5
Alter:	56,75 ± 21,15 J (22 - 80)
Aszites:	kein: n =0 ; gering: n = 0 ; ausgeprägt: n = 5
Ösophagusvarizen:	keine: n = 1 ; vorhanden: n= 4
Enzephalopathie:	keine: n = 1 ; leicht: n = 4 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	3,88 ± 1,27 (3,1 - 4,79)
Bilirubin: [**mg/dl**]	1,61 ± 1,51 (0,37 - 5)
AST (GOT): [**U/l**]	127,58 ± 191,61 (8 - 569)
g **- GT:** [**U/l**]	98,42 ± 73,85 (7 - 253)
AP: [**U/l**]	240,75 ± 89,57 (146 - 468)
Quick: [**%**]	63,2 ± 25,15 (44 - 100)

Tabelle 3.1.2-10: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:

Patienten mit nichtäthyltoxischem Leberschaden

I. <u>Kollektiv der Patienten mit Virushepatitiden:</u>

Es wurden 5 Patienten mit Virushepatitiden untersucht. Davon hatten 3 Patienten eine chronisch persistierende Hepatits C, 1 Patient eine Leberzirrhose bei chronisch aggressiver Hepatitis C und ein weiterer eine akute Hepatitis B -Infektion.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: *Patienten mit Virushepatitiden* (x ± SD):

Patienten mit Virushepatitiden:	n =11
Alter:	47 ± 14,78 J (28 - 69)
Aszites:	kein: n =5 ; gering: n = 0 ; ausgeprägt: n = 0
Ösophagusvarizen:	keine: n = 4 ; vorhanden: n= 1
Enzephalopathie:	keine: n = 5 ; leicht: n = 0 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	4,12 ± 1,36 (3,1 - 4,79)
Bilirubin: [**mg/dl**]	3,23 ± 2,33 (0,92 - 6,87)
AST (GOT): [**U/l**]	222 ± 212,63 (44 - 569)
g **- GT:** [**U/l**]	360,2 ± 409,17 (33 - 1058)
AP: [**U/l**]	295 ± 146,83 (188 - 548)
Quick: [**%**]	91,4 ± 17,08 (61 - 100)

Tabelle 3.1.2-11: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:
Patienten mit Virushepatitiden

J. <u>Kollektiv der Patienten mit Ösophagusvarizen:</u>

Es wurden 11 Patienten mit Ösophagusvarizen untersucht. Davon hatten 8 Patienten eine Leberzirrhose äthyltoxischer Genese, 2 Patienten eine idiopathische und ein Patient eine Leberzirrhose durch Hepatitis C.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: ***Patienten mit Ösophagusvarizen*** **(x ± SD):**

Patienten mit Ösophagusvarizen:	n =11
Alter:	62 ± 11,96 J (44 - 80)
Aszites:	kein: n =7 ; gering: n = 3 ; ausgeprägt: n = 1
Ösophagusvarizen:	keine: n = 0 ; vorhanden: n= 11
Enzephalopathie:	keine: n = 7 ; leicht: n = 4 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	3,82 ± 0,70 (2,90 - 4,95)
Bilirubin: [**mg/dl**]	2,43 ± 1,52 (0,45 - 5,27)
AST (GOT): [**U/l**]	28,27 ± 21,66 (8 - 83)
g **- GT:** [**U/l**]	131,64 ± 179,9 (7 - 630)
AP: [**U/l**]	222 ± 11,86 (158 - 192)
Quick: [**%**]	77 ± 19,28 (46 - 100)

Tabelle 3.1.2-12: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:
Patienten mit Ösophagusvarizen

K. <u>Kollektiv der Patienten mit Aszites:</u>

Es wurden 10 Patienten mit Aszites untersucht. Davon hatten 8 Patienten eine Leberzirrhose äthyltoxischer Genese, ein Patient eine äthyltoxsiche Hepatitis und ein weiterer eine Steatosis hepatis unklarer Genese.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: *Patienten mit Aszites* (x ± SD):

Patienten mit Aszites:	n = 10
Alter:	57,4 ± 7,45 J (45 - 67)
Aszites:	kein: n =0 ; gering: n = 6 ; ausgeprägt: n = 4
Ösophagusvarizen:	keine: n = 4 ; vorhanden: n= 6
Enzephalopathie:	keine: n = 4 ; leicht: n = 6 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	3,66 ± 0,74 (2,90 - 4,95)
Bilirubin: [**mg/dl**]	4,11 ± 3,19 (0,77 - 11,44)
AST (GOT): [**U/l**]	37 ± 30,07 (9 - 116)
g **- GT:** [**U/l**]	224 ± 201,60 (7 - 630)
AP: [**U/l**]	285,6 ± 153,37 (91 - 548)
Quick: [**%**]	70,1 ± 19,73 (44 - 100)

Tabelle 3.1.2-13: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:
Patienten mit Aszites

L. <u>Kollektiv der Patienten mit COLD:</u>

Es wurden 2 Patienten mit COLD untersucht. Davon hatten beide Patienten eine Leberzirrhose äthyltoxischer Genese.

Charakterisierung der Patienten des Unterkollektivs: *Patienten mit COLD* (x☝ SD):

Patienten mit COLD:	n =2
Alter:	66 ± 4,24 J (63 - 69)
Aszites:	kein: n =2 ; gering: n = 0 ; ausgeprägt: n = 0
Ösophagusvarizen:	keine: n = 2 ; vorhanden: n= 0
Enzephalopathie:	keine: n = 2 ; leicht: n = 0 ; Koma, Präkoma: n = 0
Albumin:[**g/dl**]	4,35 ± 0,78 (3,80 - 4,90)
Bilirubin: [**mg/dl**]	0,93 ± 0,33 (0,69 - 1,16)
AST (GOT): [**U/l**]	11,0 ± 4,24 (8 - 14)
g **- GT:** [**U/l**]	109 ± 45,25 (77 - 141)
AP: [**U/l**]	193,50 ± 72,83 (142 - 245)
Quick: [**%**]	90 ± 12,73 (81 - 99)

Tabelle 3.1.2-14: Mittelwerte von Alter, Albumin [g/dl], Bilirubin [mg/dl],AST (GOT) [U/l], γ-GT [U/l], AP [U/l], Quick [%] und **Häufigkeit** von Aszites, Ösophagusvarizen und Enzephalopathie im Kollektiv:

Patienten mit COLD

3.2 Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Spannweite, Minimum und Maximum

Sie wurden für Größe, Gewicht, systolischen und diastolischen Blutdruck, maximale, mittlere und minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit, für die Widerstandsindizes P_I und R_I sowie den DOB 20 - Wert des ^{13}C-Methacetin-Atemtests in den verschiedenen Kollektiven berechnet. Es werden für die erhobenen Parameter folgende Abkürzungen und Einheiten verwendet:

Alter [Jahren]; **Größe:** [cm]; **Gewicht:**[kg]; **RR syst.:**[mm Hg]; **RR diast.:**[mm Hg]

Puls [min]; **DOB 20** = Anteil $^{13}CO_2$ in Exspirationsluft bei ^{13}C Methacetin-Atemtest

Child-P.: Punktwert in Anlehnung an Child-Pugh-Klassifikation

v max = maximale - , **v mean** = mittlere -, **v min** = minimale Pfortaderflußgeschwindgkeit [cm/s]

Widerstandsindizes P_I und R_I = Pulsatility und Resistivity - Index

Die Patienten 1 - 4 gingen als **Ausreißer** nicht in die Studie ein, weil wegen eines defekten Schallkopfes durch Störrauschen falsch hohe Werte gemessen wurden.

3.2.1 Befunde bei Lebergesunden:

Um Aufschluß zu bekommen über die Leberfunktion im ^{13}C-Methacetin-Atemtest und die duplexsonographisch gemessene Pfortaderflußgeschwindigkeit, wurde ein Normalkollektiv von 5 männlichen und 5 weiblichen Probanden mit ausgeschlossener Lebererkrankung untersucht. Die erhobenen Meßwerte sollen mit denen leberinsuffizienter Patienten verglichen werden.

Es konnte ein durchschnittlicher DOB 20 - Wert von 30,1 mit einem Maximalwert von 47,9 und einem Minimalwert von 12,5 als Maß für die Leberfunktion ermittelt werden.

Die durchschnittlich gemessene mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit lag bei 15,32 cm/s mit einem Maximalwert von 20,5 cm/s und einem Minimalwert von 12,17.

Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.1-1 entnommen werden.

NORMALKOLLEKTIV LEBERGESUNDER PATIENTEN:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	55,1	15,77	248,54	43	34	77	10
Größe:	170,7	10,55	111,34	32	151	183	10
Gewicht:	71,5	13,24	175,17	41	51	92	10
RR syst.:	1110	33	108,89	120	90	130	10
RR diast.:	75	7,07	50	20	70	90	10
Puls / min:	79,6	6,72	45,16	22	68	90	10
Child-P.:	**5**	**0**	**0**	**0**	**5**	**5**	**10**
v max:	**16,97**	**2,21**	**4,87**	**7,66**	**14,67**	**22,33**	**10**
v mean:	**15,32**	**2,57**	**6,63**	**8,33**	**12,17**	**20,50**	**10**
v min:	**12,67**	**1,72**	**2,96**	**5,99**	**9,67**	**15,66**	**10**
P_I:	**1,13**	**0,15**	**0,02**	**0,43**	**0,89**	**1,32**	**10**
R_I:	**0,86**	**0,11**	**0,01**	**0,39**	**0,74**	**1,13**	**10**
DOB-20:	**30,1**	**9,52**	**90,57**	**35,4**	**12,5**	**47,9**	**10**

Tab. 3.2.1-1

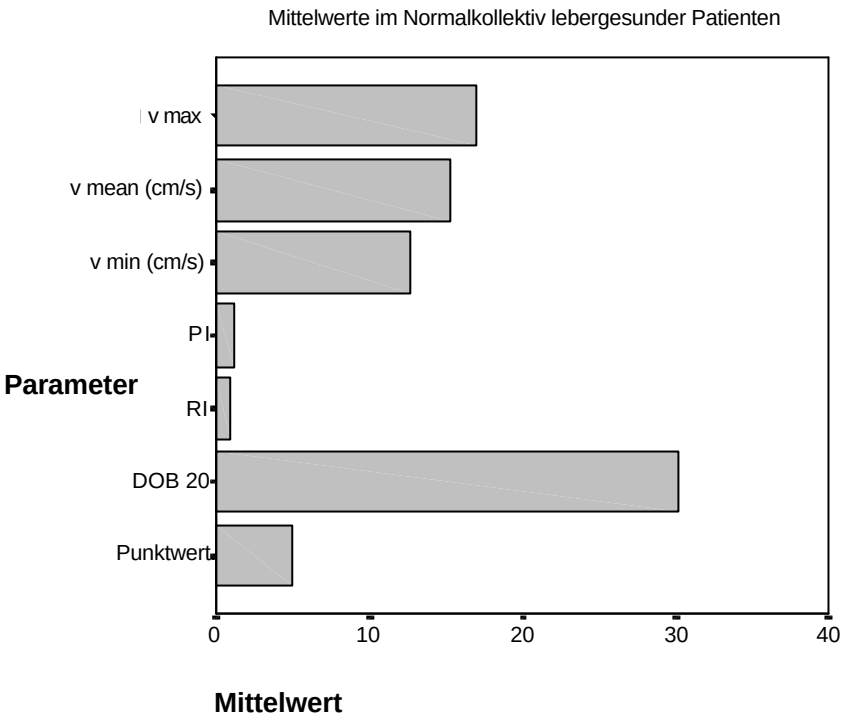

Mittelwerte im Normalkollektiv lebergesunder Patienten
v max
v mean (cm/s)
v min (cm/s)
PI
RI
DOB 20
Punktwert
Parameter
0
10
20
30
40
Mittelwert

Abb. 3.2.1-1

3.2.1.1 / 3.2.1.2 Unterteilung des Normalkollektivs in männliche / weibliche Patienten:

Für die männlichen Probanden ergab sich eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 13,93 cm/s mit einem Maximalwert von 15,83 cm/s und einem Minimalwert von 12,17 cm/s; als Maß für die Leberfunktion konnte ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 33,76 (Maximalwert 47,9, Minimalwert 26,9) ermittelt werden.

Bei den weiblichen Probanden lag eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 15,7 cm/s (Maximalwert 19 cm/s, Minimalwert 13,83 cm/s) und ein mittlerer DOB 20-Wert von 26,44 (Maximalwert 35,9; Minimalwert 12,5) vor. Weitere Angaben können den Tabellen 3.2.1.1-1 und 3.2.1.1-2 entnommen werden.

NORMALKOLLEKTIV MÄNNLICHER PATIENTEN:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	60,4	16,52	272,8	42	35	77	5
Größe:	178	5,52	30,5	14	169	183	5
Gewicht:	81,2	8,9	79,2	24	68	92	5
RR syst.:	124	11,4	130	30	110	140	5
RR diast.:	76	8,94	80	20	70	90	5
Puls / min:	81,6	7,92	62,8	20	70	90	5
Child-P.:	**5**	**0**	**0**	**0**	**5**	**5**	**5**
v max:	**16**	**1,33**	**1,78**	**3,33**	**14,67**	**18**	**5**
v mean:	**13,93**	**1,30**	**1,68**	**3,66**	**12,17**	**15,83**	**5**
v min:	**11,87**	**1,56**	**2,42**	**4**	**9,67**	**13,67**	**5**
P_I:	**1,14**	**0,17**	**0,03**	**0,43**	**0,89**	**1,32**	**5**
R_I:	**0,83**	**0,06**	**0**	**0,14**	**0,74**	**0,88**	**5**
DOB-20:	**33,76**	**9,45**	**89,39**	**21**	**26,90**	**47,9**	**5**

Tabelle 3.2.1.1-1

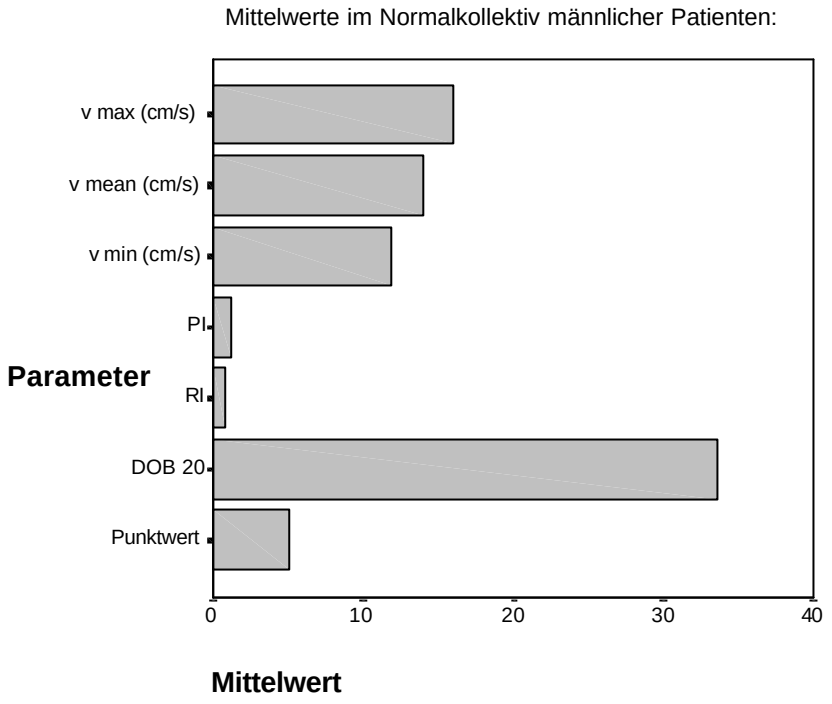


Abb. 3.2.1.1-1

NORMALKOLLEKTIV WEIBLICHER PATIENTEN:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	49,8	14,7	216,2	35	34	69	5
Größe:	163,4	9,32	86,8	21	151	172	5
Gewicht:	61,8	8,93	79,7	21	51	72	5
RR syst.:	96	42,78	183	100	80	120	5
RR diast.:	74	5,48	30	10	70	80	5
Puls / min:	77,6	5,37	28,8	12	68	80	5
Child-P.:	**5**	**0**	**0**	**0**	**5**	**5**	**5**
v max:	**17,93**	**2,62**	**6,85**	**6,33**	**16**	**22,33**	**5**
v mean:	**15,70**	**1,99**	**3,97**	**5,17**	**13,83**	**19**	**5**
v min:	**13,46**	**1,62**	**2,64**	**4,33**	**11,33**	**15,66**	**5**
P_I:	**1,13**	**0,14**	**0,02**	**0,35**	**0,91**	**1,26**	**5**
R_I:	**0,89**	**0,14**	**0,02**	**0,36**	**0,77**	**1,13**	**5**
DOB-20:	**26,44**	**8,99**	**80,9**	**23,4**	**12,5**	**35,9**	**5**

Tabelle 3.2.1.1-2

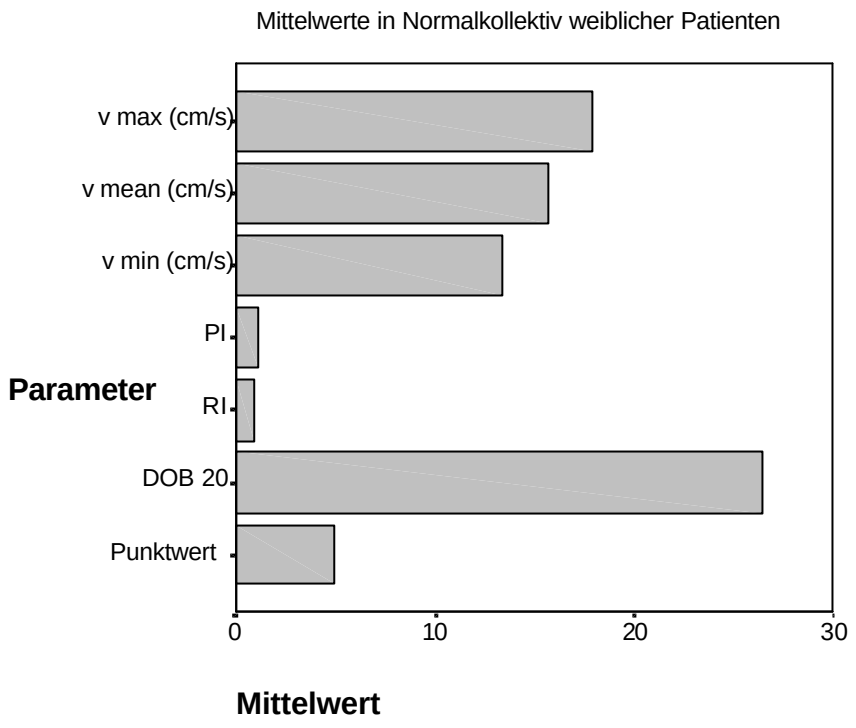


Abb. 3.2.1.2-1

3.2.2 Vergleich von Leberfunktion und Pfortaderflußgeschwindigkeit bei Lebergesunden und bei Patienten mit Lebererkrankungen:

Im Kollektiv aller Patienten mit Lebererkrankungen konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 11,85 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 22,65 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 13,5 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 55,14 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2-1 entnommen werden.

GESAMTKOLLEKTIV LEBERKRANKER PATIENTEN:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	56,83	14,09	198,6	58	22	80	36
Größe:	171,67	8,4	70,57	34	158	192	36
Gewicht:	73,96	15,87	251,91	72	48	120	36
RR syst.:	116,81	14,6	213,08	60	90	150	36
RR diast.:	70,28	8,1	65,63	30	50	60	36
Puls / min:	79	12,95	167,71	55	65	120	36
Child-P.:	**6,78**	**1,96**	**3,83**	**6**	**5**	**11**	**36**
v max:	**13,56**	**3,16**	**9,96**	**15,99**	**7,67**	**23,66**	**36**
v mean:	**11,85**	**2,67**	**7,15**	**14,16**	**6,84**	**21**	**36**
v min:	**10,13**	**2,35**	**5,52**	**12,33**	**6**	**18,33**	**36**
P_I:	**0,9**	**0,11**	**0,01**	**0,52**	**0,76**	**1,28**	**36**
R_I:	**1,2**	**0,19**	**0,04**	**0,81**	**0,87**	**1,68**	**36**
DOB-20:	**13,5**	**11,77**	**138,6**	**46,3**	**0,4**	**46,7**	**36**

Tabelle 3.2.2-1

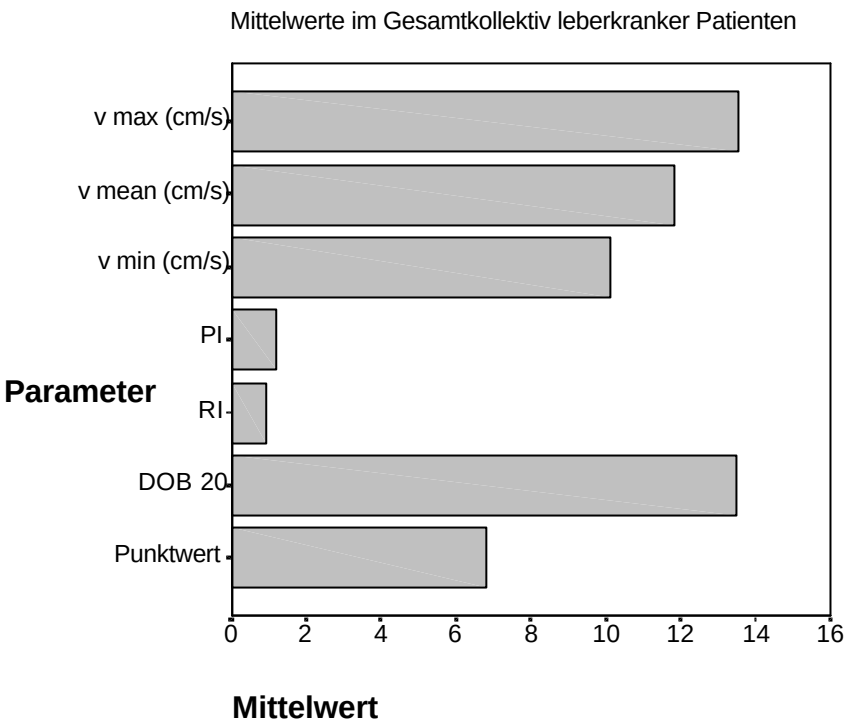

Mittelwerte im Gesamtkollektiv leberkranker Patienten
v max (cm/s)
v mean (cm/s)
v min (cm/s)
PI
RI
DOB 20
Punktwert
Parameter
0
2
4
6
8
10
12
14
16
Mittelwert

Abb. 3.2.2-1

Unterteilung des Gesamtkollektivs Leberkranker in Unterkollektive:

3.2.2.1 Patienten mit nichtzirrhotischer Hepatopathie:

Im Kollektiv der Patienten mit nichtzirrhotischer Hepatopathie konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 13 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 18,4 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 18,41 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 39,87 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.1-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT NICHTZIRRHOTISCHER HEPATOPATHIE:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	50	14,55	211,63	49	22	71	17
Größe:	172,53	6,68	44,64	27	163	190	17
Gewicht:	73,68	18,49	341,78	72	48	120	17
RR syst.:	114,71	15,05	226,47	60	90	150	17
RR diast.:	70,59	9,66	93,38	30	50	80	17
Puls / min:	80,59	15,71	246,88	52	68	120	17
Child-P.:	**6,24**	**1,2**	**1,44**	**4**	**5**	**9**	**17**
v max:	**14,9**	**3,1**	**9,61**	**13,66**	**10**	**23,66**	**17**
v mean:	**13**	**2,81**	**7,87**	**12,16**	**8,84**	**21**	**17**
v min:	**11,1**	**2,59**	**6,71**	**11**	**7,33**	**18,33**	**17**
P_I:	**1,24**	**0,17**	**0,03**	**0,64**	**1**	**1,64**	**17**
R_I:	**0,94**	**0,12**	**0,01**	**0,49**	**0,79**	**1,28**	**17**
DOB-20:	**18,41**	**13,44**	**180,64**	**45**	**1,7**	**46,7**	**17**

Tabelle 3.2.2.1-1

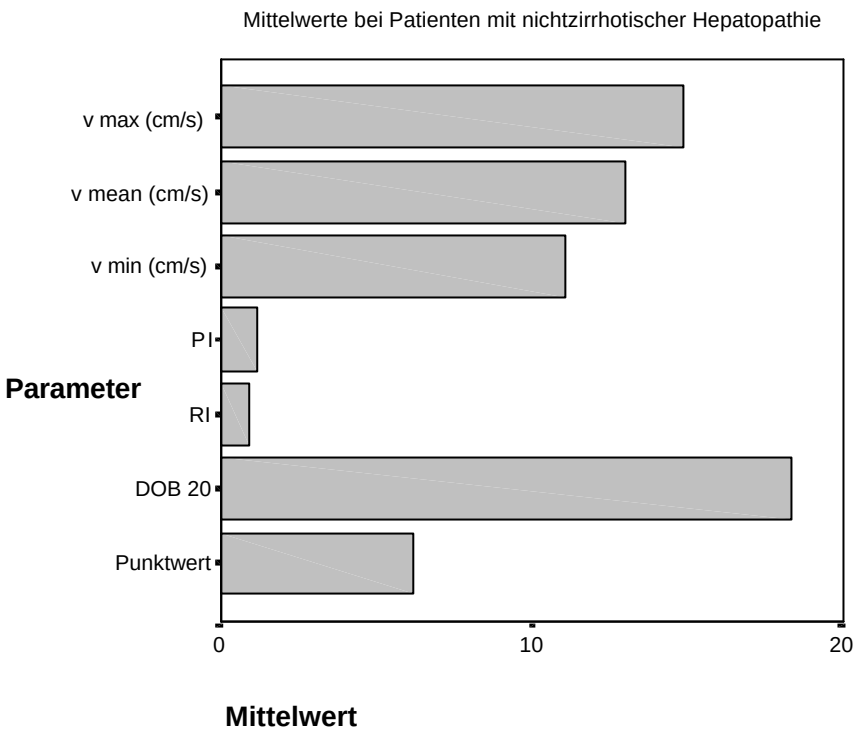


Abb. 3.2.2.1-1

3.2.2.2 Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie:

Im Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 10,81 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 29,43 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 9,12 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 69,7 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.2-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT ZIRRHOTISCHER HEPATOPATHIE:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	62,95	10,7	114,5	36	44	80	19
Größe:	170,89	9,81	96,31	34	158	12	19
Gewicht:	74,21	13,63	185,89	42	55	97	19
RR syst.:	118,68	14,32	205,12	60	90	150	19
RR diast.:	70	6,67	44,44	20	60	80	19
Puls / min:	77,58	10,11	102,15	35	65	100	19
Child-P.:	**7,26**	**2,38**	**5,65**	**7**	**4**	**11**	**19**
v max:	**12,37**	**2,76**	**7,62**	**10**	**7,67**	**17,67**	**19**
v mean:	**10,81**	**2,12**	**4,52**	**7,83**	**6,84**	**14,67**	**19**
v min:	**9,26**	**1,76**	**3,08**	**7**	**6**	**13**	**19**
P_I:	**1,16**	**0,21**	**0,04**	**0,81**	**0,87**	**1,68**	**19**
R_I:	**0,87**	**0,09**	**0,01**	**0,26**	**0,76**	**1,02**	**19**
DOB-20:	**9,12**	**8,12**	**65,94**	**27,3**	**0,4**	**27,7**	**19**

Tabelle 3.2.2.2-1

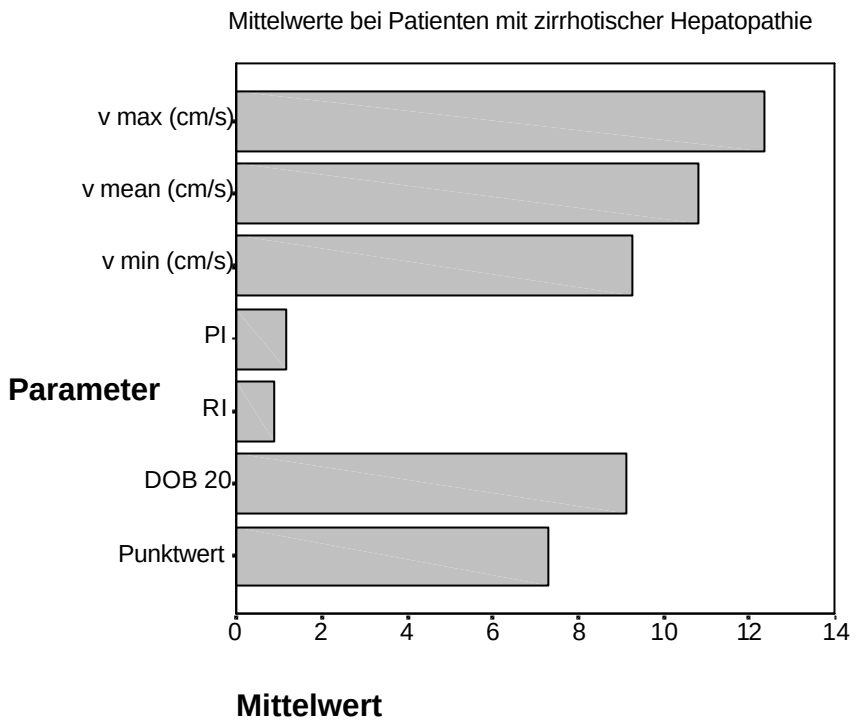


Abb. 3.2.2.2-1

3.2.2.2.1 Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child A:

Im Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child A konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 10,63 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 30,61 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 12,37 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 58,9 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.2.1-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT ZIRRHOTISCHER HEPATOPATHIE IM STADIUM CHILD A:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	70	7,3	53,25	19	61	80	9
Größe:	171,22	11,78	138,69	34	158	192	9
Gewicht:	73	15,22	231,75	42	55	97	9
RR syst.:	121,67	14,58	212,5	45	105	150	9
RR diast.:	71,11	6,01	36,11	20	60	80	9
Puls / min:	76,22	7,66	58,69	23	65	88	9
Child-P.:	**5,11**	**0,6**	**0,36**	**1**	**5**	**6**	**9**
v max:	**12,37**	**3,32**	**11,05**	**10**	**7,67**	**17,67**	**9**
v mean:	**10,63**	**2,35**	**5,53**	**6,84**	**6,84**	**13,67**	**9**
v min:	**8,89**	**1,79**	**3,2**	**5,67**	**6**	**11,67**	**9**
P_I:	**0,85**	**0,09**	**0,01**	**0,24**	**0,76**	**1**	**9**
R_I:	**1,15**	**0,25**	**0,06**	**0,81**	**0,87**	**1,68**	**9**
DOB-20:	**12,37**	**9,47**	**89,63**	**26,9**	**0,8**	**27,7**	**9**

Tabelle 3.2.2.2.1-1

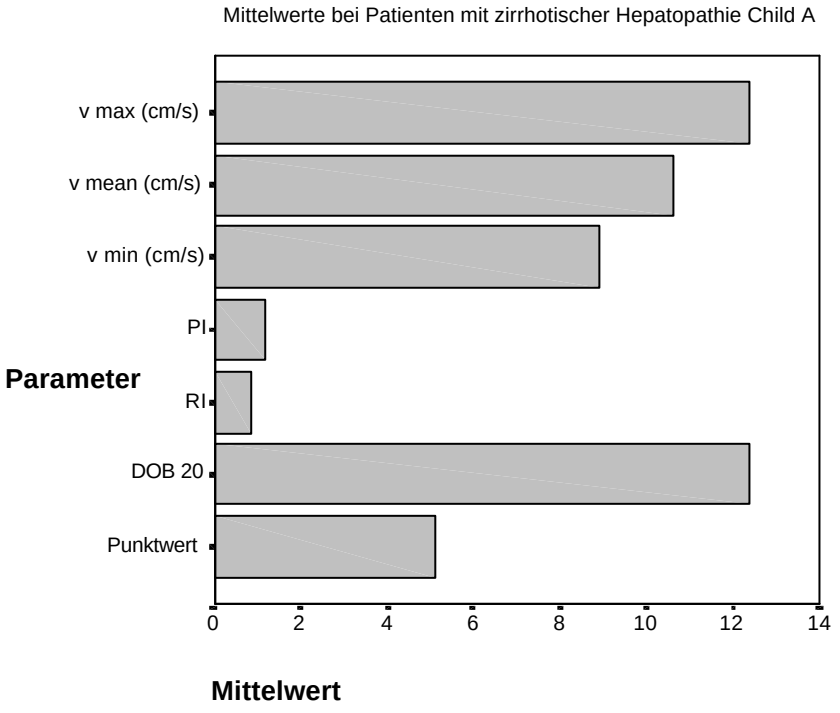


Abb. 3.2.2.2.2-1

3.2.2.2.2 Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child B:

Im Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child B konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 10,46 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 31,72 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 8,86 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 70,56 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.2.2-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT ZIRRHOTISCHER HEPATOPATHIE IM STADIUM CHILD B:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	56	11,2	125,5	25	44	69	4
Größe:	168,2	10,69	114,2	27	158	185	4
Gewicht:	76,38	11,16	124,62	30	60	90	4
RR syst.:	124	8,94	80	20	120	140	4
RR diast.:	70	7,07	50	20	60	80	4
Puls / min:	80	12,33	152	32	68	100	4
Child-P.:	**8**	**1**	**1**	**2**	**7**	**9**	**4**
v max:	**12**	**2,08**	**4,34**	**5**	**8,33**	**13,33**	**4**
v mean:	**10,46**	**1,88**	**3,54**	**4**	**7,67**	**11,67**	**4**
v min:	**9,27**	**1,36**	**1,85**	**3,33**	**7**	**10,33**	**4**
P_I:	**1,15**	**0,2**	**0,04**	**0,5**	**0,9**	**1,4**	**4**
R_I:	**0,87**	**0,08**	**0,01**	**0,21**	**0,76**	**0,97**	**4**
DOB-20:	**8,86**	**6,18**	**38,17**	**16,3**	**1,4**	**17,7**	**4**

Tabelle 3.2.2.2.2-1

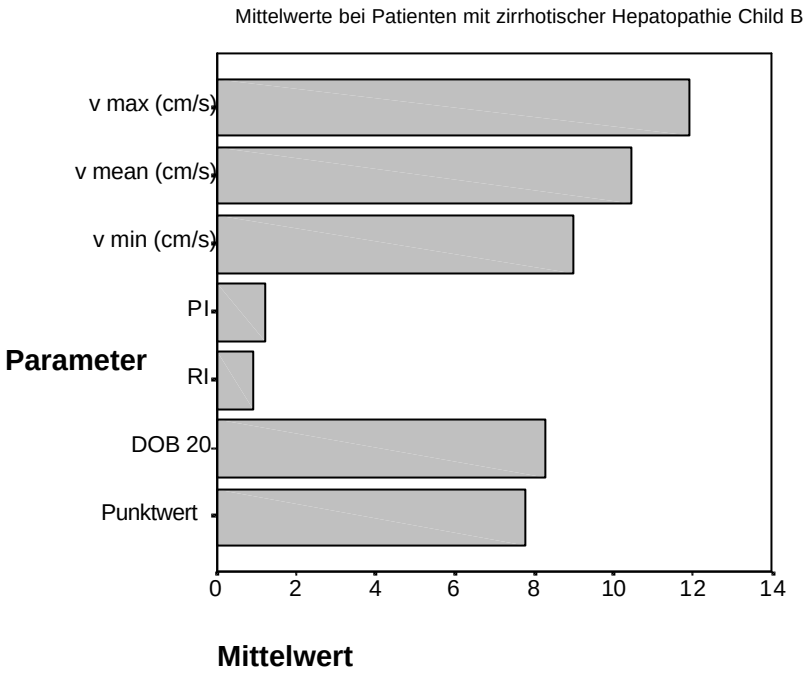


Abb. 3.2.2.2.2-1

3.2.2.2.3 Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child C:

Im Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie im Stadium Child C konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 11,33 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 26,04 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 3,52 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 88,3 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.2.3-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT ZIRRHOTISCHER HEPATOPATHIE IM STADIUM CHILD C:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	57,2	8,35	69,7	22	45	67	5
Größe:	173	5,15	26,5	11	167,00	178	5
Gewicht:	74,2	15,47	239,2	39	57	96	5
RR syst.:	108	14,38	220	40	90	130	5
RR diast.:	68	8,37	70	20	60	80	5
Puls / min:	77,6	13,37	178,8	32	68	100	5
Child-P.:	**10,4**	**0,55**	**0,3**	**1**	**10**	**11**	**5**
v max:	**12,73**	**2,74**	**7,51**	**6,66**	**9,67**	**16,33**	**5**
v mean:	**11,33**	**2,45**	**6,01**	**5,99**	**8,67**	**14,67**	**5**
v min:	**9,93**	**2,18**	**4,74**	**5,33**	**7,67**	**13**	**5**
P_I:	**1,18**	**0,15**	**0,02**	**0,36**	**1**	**1,36**	**5**
R_I:	**0,9**	**0,1**	**0,01**	**0,23**	**0,79**	**1,02**	**5**
DOB-20:	**3,52**	**4,04**	**16,31**	**10,1**	**0,4**	**10,5**	**5**

Tabelle 3.2.2.2.3-1

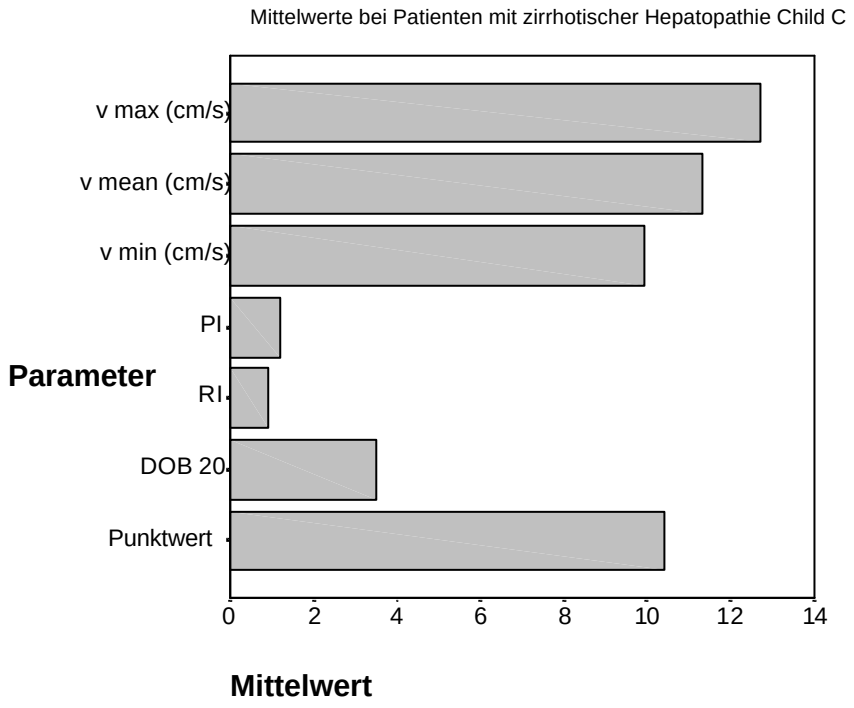


Abb. 3.2.2.2.3-1

3.2.2.3 Patienten mit äthyltoxischem Leberschaden:

Im Kollektiv der Patienten mit äthyltoxischem Leberschaden konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 11,96 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 21,93 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 11,11 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 63,09 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.3-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT ÄTHYLTOXISCHEM LEBERSCHADEN:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	56,88	9,39	88,2	37	38	75	24
Größe:	173,33	8,39	70,32	32	160	192	24
Gewicht:	76,58	16	255,96	70	50	120	24
RR syst.:	118,96	15,744	247,78	60	90	150	24
RR diast.:	70	7,22	52,17	20	60	80	24
Puls / min:	81,79	14,56	212	52	68	120	24
Child-P.:	**7,25**	**2,17**	**4,72**	**6**	**5**	**11**	**24**
v max:	**13,62**	**3,33**	**11,08**	**15,99**	**7,67**	**23,66**	**24**
v mean:	**11,96**	**2,81**	**7,90**	**14,16**	**6,84**	**21**	**24**
v min:	**10,31**	**2,4**	**5,75**	**12,33**	**6**	**18,33**	**24**
P_I:	**1,18**	**0,16**	**0,03**	**0,78**	**0,9**	**1,68**	**24**
R_I:	**0,9**	**0,09**	**0,01**	**0,34**	**0,76**	**1,1**	**24**
DOB-20:	**11,11**	**9,03**	**81,51**	**35,4**	**0,4**	**35,8**	**24**

Tabelle 3.2.2.3-1

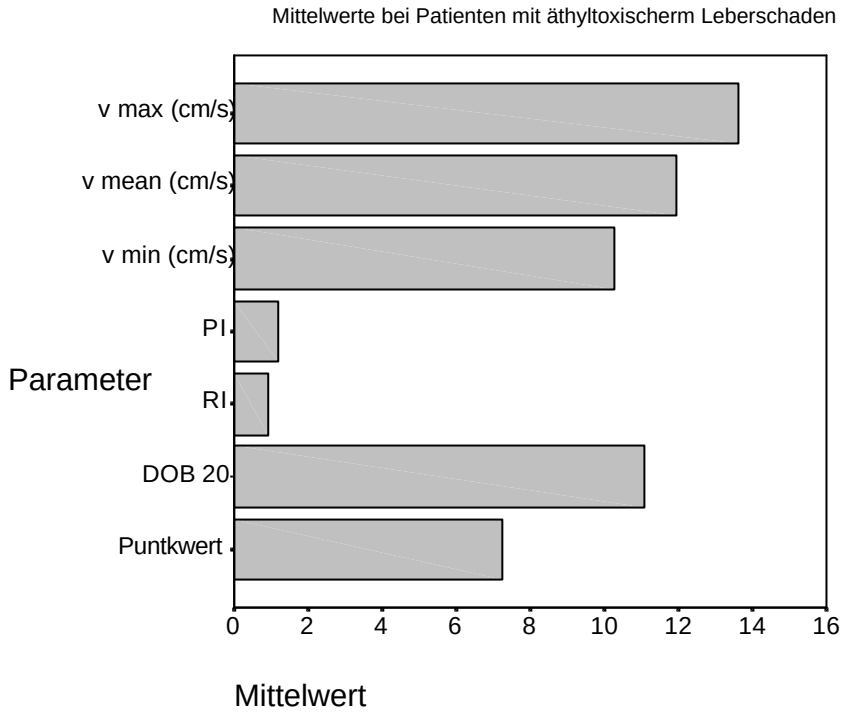


Abb. 3.2.2.3-1

3.2.2.4 Patienten mit nichtäthyltoxischem Leberschaden:

Im Kollektiv der Patienten mit nichtäthyltoxischem Leberschaden konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 11,61 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 24,22 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 18,28 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 39,27 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.4-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT NICHTÄTHYLTOXISCHEM LEBERSCHADEN:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n=
Alter:	56,75	21,15	447,48	58	22	80	12
Größe:	168,33	7,7	59,33	27	158	185	12
Gewicht:	68,71	14,88	221,29	54	48	102	12
RR syst.:	112,5	11,38	129,55	40	90	130	12
RR diast.:	70,38	9,96	99,24	30	50	80	12
Puls / min:	73,42	6,27	39,36	23	65	88	12
Child-P.:	**5,83**	**0,94**	**0,88**	**2**	**5**	**7**	**12**
v max:	**13,44**	**2,92**	**8,51**	**9**	**8,33**	**17,33**	**12**
v mean:	**11,61**	**2,47**	**6,11**	**7,66**	**8**	**15,67**	**12**
v min:	**9,78**	**2,31**	**5,31**	**6,67**	**7,33**	**14**	**12**
P_I:	**1,23**	**0,24**	**0,06**	**0,77**	**0,87**	**1,64**	**12**
R_I:	**0,92**	**0,14**	**0,02**	**0,52**	**0,76**	**1,28**	**12**
DOB-20:	**18,28**	**15,27**	**233,16**	**45,3**	**1,4**	**46,7**	**12**

Tabelle 3.2.2.4-1

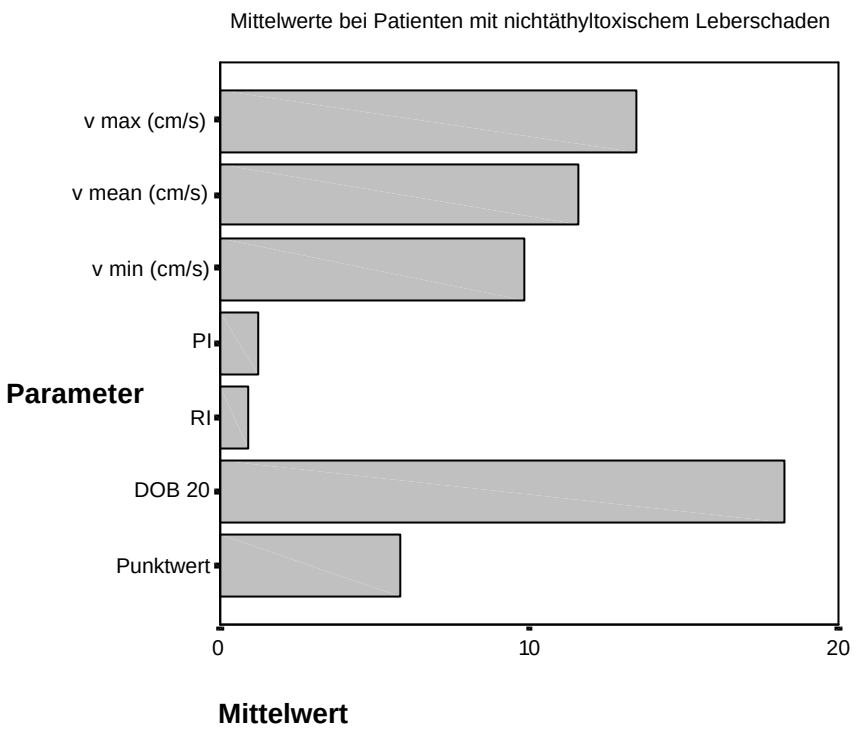


Abb. 3.2.2.4-1

3.2.2.5 Patienten mit Virushepatitiden:

Im Kollektiv der Patienten mit Virushepatitiden konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 12,09 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 21,08 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 21,96 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 27,04 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.5-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT VIRUSHEPATITIDEN:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	47	14,78	28,5	41	28	69	7
Größe:	168,8	7,29	53,2	20	158	178	7
Gewicht:	73,2	20,57	423,2	54	48	102	7
RR syst.:	112	8,37	70	20	100	120	7
RR diast.:	72	8,37	70	20	60	80	7
Puls / min:	87,2	21,98	483,2	48	72	120	7
Child-P.:	**6,8**	**2,05**	**4,2**	**5**	**5**	**10**	**7**
v max:	**12,6**	**1,62**	**2,63**	**4,33**	**10**	**14,33**	**7**
v mean:	**12,09**	**2,56**	**6,57**	**6,83**	**8,84**	**15,67**	**7**
v min:	**9,53**	**1,21**	**1,48**	**3**	**7,67**	**10,67**	**7**
P_I:	**1,28**	**0,08**	**0,01**	**0,23**	**1,17**	**1,4**	**7**
R_I:	**1,02**	**0,16**	**0,02**	**0,39**	**0,89**	**1,28**	**7**
DOB-20:	**21,96**	**18,06**	**326,13**	**45,3**	**1,4**	**46,7**	**7**

Tabelle 3.2.2.5-1

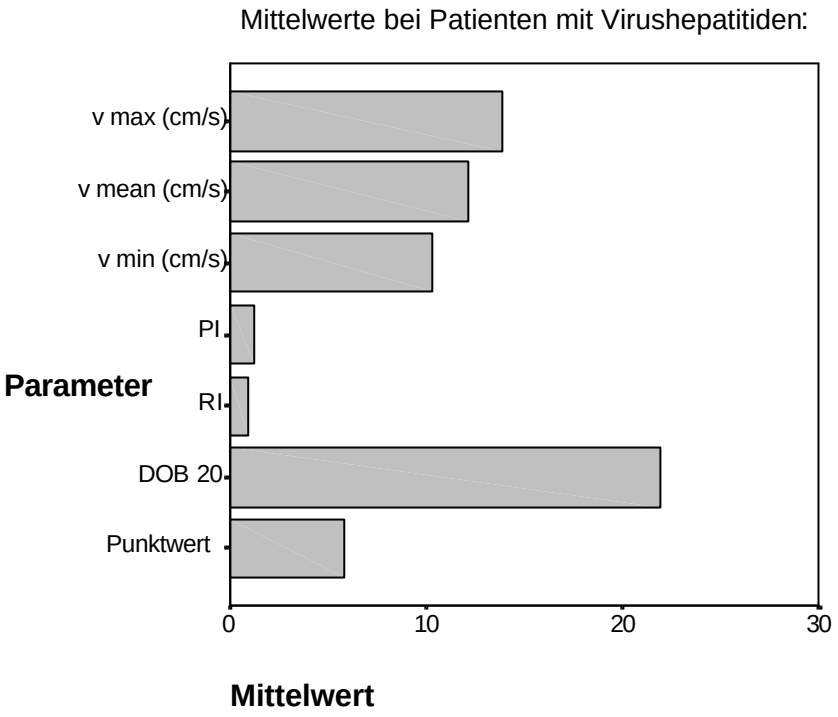


Abb. 3.2.2.5-1

3.2.2.6 Patienten mit Ösophagusvarizen:

Im Kollektiv der Patienten mit Ösophagusvarizen konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 11,16 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 27,15 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 9,99 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 66,81 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.6-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT ÖSOPHAGUSVARIZEN:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	62	11,96	143	36	44	80	11
Größe:	168,73	11,86	140,62	34	158	192	11
Gewicht:	74,91	15,34	235,29	46	50	96	11
RR syst.:	118,64	17,33	300,45	60	90	150	11
RR diast.:	70	8,94	80	20	60	80	11
Puls / min:	81,18	13,5	182,16	40	70	110	11
Child-P.:	**7,36**	**2,25**	**5,05**	**6**	**5**	**11**	**11**
v max:	**12,76**	**4,63**	**21,39**	**15,99**	**7,67**	**23,66**	**11**
v mean:	**11,16**	**3,98**	**15,84**	**14,16**	**6,84**	**21**	**11**
v min:	**9,58**	**3,49**	**12,15**	**12,33**	**6**	**18,33**	**11**
P_I:	**1,16**	**0,19**	**0,03**	**0,53**	**0,87**	**1,4**	**11**
R_I:	**0,89**	**0,1**	**0,01**	**0,34**	**0,76**	**1,1**	**11**
DOB-20:	**9,99**	**8,88**	**78,78**	**26,3**	**1,4**	**27,7**	**11**

Tabelle 3.2.2.6-1

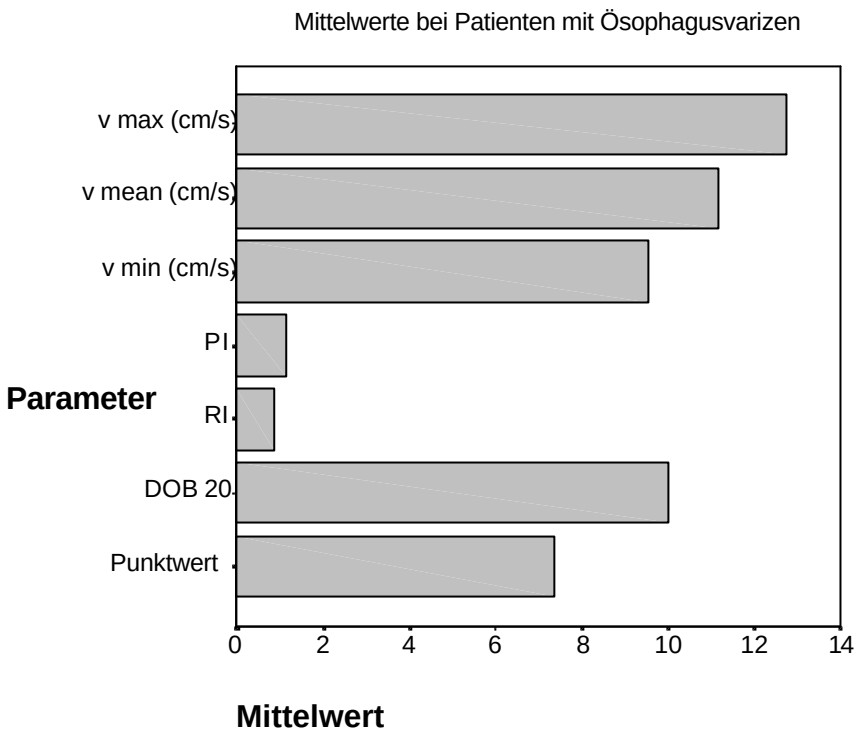


Abb. 3.2.2.6-1

3.2.2.7 Patienten mit Aszites:

Im Kollektiv der Patienten mit Aszites konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 11,03 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 28 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 6,58 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 78,14 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.7-1 entnommen werden.

PATIENTEN MIT ASZITES:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	57,4	7,46	55,6	22	45	67	10
Größe:	172,8	5,79	33,51	18	167	185	10
Gewicht:	74,64	14,98	224,33	47,5	48,5	96	10
RR syst.:	111	16,63	276,67	50	90	140	10
RR diast.:	66	8,43	71,11	32	68	100	10
Puls / min:	76,8	9,72	94,4	32	68	100	10
Child-P.:	**9,2**	**1,48**	**2,18**	**4**	**7**	**11**	**10**
v max:	**12,43**	**2,57**	**6,59**	**8**	**8,33**	**16,33**	**10**
v mean:	**11,03**	**2,28**	**5,2**	**7**	**7,67**	**14,67**	**10**
v min:	**9,63**	**2,05**	**5,20**	**6**	**7**	**13**	**10**
P_I:	**1,18**	**0,2**	**3,94**	**0,66**	**0,90**	**1,56**	**10**
R_I:	**0,89**	**9,09**	**8,27**	**0,26**	**0,76**	**1,02**	**10**
DOB-20:	**6,58**	**5,93**	**35,18**	**17,3**	**0,4**	**17,7**	**10**

Tabelle 3.2.2.7-1

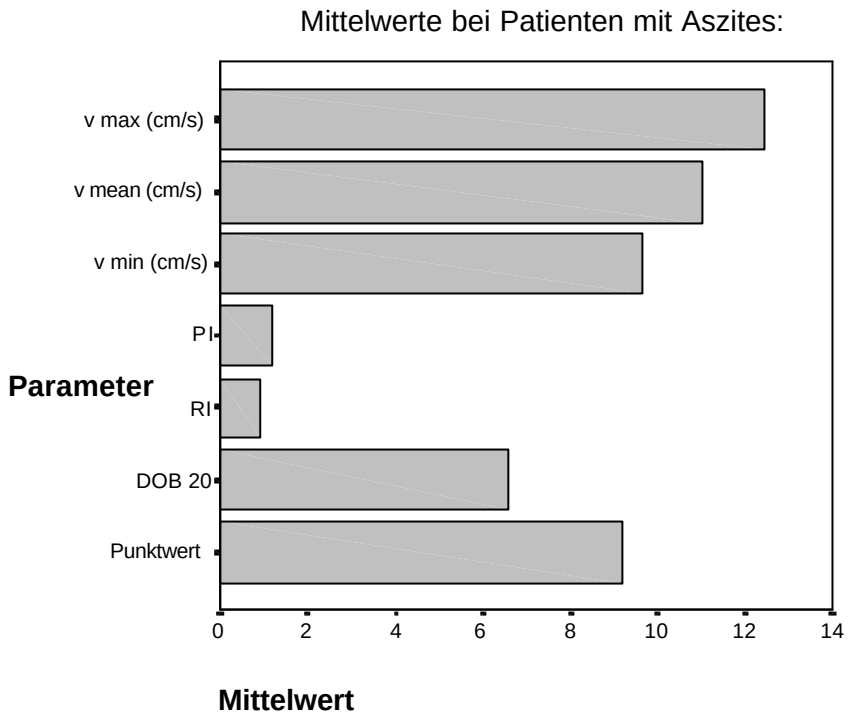


Abb. 3.2.2.7-1

3.2.2.8 Leberkranke Patienten mit COLD:

Im Kollektiv der leberkranken Patienten mit COLD konnte eine durchschnittliche, mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 12,57 cm/s ermittelt werden, was einer Verminderung von 17,95 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht.

Als Maß für die Leberfunktion ergab sich ein durchschnittlicher DOB 20-Wert von 16,05 ; im Vergleich zum Normalkollektiv bedeutet dies eine Verminderung um 46,68 %. Weitere Angaben können der Tabelle 3.2.2.8-1 entnommen werden.

LEBERKRANKE PATIENTEN MIT COLD:

Variable:	Mittelwert:	St.abweich.:	Varianz:	Spannweite:	Minimum:	Maximum:	n =
Alter:	66	4,24	18	6	63	69	2
Größe:	174,5	0,71	0,5	1	174	175	2
Gewicht:	61	8,49	72	12	55	67	2
RR syst.:	130	14,14	200	20	120	140	2
RR diast.:	75	7,07	50	10	70	80	2
Puls/min :	75	7,07	50	10	70	80	2
Child-P.:	**4,5**	**0,71**	**0,5**	**1**	**4**	**5**	**2**
v max:	**14,15**	**1,63**	**2,65**	**2,3**	**13**	**15,3**	**2**
v mean:	**12,57**	**1,29**	**1,66**	**1,82**	**11,66**	**13,49**	**2**
v min:	**11**	**0,95**	**0,9**	**1,34**	**10,33**	**11,67**	**2**
P_I:	**1,07**	**0,06**	**0**	**0,08**	**1,03**	**1,11**	**2**
R_I:	**0,83**	**0,03**	**0**	**0,04**	**0,81**	**0,85**	**2**
DOB-20:	**16,05**	**12,51**	**156,64**	**17,7**	**7,2**	**24,9**	**2**

Tabelle 3.2.2.8-1

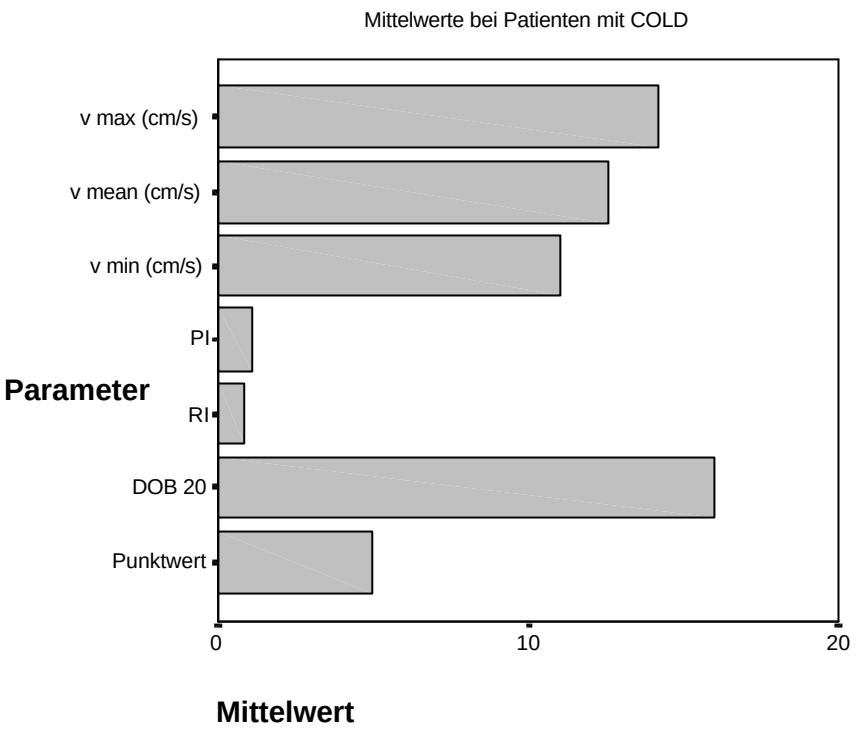


Abb. 3.2.2.8-1

3.3 Multiple lineare Regressionsanalyse:

Folgende statistischen Parameter kommen zur Anwendung:

*** Multipler Korrelationskoeffizient** **R**

* **Multipler Determinationskoeffizient:** R - Quadrat

* **Angepaßter Determinationskoeffizeint:** Korrigiertes R - Quadrat

* **Steigung der linearen Regressionsfunktion:** B

* **Steigung der linearen Regressionsfunktion aus standardisierten Werten:** Beta

* **Wahrscheinlichkeitsverteilung:** F

* **T - Verteilung:** T

3.3.1 Multiple Lineare Regressionsanalyse im Normalkollektiv

Aufgenommene/Entfernte Variablen[b]

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Widerstandsindex R_I, Maximale Pfortaderfluß-geschwindigkeit (cm/s), Widerstandsindex P_I, Mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s)	,	Eingeben
1	Widerstandsindex R_I, Maximale Pfortaderfluß-geschwindigkeit (cm/s), Widerstandsindex P_I, Mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s)	,	Eingeben

a Alle gewünschten Variablen wurden aufgenommen.

b Abhängige Variable: ^{13}C-Methacetin-Atemtest: DOB 20

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,951[a]	0,904	0,784	4,4202
1	,951[a]	0,904	0,784	4,4202

a Einflußvariablen : (Konstante), Widerstandsindex R_I, Maximale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Widerstandsindex P_I, Mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s)

ANOVA[b]

Modell		Quadrat-summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signi-fikanz
1	Regression	736,969	5	147,394	7,544	**0,036[a]**
1	Regression	736,969	5	147,394	7,544	**0,036[a]**
	Residuen	78,151	4	19,538		
	Residuen	78,151	4	19,538		

	Gesamt	815,120	9			

a Einflußvariablen : (Konstante), Widerstandsindex R_I, Maximale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Widerstandsindex P_I, Mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s)

b Abhängige Variable: ^{13}C-Methacetin-Atemtest: DOB 20

Koeffizienten[a]

		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	**Signifikanz**
Modell		B	Standard-fehler	Beta		
Modell		B	Standard-fehler	Beta		
1	(Konstante)	131,044	40,381		3,245	**0,032**
1	(Konstante)	131,044	40,381		3,245	**0,032**
	Maximale Pfortaderfluß-geschwindigkeit (cm/s)	0,835	2,338	0,194	0,357	**0,739**
	Maximale Pfortaderfluß-geschwindigkeit (cm/s)	0,835	2,338	0,194	0,357	**0,739**
	Minimale Pfortaderfluß-geschwindigkeit (cm/s)	2,150	4,110	0,389	0,523	**0,628**
	Minimale Pfortaderfluß-geschwindigkeit (cm/s)	2,150	4,110	0,389	0,523	**0,628**
	Widerstandsindex P_I	-39,429	34,055	-0,608	-1,158	**0,311**
	Widerstandsindex P_I	-39,429	34,055	-0,608	-1,158	**0,311**
	Widerstandsindex R_I	-48,331	20,327	-0,545	-2,378	**0,076**

		1				

a Abhängige Variable: ^{13}C-Methacetin-Atemtest: DOB 20

Das Signifikanzniveau ist folgendermaßen definiert:

Nichtsignifikant	p > 10%	kein Signifikanzsternchen
Schwachsignifikant	10% ✪ p ✉ 5%	ein Signifikanzsternchen *
Signifikant	5% ✪ p ✉ 1%	zwei Signifikanzsternchen **
Hochsignifikant	p ✪ 1%	drei Signifikanzsternchen ***

Somit besteht zwischen dem DOB 20-Wert des ^{13}C-Methacetin-Atemtests ein schwach-signifikantes Verhältnis zum Widerstandsindex R_I , zur maximalen und minimalen Pfortaderfluß-geschwindigkeit sowie zum Widerstandsindex P_I ist das Verhältnis nichtsignifikant.

3.3.2 Multiple lineare Regressionsanalyse im Gesamtkollektiv der Leberkranken:

Aufgenommene/Entfernte Variablen[b]

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Widerstandsindex R_I, Minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Widerstandsindex P_I, Maximale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s)	,	Eingeben
1	Widerstandsindex R_I, Minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Widerstandsindex P_I, Maximale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s)	,	Eingeben

a Toleranz = ,000 erreichte Grenzen.

b Abhängige Variable: ^{13}C-Methacetin-Atemtest: DOB 20

Modellzusammenfassung:

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,650[a]	0,422	0,348	9,5077
1	,650[a]	0,422	0,348	9,5077

a Einflußvariablen : (Konstante), Widerstandsindex R_I, Minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Widerstandsindex P_I, Maximale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s)

ANOVA[b]

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signi-fikanz
1	Regression	2048,528	4	512,132	5,665	0,002[a]
1	Regression	2048,528	4	512,132	5,665	0,002[a]
	Residuen	2802,302	31	90,397		
	Residuen	2802,302	31	90,397		
	Gesamt	4850,830	35			
	Gesamt	4850,830	35			

a Einflußvariablen : (Konstante), Widerstandsindex R_I, Minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s), Widerstandsindex P_I, Maximale Pfortaderflußgeschwindigkeit (cm/s)

b Abhängige Variable: ^{13}C-Methacetin-Atemtest: DOB 20

Koeffizienten[a]

		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	**Signifikanz**
Modell		B	Standardfehler	Beta		
Modell		B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	-1,216	16,366		-0,074	**0,941**
1	(Konstante)	-1,216	16,366		-0,074	**0,941**

	Maximale Pfortaderfluß-geschwindigkeit (cm/s)	5,808	1,911	1,557	3,039	**0,005**
	Minimale Pfortaderfluß-geschwindigkeit (cm/s)	-5,986	2,364	-1,194	-2,532	**0,017**
	Minimale Pfortaderfluß-geschwindigkeit (cm/s)	-5,986	2,364	-1,194	-2,532	**0,017**
	Widerstandsindex P_I	-60,084	17,601	-0,970	-3,414	**0,002**
	Widerstandsindex P_I	-60,084	17,601	-0,970	-3,414	**0,002**
	Widerstandsindex R_I	75,964	21,062	0,689	3,607	**0,001**
	Widerstandsindex R_I	75,964	21,062	0,689	3,607	**0,001**

a Abhängige Variable: ^{13}C-Methacetin-Atemtest: DOB 20

Das Signifikanzniveau ist folgendermaßen definiert:

Nichtsignifikant	p > 10%	kein Signifikanzsternchen
Schwachsignifikant	10% ✪ p ✧ 5%	ein Signifikanzsternchen *
Signifikant	5% ✪ p ✧ 1%	zwei Signifikanzsternchen **
Hochsignifikant	p ✪ 1%	drei Signifikanzsternchen ***

Somit besteht zwischen dem DOB 20-Wert des ^{13}C-Methacetin-Atemtests ein signifikantes Verhältnis zur minimalen Pfortaderflußgeschwindigkeit; zu der maximalen Pfortaderflußgeschwindigkeit sowie den Widerstandsindizes P_I und R_I besteht ein hochsignifikantes Verhältnis.

3.4 Prüfung auf Normalverteilung des Alters: Kolmogoroff-Smirnov-Test:

3.4.1 Nichtparametrische Tests: Normalverteilung des Alters im gesamten Normkollektiv

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

		Alter
N		10
N		10
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	55,1000
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	55,1000
	Standardab-weichung	15,7653
	Standardab-weichung	15,7653
Extremste Differenzen	Absolut	0,161
Extremste Differenzen	Absolut	0,161
	Positiv	0,161
	Positiv	0,161
	Negativ	-0,148
	Negativ	-0,148
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,509
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,509
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,958**
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,958**

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b Aus den Daten berechnet.

Der Wert von 0,958 liegt über dem üblichen Signifikanzniveau, so daß eine Normalverteilung des Alters vorliegt.

3.4.2 Nichtparametrische Tests: Normalverteilung des Alters im Gesamtkollektiv Leberkranker

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

		Alter
N		36
N		36
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	56,8333
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	56,8333
	Standardab-weichung	14,0926
	Standardab-weichung	14,0926
Extremste Differenzen	Absolut	0,116
Extremste Differenzen	Absolut	0,116
	Positiv	0,063
	Positiv	0,063
	Negativ	-0,116
	Negativ	-0,116
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,698

Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,715**

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b Aus den Daten berechnet.

Der Wert von 0,715 liegt über dem üblichen Signifikanzniveau, so daß eine Normalverteilung des Alters vorliegt.

3.4.2.1 Nichtparametrische Tests: Normalverteilung des Alters im Kollektiv der Patienten mit äthyltoxischem Leberschaden

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

		Alter
N		24
N		24
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	56,8750
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	56,8750
	Standard-abweichung	9,3915
	Standard-abweichung	9,3915

Extremste Differenzen	Absolut	0,147
	Positiv	0,147
	Positiv	0,147
	Negativ	-0,131
	Negativ	-0,131
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,720
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,720
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,678**
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,678**

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b Aus den Daten berechnet.

Der Wert von 0,678 liegt über dem üblichen Signifikanzniveau, so daß eine Normalverteilung des Alters vorliegt.

3.4.2.2 Nichtparametrische Tests: Normalverteilung des Alters im Kollektiv der Patienten mit nichtäthyltoxischem Leberschaden

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

		Alter
N		12
N		12
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	56,7500
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	56,7500
	Standard-abweichung	21,1537
	Standard-abweichung	21,1537
Extremste Differenzen	Absolut	0,219
Extremste Differenzen	Absolut	0,219
	Positiv	0,163
	Positiv	0,163
	Negativ	-0,219
	Negativ	-0,219
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,758
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,758
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,614**
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,614**

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b Aus den Daten berechnet.

Der Wert von 0,614 liegt über dem üblichen Signifikanzniveau, so daß eine Normalverteilung des Alters vorliegt.

3.4.2.3 Nichtparametrische Tests: Normalverteilung des Alters im Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

		Alter
N		19
N		19
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	62,9474
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	62,9474
	Standard-abweichung	10,7003
	Standard-abweichung	10,7003
Extremste Differenzen	Absolut	0,112
Extremste Differenzen	Absolut	0,112
	Positiv	0,111
	Positiv	0,111
	Negativ	-0,112
	Negativ	-0,112
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,488
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,488
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,971**
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,971**

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b Aus den Daten berechnet.

Der Wert von 0,971 liegt über dem üblichen Signifikanzniveau, so daß eine Normalverteilung des Alters vorliegt.

3.4.2.4 Nichtparametrische Tests: Normalverteilung des Alters im Kollektiv der Patienten mit nichtzirrhotischer Hepatopathie

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

		Alter
N		17
N		17
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	50,0000
Parameter der Normalverteilung[a,b]	Mittelwert	50,0000
	Standard-abweichung	14,5473
	Standard-abweichung	14,5473
Extremste Differenzen	Absolut	0,147
Extremste Differenzen	Absolut	0,147
	Positiv	0,111

	Negativ	-0,147
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,606
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,606
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,856**
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		**0,856**

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b Aus den Daten berechnet.

Der Wert von 0,856 liegt über dem üblichen Signifikanzniveau, so daß eine Normalverteilung des Alters vorliegt.

3.5 t - Test für unverbundene Stichproben bezüglich der Normalverteilung des Alters:

3.5.1 t - Test im Normalkollektiv

Statistik bei einer Stichprobe:

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des

				Mittelwertes
Alter	10	55,1000	15,7653	4,9854
Alter	10	55,1000	15,7653	4,9854

Test bei einer Stichprobe

	Testwert = 45					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	90% Konfidenzintervall der Differenz	
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	90% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
					Untere	Obere
Alter	2,026	9	0,073	10,1000	0,9612	19,2388
Alter	2,026	9	0,073	10,1000	0,9612	19,2388

Da der Wert 0 nicht im Bereich des oberen und unteren Konfidenzintervalls liegt, muß die Nullhypothese, die ein durchschnittliches Alter von 45 annimmt, verworfen werden.

3.5.2 t - Test im Gesamtkollektiv der Leberkranken:

Statistik bei einer Stichprobe

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Alter	36	56,8333	14,0926	2,3488
Alter	36	56,8333	14,0926	2,3488

Test bei einer Stichprobe

	Testwert = 45					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	90% Konfidenzintervall der Differenz	
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	90% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
					Untere	Obere
Alter	5,038	35	0,000	11,8333	7,8649	15,8017
Alter	5,038	35	0,000	11,8333	7,8649	15,8017

Da der Wert 0 nicht im Bereich des oberen und unteren Konfidenzintervalls liegt, muß die Nullhypothese, die ein durchschnittliches Alter von 45 annimmt, verworfen werden.

3.6 Darstellung der Normalverteilung in P-P Diagrammen

3.6.1 P-P-Plot: Überprüfung der Normalverteilung im Normalkollektiv:

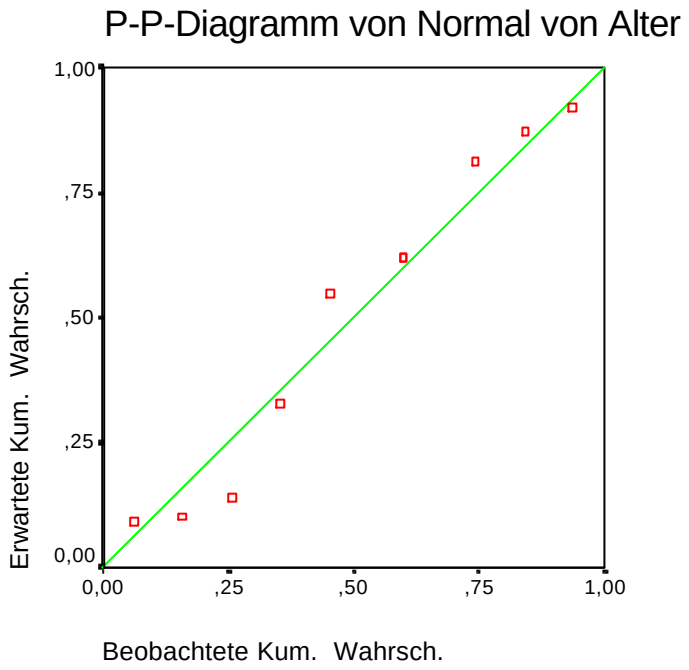


Abb. 3.6.1-1

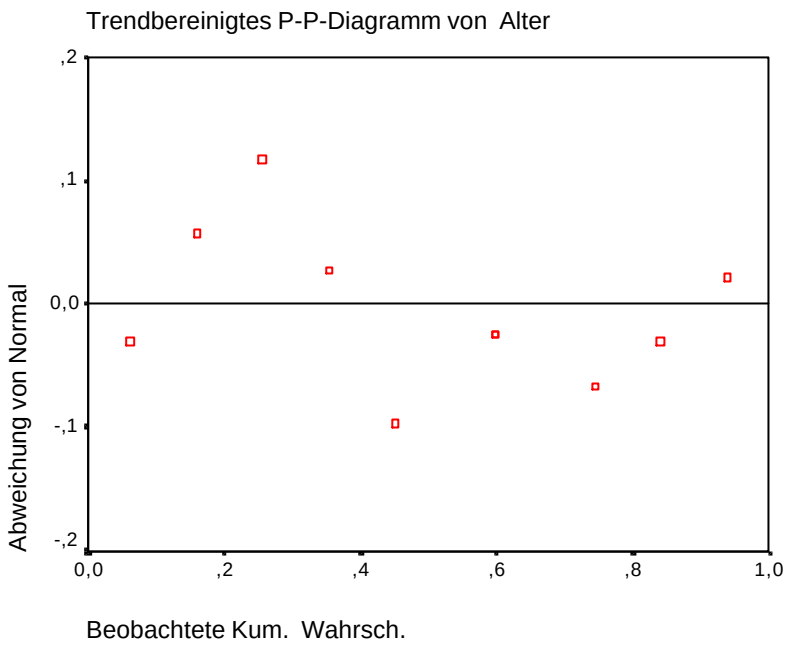


Abb. 3.6.1-2

3.6.2 P-P-Plot: Überprüfung der Normalverteilung im Gesamtkollektiv der Leberkranken:

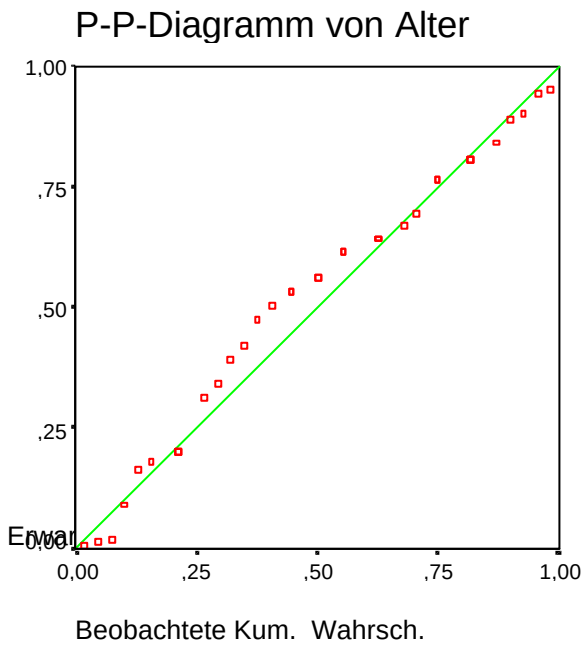


Abb. 3.6.2-1

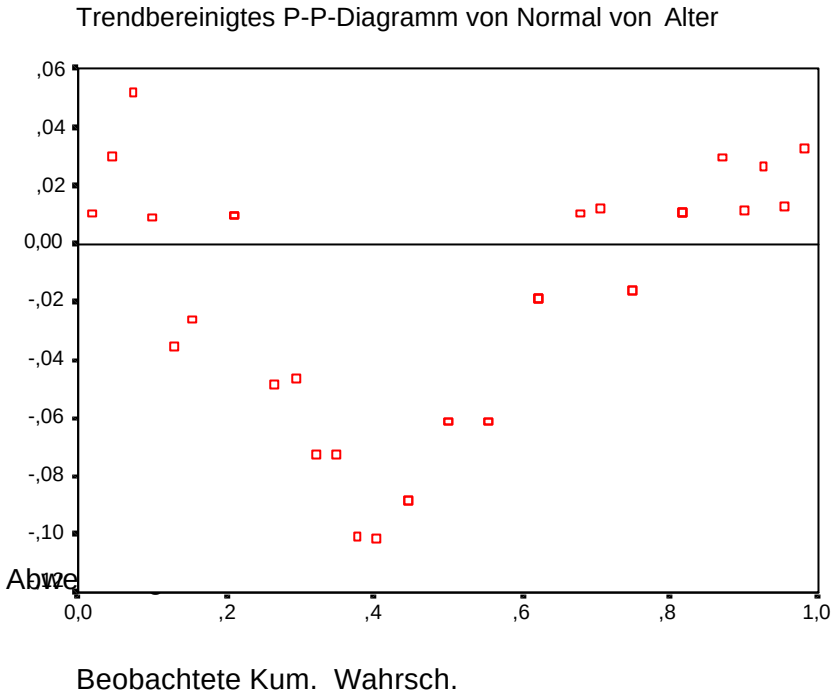


Abb. 3.6.2-2

3.7. Histogramme über die Altersverteilung

3.7.1 Histogramm: Altersverteilung im Normalkollektiv

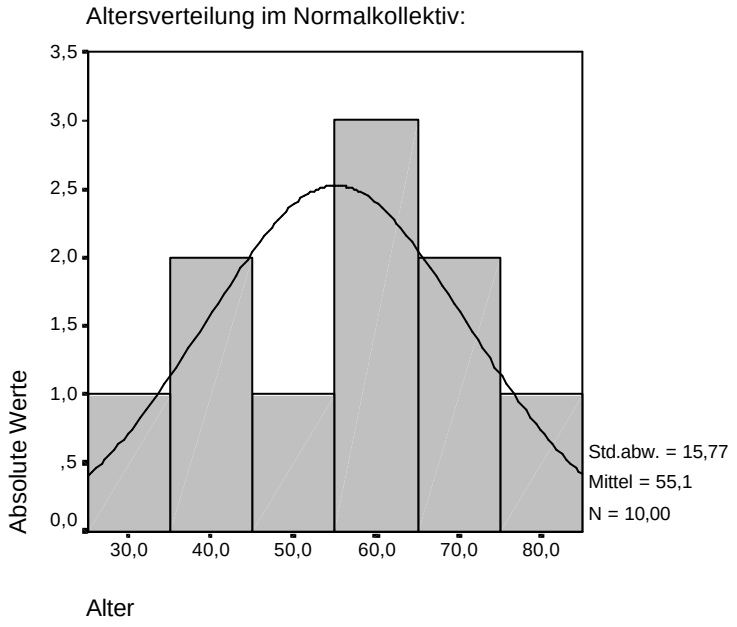


Abb. 3.7.1-1

3.7.2 Histogramm: Altersverteilung im Gesamtkollektiv der Leberkranken

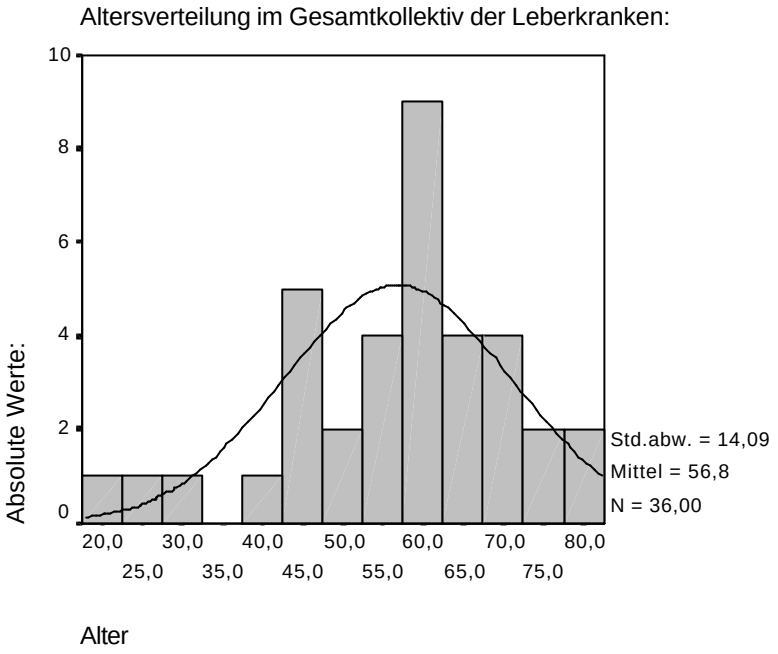


Abb.3.7.2-1

3.8 Balkendiagramme:

3.8.1 Gruppiertes Balkendiagramm: Geschlecht und Leber-erkrankung im Gesamtkollektiv der Leberkranken

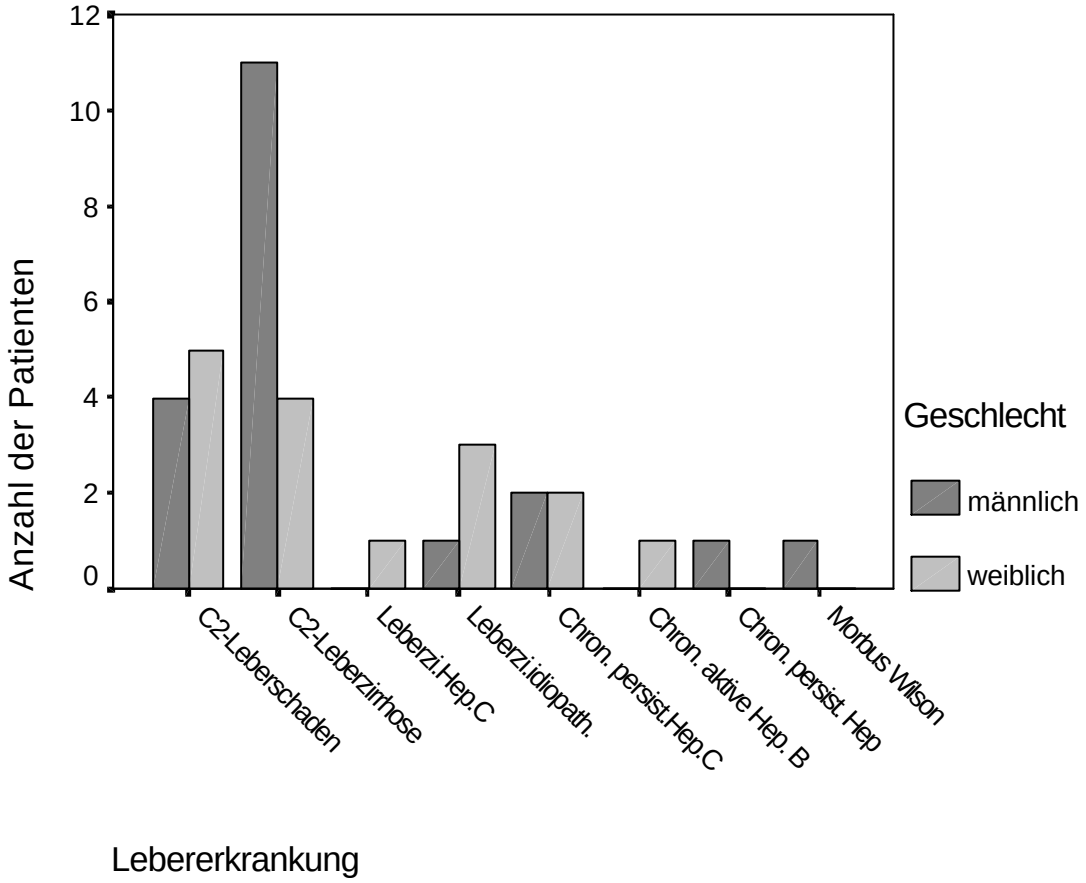


Abb. 3.8.1-1

3.8.2 Gruppiertes Balkendiagramm: Mittelwerte bei verschiedenen Lebererkrankungen

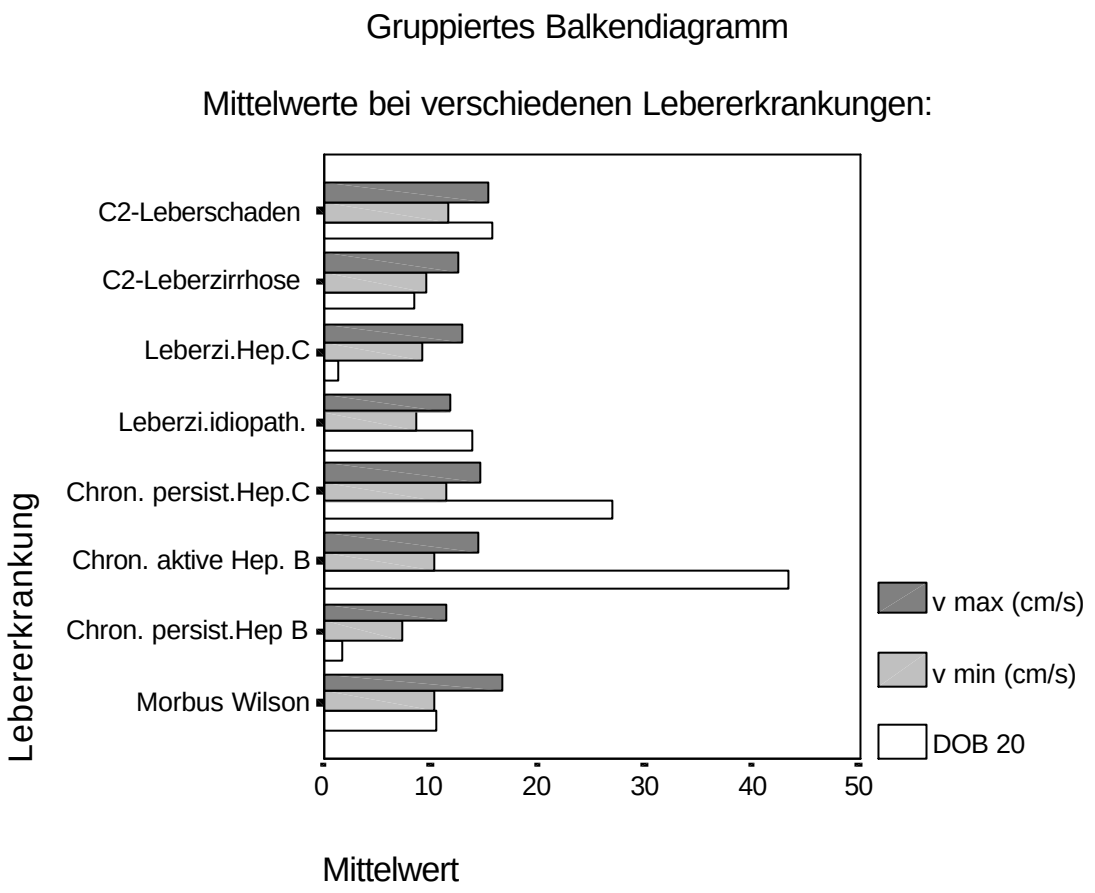


Abb. 3.8.2-1

3.8.3 Gruppiertes Balkendiagramm: Prozentuale Verminderung von DOB 20 (^{13}C-Methacetin-Atemtest) und der mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit v mean bei Leberkranken im Vergleich zum Normalkollektiv:

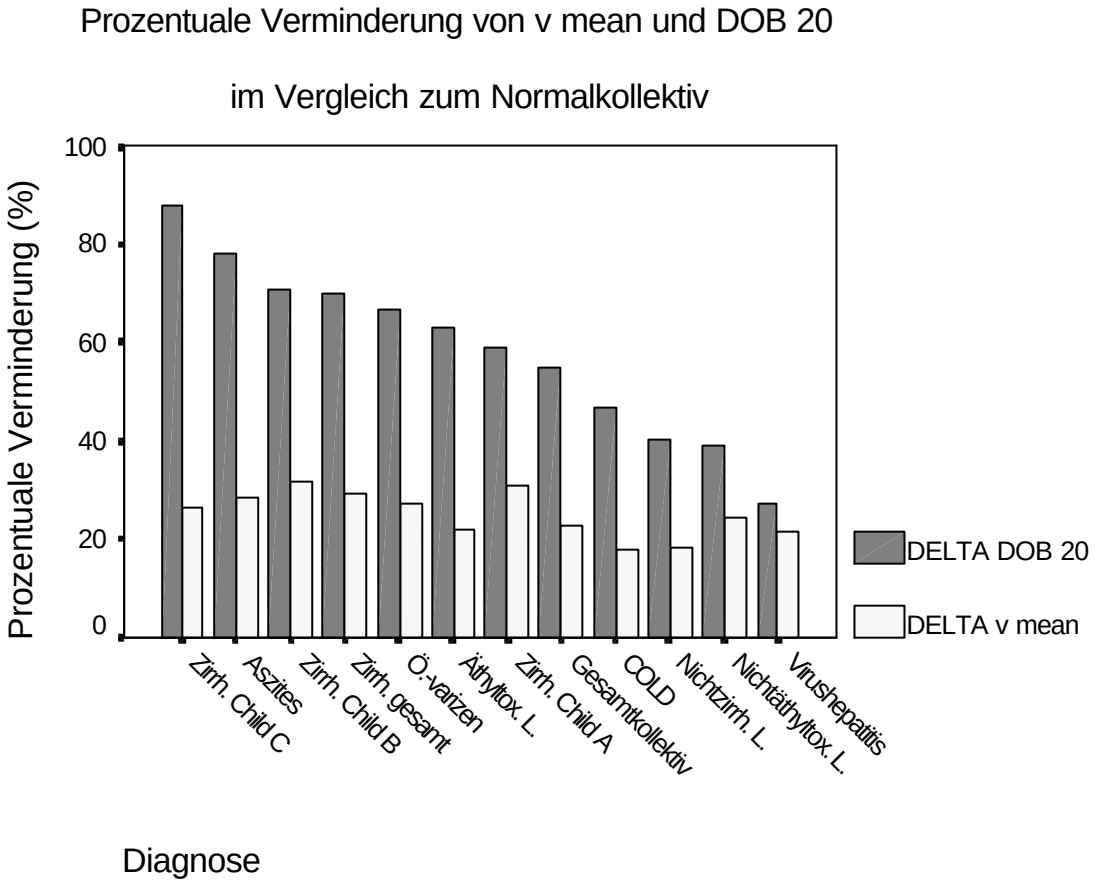


Abb. 3.8.3-1

3.9 Hoch - Tief - Diagramm

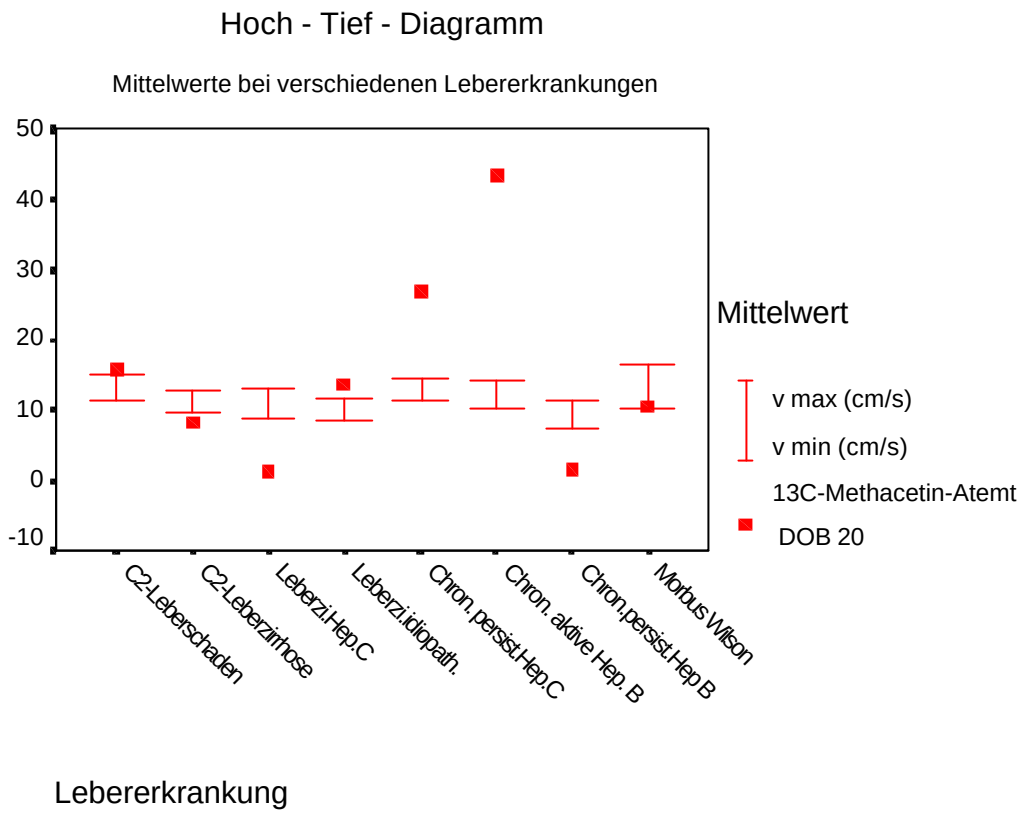
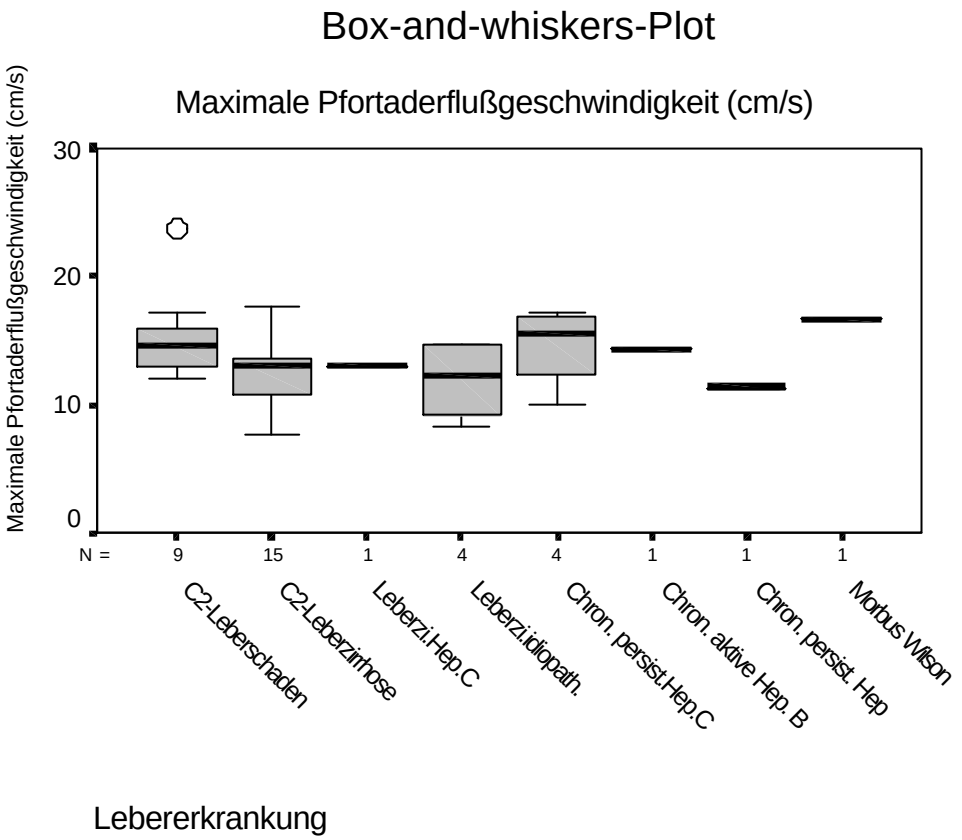


Abb. 3.9-1

3.10 Box - and - whiskers - Plots

3.10.1 Box-and-whiskers-Plot: Maximale Pfortaderflußgeschwindigkeit

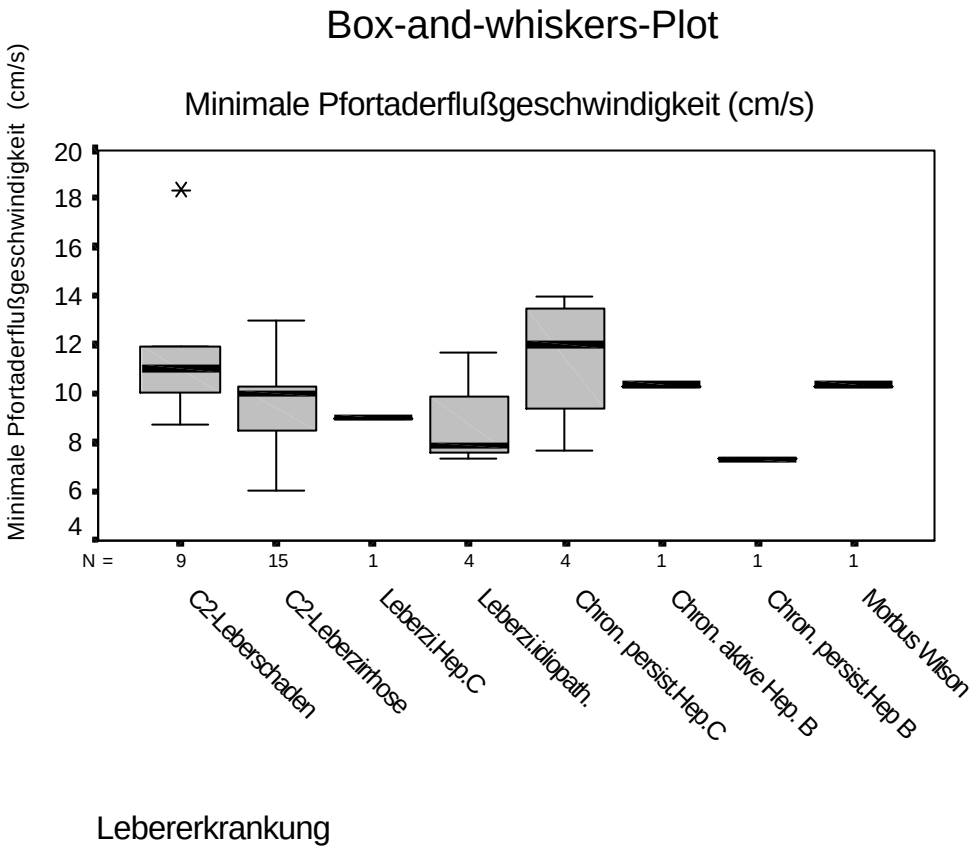


Box = 25%- und 75%-Quantil

----- = Median; Whiskers = 5%- und 95%-Quantil

Abb. 3.10.1-1

3.10.2 Box-and-whiskers-Plot: Minimale Pfortaderflußgeschwindigkeit

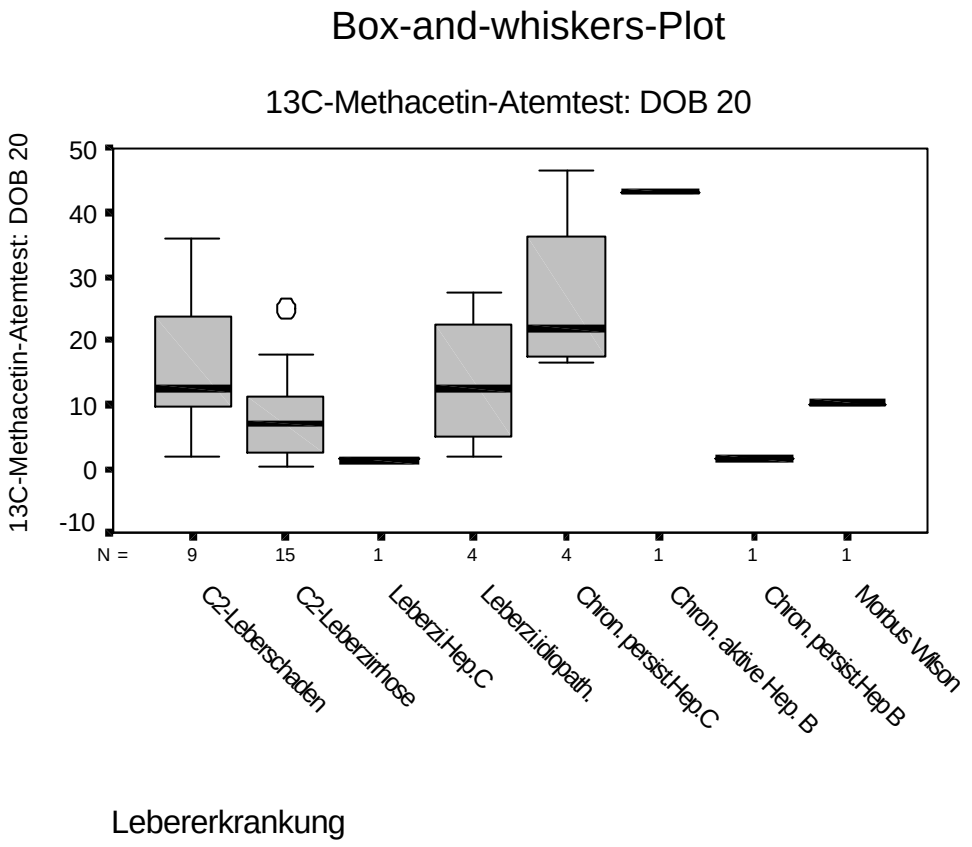


Box = 25%- und 75%-Quantil

----- = Median; Whiskers = 5%- und 95%-Quantil

Abb. 3.10.2-1

3.10.3 Box-and-whiskers-Plot: DOB 20 des ^{13}C-Methacetin-Atemtests



Box = 25%- und 75%-Quantil

----- = Median; Whiskers = 5%- und 95%-Quantil

Abb. 3.10.3-1

4 Diskussion

4.1 Methodendiskussion

In der vorliegenden Studie wurde ein Vergleich der Leberfunktion mit der Pfortaderflußgeschwindigkeit durch den ^{13}C-Methacetin-Atemtest und die Duplexsonographie bei Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen und einem Kontrollkollektiv vorgenommen.
Nachdem die Methodik beider Verfahren in Punkt 2.1 und 2.2 dargestellt wurde, muß im folgenden nochmals auf die wichtigsten Fehlerquellen und ihre Bedeutung für die in dieser Studie erhobenen Meßergebnisse eingegangen werden.

4.1.1 Die Duplexsonographie der Pfortader

Eine Messung des Pfortaderflusses und der Pfortaderflußgeschwindigkeit wurde früher mit zahlreichen, invasiven Meßverfahren durchgeführt [51-59]. Im Vergleich dazu liegt die Meßgenauigkeit der Duplexsonographie der Vena portae im Bereich invasiver Messungen [60-62]. Weitere Studien bezüglich Genauigkeit [62-65], Reproduzierbarkeit [5,62,67-70] und Untersucherabhängigkeit [71-73] belegen die Validität der Duplexsonographie. Folgende beiden Punkte können dennoch große Meßabweichungen hervorrufen und sollten bei duplexsonographischen Messungen zur Fehlervermeidung stets beachtet werden:
Bei Pfortaderflußvolumenmessungen muß die **Querschnittsfläche** des zu untersuchenden Gefäßes bestimmt werden. Brown [67] et al. [11,22,23,28,32,72,74,75] sehen dies als größte Fehlerquelle mit Abweichungen von bis zu 20% vom wahren Wert an, da die Pfortaderquerschnittsfläche klein und oval ist und deswegen nur annäherungsweise durch Planimetrie bestimmt werden kann. Die Formel lautet: Fläche $A = [\pi(d_1 \cdot d_2)/4]$ mit d_1 und d_2 als Durchmesser der Pfortader. Schätzfehler gehen somit als exponentieller Fehler in die Flußvolumenbestimmung ein. Sábba sieht nur die Flußgeschwindigkeitsbestimmung als reliablen Parameter [76].Deswegen wurde in dieser Studie auf die Flußvolumenbestimmung verzichtet.

Bei einer genauen duplexsonographischen Messung sollte der **Dopplerwinkel** möglichst klein sein. 60° werden dabei als äußerste Grenze betrachtet. Daher sollte in der Regel eine Winkelkorrektur durchgeführt werden [28]. Diese konnte zwar in der vorliegenden Studie aus technischen Gründen nicht erfolgen, dennoch wurde bei allen Messungen stets der kleinstmögliche Dopplerwinkel gewählt, so daß die erhobenen Meßergebnisse von ausreichender Genauigkeit sind. Ersichtlich ist dies in Abbildung 2.1.2-1 auf Seite 7, die verdeutlicht, daß bei einem kleinen Winkel die Meßungenauigkeit gering ist.

Es stellt sich nun die Frage nach der Praktikabilität und Anwendbarkeit der Duplexsonographie im klinischen Alltag. Wie bei jeder Ultraschalluntersuchung ist auch die Darstellbarkeit der Pfortader unter anderem abhängig von Meteorismus, Adipositas, Aszites und der Kooperation des Patienten. Besonders schlecht kann die Pfortader nach Magenoperationen durch Überlagerung des anastomosierten Dünndarmes beurteilt werden. Eine weitere technisch bedingte Einschränkung kann durch die Länge des Duplexschallkopfes entstehen, welcher trotz Wasservorlaufs bei asthenischen oder kachektischen Patienten schwierig zu applizieren sein kann. Trotz der genannten Probleme ist die Pfortader, wie viele Studien [22,74,77,78] ergeben haben, in 80 - 90% aller Fälle dopplersonographisch beurteilbar. Auch in dieser Studie war bei lediglich 6 von 50 Patienten (Beurteilbarkeit 88%) die Pfortader nicht auf Anhieb sichtbar, was auf Meteorismus und /oder Aszites der Patienten zurückzuführen war; jedoch konnten auch bei ihnen in einer erneuten Untersuchung zuverlässige Meßwerte erhoben werden. Die Untersuchungszeit lag in dieser Studie je nach Patient und oben genannten Störfaktoren zwischen 20 Minuten und einer Stunde; der durchschnittliche Zeitbedarf lag bei 30 Minuten. Dieser relativ geringe Zeitaufwand im Vergleich zu anderen Meßmethoden (z.B. der invasiven Flußgeschwindigkeitsmessung) spricht für die Praktikabilität der Duplexsonographie.

4.1.2 Der ^{13}C-Methacetin-Atemtest

Wie auch die oben erwähnte Duplexsonographie bieten Atemtests im allgemeinen den Vorteil, für den Patienten unbelastend und leicht durchführbar zu sein. Somit haben sie in den letzten Jahren immer mehr Interesse erlangt. Neue Substrate mit stabilen Isotopen wie z.B. dem ^{13}C im ^{13}C-Methacetin erlauben wegen fehlender Strahlenbelastung sogar den Einsatz bei Schwangeren und Kindern. So wird auf einfache Art und Weise ein Einblick in viele Stoffwechselvorgänge ermöglicht. Zur Testung der Leberfunktion wurden Substrate mit stabilen Isotopen markiert wie zum Beispiel Aminopyrin (Dimethylaminoantipyrin), das durch mikrosomale Enzyme N-demethyliert wird, wobei das in der Atemluft gemessene markierte $^{13}CO_2$ entsteht. Es konnte zwar eine größere Sensitivität zur Erfassung der hepatozellulären Dysfunktion aufgezeigt werden als durch Bestimmung von Serum-Albumin, Bilirubin, Prothrombin-Zeit, SGOT [79], Sulfobromophtalein-Exkretion[80] oder der Galaktose Eliminations-Kapazität[81], jedoch wird der Abbau von Aminopyrin durch Alkohol und Barbiturate beschleunigt und

kann einen manifesten Leberschaden maskieren. Manche Autoren beschreiben ein geringes Risiko der Agranulozytose (1:40000) bei längerem Einsatz von Aminopyrin [82]. ^{13}C-Methacetin soll diese Nachteile nicht aufweisen. Es ist ungiftig [82,83]. Da ein Abbau über andere mikrosomale Enzymsysteme in der Leber erfolgt, findet man keinen beschleunigten Abbau durch Enzyminduktion. Deshalb wurde in dieser Studie ^{13}C-Methacetin anderen Substanzen zur Leberfunktionstestung vorgezogen.

Wie bei allen Atemtests, die auf einer Messung des markierten CO_2 beruhen, sollten auch hier folgende Einschränkungen beachtet werden: Die endogene CO_2-Produktion ist im Organismus nicht konstant und ist abhängig vom Triglycerid - Metabolismus [84], dem renalen Hydrogenkarbonat - Metabolismus [85], der Fettsäureoxidation [86], der Magenentleerungszeit sowie von den Ernährungsgewohnheiten [84] des Patienten. Jegliche Veränderung des Metabolismus durch körperliche Tätigkeiten [87], Fieber [88]oder vorangegangene Mahlzeiten [89] können den endogenen CO_2 - Spiegel beeinflussen.

Da in dieser Studie der Atemtest morgens in nüchternem Zustand bei Bettruhe durchgeführt wurde und Fieber oder andere obengenannte Faktoren zum Ausschluß aus dem Atemtest führten, sind die erhobenen Meßergebnisse als reliabel zu beurteilen. Durch identischen Studienaufbau (gleiche Testbedingungen, gleiche Menge an eingesetzter Testsubstanz) ist diese Studie vergleichbar mit der Studie von Klatt et al. [27] zur quantitativen Leberfunktionstestung mit ^{13}C-Methacetin.

4.1.3 Systematische, zufällige und grobe Fehler

Systematische Fehler sind vermeidbar und haben zur Folge, daß alle Meßergebnisse vom wahren Wert in eine Richtung abweichen.

Bei der Pfortaderduplexsonographie können sie vermieden werden, indem beispielsweise regelmäßig das Ultraschallgerät gewartet wird. In dieser Studie war in den ersten vier durchgeführten duplexsonographischen Messungen der Schallkopf defekt, so daß durch ein Störrauschen die gemessenen Flußgeschwindigkeiten weit nach oben abwichen (die Messungen gingen als Ausreißer nicht in die Studie ein und die folgenden Messungen wurden mit einem neuen Schallkopf durchgeführt). Es ist ratsam, bei jeder Untersuchung die für die Messung beabsichtigte Geräteeinstellung zu prüfen; so sollte bei der Pfortaderduplexsonographie z.B. stets ein niedriger Wandfilter von 50-100 Hz gewählt werden, andernfalls sind die gemessenen Werte falsch niedrig. Anhand der von anderen Autoren genannten Daten müssen die eigenen Meßwerte auf ihre Plausibilität hin beurteilt und gegebenenfalls muß eine Fehlersuche angeschlossen werden. Wie eine Studie von Kimme-Smith et al. [90] jedoch gezeigt hat, sind die an unterschiedlichen Geräten durchgeführten Messungen nur bedingt miteinander vergleichbar. Deshalb wurden in dieser Studie bei allen Untersuchungen ausschließlich dasselbe Ultraschallgerät und der derselbe Schallkopf verwendet.

Um systematische Fehler beim ^{13}C-Methacetin-Atemtest zu vermeiden, müssen regelmäßige Kalibrierungen des Infrarot-Isotopen-Analysators IRIS ® durchgeführt werden. Vor jeder Messung in dieser Studie wurde eine automatische Kalibrierung vorgenommen, bei der Nullpunkt und Endpunkt eingestellt wurden. In regelmäßigen Abständen wurde eine Referenzmessung gemacht, bei der der in einer Atemgasprobe gemessene Delta-Wert mit dem Referenzwert von -26 ‰ verglichen wurde, so daß absolute Delta-Werte gemessen werden konnten. Weil in der Studie zweimal negative DOB-Werte auftraten, wurde eine automatische Konzentrationskalibrierung ausgeführt, bei der die Abhängigkeit des Delta-Wertes von der Konzentration des CO_2 im Atemgas berücksichtigt wird. Neben den regelmäßigen Kalibrierungen wurden natürlich ebenfalls die in Punkt 2.2.7 genannten Störfaktoren beachtet, die ihrerseits auch systematische Fehler nach sich ziehen können.

Zufällige Meßfehler sind unvermeidbar und treten immer auf, wenn eine gleiche Messung mehrfach durchgeführt wird. Man findet eine Streuung der Meßwerte um den Mittelwert $\bar{x}$, und mit zunehmender Anzahl der durchgeführten Messungen nähert sich dieser dem wahren Meßwert. Deswegen wurden in dieser Studie die Pfortaderflußgeschwindigkeit mindestens dreifach bestimmt und beim ^{13}C-Methacetin-Atemtest immer zwei

Atemproben zum gleichen Zeitpunkt entnommen, um den arithmetischen Mittelwert zu berechnen. Die hierbei erzielbare Genauigkeit ist aber auch geräte- und untersucherabhängig.

Grobe Fehler können aus Unachtsamkeit auftreten und sind generell durch größere Sorgfalt zu vermeiden. Werden wie in dieser Studie bei den Messungen die oben genannten Empfehlungen beachtet und die Störfaktoren minimiert, so sollte eine reliable Messung von Leberfunktion und Pfortaderflußgeschwindigkeit mit diesen Meßmethoden möglich sein.

Durch strukturelle / funktionelle Leberaffektionen können beide Meßgrößen stark beeinflußt werden, wie die folgende Modelldarstellung von hepatischem Blutfluß und Leberstoffwechsel verdeutlichen soll.

4.2 Modelldarstellung von hepatischem Blutfluß und Leberfunktion

Mit durchschnittlich 1500 g ist die Leber das größte Organ des Menschen und beansprucht ca. 30% des Herzzeitvolumens. Bezogen auf die Lebermasse entspricht dies einem Blutfluß von etwa 100 ml /min /100 g Lebergewebe [91]. Der Anteil der Arteria hepatica an der gesamten Leberdurchblutung beträgt etwa 25%, der der Pfortader etwa 75%, und durch den hohen Sauerstoffpartialdruck des Pfortaderblutes wird die Sauerstoffversorgung der Leber gewährleistet [24,92]. Die aus dem Gastrointestinaltrakt absorbierten Nährstoffe und Toxine werden von der Portalvene zu den Retikuloendothelialzellen und Hepatozyten transportiert, hier werden die Toxine eliminiert und die Nährstoffe metabolisiert. Nach der Passage durch das kapilläre System des Darms hat das Blut viel kinetische Energie verloren, so daß die Leber zur ausreichenden Perfusion nur einen niedrigen Flußwiderstand aufweisen darf. Zwischen den terminalen portalen Venulen und den Lebervenen besteht somit nur ein geringer Druckgradient von maximal 5 mmHg. Weil eine Verbindung des Niederdrucksystems der Pfortader mit dem Hochdrucksystem der Leberarterie vorliegt, müssen sich die Sinusoide an die unterschiedlichen Blutdrucke anpassen, was durch die strikte Trennung beider Systeme geschieht. Beim gesunden Patienten werden deshalb keine oder nur geringe intra- oder extrahepatische Kollateralflüsse gemessen [93].
Bei der Leberzirrhose kann es zu einem Umbau des Lebergewebes kommen, so daß fibröse Septen entstehen und Kollagen in den Disséschen Raum eingelagert wird. Die geschädigten Hepatozyten machen eine abnorme noduläre Regeneration durch [91], die zu einer vorwiegend postsinusoidalen Erhöhung des intrahepatischen Flußwiderstandes führen. Als backward flow Theorie bezeichnet man die durch die Hepatozytenschwellung erhöhte Resistance und

die hierdurch bedingte Steigerung des Blutdruckes in der Vena portae [94]. Zur Kompensation des erhöhten Druckes im portalvenösen Kreislauf entstehen portokavale Anastomosen.

Bei Persistenz oder Progredienz der portalen Hypertension können arterioportale und porto-systemische Anastomosen entstehen, wodurch eine Zunahme des Pfortaderflusses in der forward flow Theorie erklärt wird [91, 104]. Sie geht weiterhin davon aus, daß durch eine hyperdynamische systemische und splanchnische Zirkulation die portale Hypertension aufrechterhalten wird. Studien haben gezeigt, daß diese hyperdyname Zirkulation durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen bei herabgesetztem Gefäßwiderstand [95] bedingt ist, die genauen Mechanismen sind noch weitestgehend ungeklärt. Bedeutung haben vermutlich die Sympathikusaktivität [96,97] und humorale Faktoren wie Glukagon, das vasoaktive intestinale Peptid [98], Substanz P [99] und NO [100]. Auch Endothelin I, ein starker Vasokonstriktor, kann bei der Leberzirrhose erhöht sein, soll aber zu einer Verminderung des Pfortaderflusses führen [101,102]. Neuere Untersuchungen von Lautt [103] zeigen, daß der Pfortaderfluß wahrscheinlich nur durch den Blutfluß der Arteria hepatica bestimmt wird, indem bei vermindertem Flußvolumen (z.B. bei der Leberzirrhose) weniger Adenosin eliminiert wird, was durch Vasodilatation zu einer Flußsteigerung in der Leberarterie und damit auch in der Pfortader führt. Adenosin wird somit als maßgeblich betrachtet für die hyperdyname Zirkulation.

Man schätzt den Anteil der forward flow Theorie an der portalen Hypertension auf ca 40%, sie ergänzt sich jedoch mit der backward flow Theorie [104]. Je nach Autor werden in der Literatur aber unterschiedliche Angaben zur Leberdurchblutung gemacht; sowohl Zunahmen, Abnahmen als auch keine Änderungen bei Patienten mit portaler Hypertension im Vergleich zum Gesunden werden beschrieben [4, 91, 105].

Es stellt sich die Frage, welchen Einfluß die beschriebenen veränderten Strömungsverhältnisse und morphologischen Leberveränderungen auf die Leberfunktion haben. So hängt die hepatische Clearance einerseits von der Funktion der Hepatozyten, aber auch vom Blutfluß ab, wobei die Anteile beider Faktoren schwierig zu bestimmen sind [106]. Kapillarisation und Kollagenisierung der Sinusoide und intrahepatischen Shunts führen zu einer verringerten Substanzaufnahme [91], die Proteindiffusion im Disséschen Raum zwischen Blutstrom und Hepatozyten ist herabgesetzt [107]. Dies ist maßgeblich vor allem für Moleküle mit höherem Molekulargewicht wie z.B. Albumin. Für Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht wie dem in dieser Studie eingesetzten ^{13}C-Methacetin ist vermutlich eher die Reduktion der funktionsfähigen Leberzellmasse maßgeblich, denn es wird bei guter Diffusionsfähigkeit durch das Cytochrom P_{450} in den Hepatozyten O-dealkyliert. Wahrscheinlich spielt das Cytochrom P_{450} - Isoenzym IA1 [108] die größte Rolle beim Abbau dieser Substanz, genaue Belege fehlen aber. Da dieses mikrosomale Enzymsystem für den Abbau von ^{13}C-Methacetin geschwindigkeitsbestimmend ist [110], weisen Patienten mit Leberparenchymschaden im Vergleich zu gesunden Patienten eine verzögerte Ausscheidung von $^{13}CO_2$ auf. Das Ausmaß des Leberschadens bestimmt somit, wie stark die $^{13}CO_2$ - Ausscheidung verzögert wird..

Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten mit strukturellen / funktionellen Leberaffektionen ist also somit eine erniedrigte Pfortaderflußgeschwindigkeit als auch eine herabgesetzte Leberfunktionsleistung zu erwarten. Interessant ist im folgenden, ob sich die in der Studie erhobenen Meßergebnisse durch die pathophysiologischen Modellüberlegungen erklären lassen.

4.3 Ergebnisdiskussion

4.3.1 Befunde bei lebergesunden Kontrollpatienten:

In dieser Studie wurde ein Kontrollkollektiv von 5 Frauen und 5 Männern ohne klinischen Anhalt einer Lebererkrankung untersucht. Darüber hinaus wurden Normalwerte für den ^{13}C-Methacetin-Atemtest bereits in der Studie von Pfaffenbach et al. ❍122▪ in unserer Klinik erhoben.

Der in der vorliegenden Studie gemessene Wert der **mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit** von 15,32 cm/s ± 2,57 stimmt ausgesprochen gut mit den Meßwerten anderer Autoren überein: Lotz et al. [105] nennen 15,4 cm/s ± 2,6 cm/s, Seitz et al. [19] 15,2 ± 2,9 cm/s, Mildenberger et al. [21] 15,2 ± 2,8 cm/s; Moriyasu und Mitarbeiter [62] ermittelten einen Wert von 15,3 ± 4 cm/s.

Zu den in dieser Studie gemessenen **Widerstandsindizes P_I und R_I** in der Pfortader wird lediglich für Gesunde in der Studie von O'Brien et al. [39] ein Pulsatility Index P_I von 1,1 genannt, der mit dem in dieser Studie gemessenen Wert identisch ist.

Zum Vergleich der Ergebnisse im **^{13}C-Methacetin Atemtest** kann lediglich die Studie von Klatt et al. [27] herangezogen werden, da nur in ihr wie in dieser Studie eine direkte Messung des $^{13}CO_2$-Anteils in der Exspirationsluft als DOB 20-Wert vorgenommen wurde. Es wird ein DOB 20-Wert von 34,7 (27,6 - 54,5) für Lebergesunde genannt; der in dieser Studie ermittelte Meßwert von 30,1 (12,5 - 47,9) kommt diesem sehr nah.

Die große Übereinstimmung der in dieser Studie genannten Meßwerte für Lebergesunde mit den Literaturangaben spricht für konstante und mit anderen Untersuchungen vergleichbare Studienbedingungen. Somit ist auch ein Vergleich mit anderen Studienergebnissen trotz oben erwähnter Einschränkungen von Kimme Smith et al. [90] zulässig, wenn die Rahmenvoraussetzungen der Studie vergleichbar sind.

4.3.1.1 Befunde bei männlichen / weiblichen Kontrollpatienten

Das Kontrollkollektiv wurde in männliche / weibliche Patienten unterteilt, um mögliche Einflüsse des Geschlechts auf die Pfortaderflußgeschwindigkeit und die Leberfunktion im ^{13}C-Methacetin-Atemtest zu untersuchen.

Bei einer **mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit** von 13,93 ± 1,3 cm/s für männliche und 15,7 ± 1,99 cm/s für weibliche Patienten sind in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festzustellen. Auch andere Autoren konnten, allerdings für den Pfortaderfluß [41], keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beweisen.

Gleiches gilt für den DOB 20-Wert des **^{13}C-Methacetin-Atemtests**: Der DOB 20-Wert für Männer ist mit 33,76 zwar höher als der von Frauen mit 26,44 , jedoch liegt dies noch im normalen Schwankungsbereich.

Es liegt damit der Schluß nahe, daß geschlechtspezifische Faktoren (z.B. Hormone) vermutlich eine untergeordnete Rolle in der Regulation des Pfortaderflusses spielen, ihr Einfluß aber ist noch weitestgehend ungeklärt.

4.3.2 Befunde im Gesamtkollektiv der Leberkranken

Im Kollektiv aller Patienten mit Lebererkrankungen wurde eine **mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit** von 11,85 ± 2,67 cm/s gemessen, was einer Verminderung von 22,65 % gegenüber dem lebergesunden Kontrollkollektiv entspricht. Die intrahepatische Resistance [94] ist somit vermutlich größer als im Kontrollkollektiv, bedingt durch die bereits beschriebenen Veränderungen des Leberparenchyms. Wegen der unterschiedlichen Ätiologie und damit auch Morphologie der Leberveränderungen in diesem Kollektiv kann kein allgemeingültiger Grund für die Verminderung der Flußgeschwindigkeit angegeben werden. Ein Vergleich mit Literaturangaben ist aus diesen gleichen Gründen nicht möglich.

Die gemessenen **Widerstandsindizes P_I und R_I** (1,2 bzw. 0,9) unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des Kontrollkollektivs, obwohl ein niedrigerer P_I und höherer R_I zu erwarten wären. Auf andere Literaturangaben kann nicht zurückgegriffen werden, jedoch wird die Aussagekraft der Widerstandsindizes von Gallix [111] für die Beurteilung der intrahepatischen Resistance bei Lebererkrankungen als kritisch beurteilt, da eine negative Korrelation ($r = -0,76$; $p<0,001$) zum body-mass-index besteht. In den weiteren Kollektiven soll deshalb nicht mehr weiter auf sie eingegangen werden.

Im **^{13}C-Methacetin-Atemtest** konnte mit einem DOB 20 - Wert von 13,5 eine Verminderung von 55,14% gegenüber dem Kontrollkollektiv festgestellt werden, was vermuten läßt, daß eine ausgeprägte Verminderung funktionsfähigen Leberparenchyms besteht. Zwar nicht im Child - Punkteschema, aber auch an den

Leberfunktionsparametern ist dies ersichtlich: der erhöhte Bilirubinwert von 2,84 mg/dl weist auf eine gestörte Leberfunktion, die Erhöhung von γ-GT und GOT deuten auf einen Leberschaden hin.

4.3.2.1 Befunde bei Patienten mit nichtzirrhotischer Hepatopathie

Im Kollektiv der Patienten mit nichtzirrhotischer Hepatopathie wurde eine **mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit** von 13 ± 2,81 cm/s ermittelt und ist damit nur um 18,4% gegenüber dem Kontrollkollektiv vermindert. Es ist zu vermuten, daß diese vergleichsweise geringe Verminderung vorwiegend durch Hepatozytenschwellung [91]zustande kommt, die gemäß der backward flow Theorie vorwiegend zur postsinusoidalen Erhöhung des intrahepatischen Flußwiderstandes führt. Zeichen der portalen Hypertension in Form von Ösophagusvarizen (1 Patient) oder Aszites (2 Patienten) waren selten, was auch als Beleg für einen geringergradigen Anstieg der hepatischen Resistance und dadurch niedrigere Komplikationsrate gewertet werden kann. Wegen der unterschiedlichen Ätiologie der Leberschäden kann hier kein Literaturvergleich durchgeführt werden.

Auch beim **^{13}C-Methacetin-Atemtest** wurde mit einem DOB 20-Wert von 18,41 eine deutliche Verminderung (39,87 %) festgestellt, so daß von einem deutlichen Verlust funktionsfähigen Leberparenchyms und damit mikrosomalen Enzymsystems ausgegangen werden kann [110]. Der Abbau von ^{13}C-Methacetin wird dementsprechend verzögert. Im Child - Punkteschema zeigt sich jedoch nur ein leichtergradiger Leberschaden.

4.3.2.2 Befunde bei Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie:

Die deutlichste Verminderung der **mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit** (29,43% gegenüber dem Kontrollkollektiv) lag bei Patienten mit zirrhotischem Leberschaden vor. Mit 10,81 ± 2,12 cm/s liegt sie im Bereich der von Körner [112]gemessenen Werte mit 11,6 ± 4,8 cm/s, Dauzat et al. [113] nennen mit < 6 cm/s deutlich niedrigere und Zironi et al. [114] mit 13 ± 3,2 cm/s geringfügig höhere Flußgeschwindigkeiten.

Von insgesamt 19 Patienten wiesen 8 Aszites und 10 Ösophagusvarizen auf, die durch die Drucksteigerung in der Vena portae entstanden sind. Diese ist wahrscheinlich einerseits zurückzuführen auf die intrahepatische Resistanceerhöhung (backward flow Theorie), aber auch auf das Vorliegen von arterioportalen und portosystemischen Shunts, die sich erst durch das lange Bestehen der portalen Hypertension ausgebildet haben und eine Steigerung des Pfortaderflusses (forward flow Theorie) bedingen. Da es aber letztenendes zur Verminderung

der Flußgeschwindigkeit gekommen ist, scheint die backward flow Komponente hier zu dominieren, vermutlich durch die ausgeprägten morphologischen Leberveränderungen in Form von fibrösen Septen, Kollageneinlagerung etc. .

Im **^{13}C-Methacetin Atemtest** wurde bei den zirrhotischen Patienten mit einem DOB 20 - Wert von 9,12 das ein sehr niedriges Atemtestergebnis gefunden, was den Meßergebnissen von Klatt et al. [27] entspricht. Dies ist dadurch erklärbar, daß bei der zirrhotischen Leberschädigung der Verlust an funktionsfähigem Leberparenchym sehr groß und daraus resultierend der Abbau der Testsubstanz stark herabgesetzt ist. Im Child - Punkteschema zeigt sich jedoch nur ein mittelschwerer Leberschaden.

4.3.2.2.1 Befunde bei Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie unter Berücksichtigung des Child - Stadiums:

Es sollte durch Unterteilung des zirrhotischen Patientenkollektivs nach der Child - Klassifikation die Frage geklärt werden, ob anhand der erhobenen Meßwerte eine Differenzierung der Child - Stadien und damit des Schweregrades der Lebererkrankung möglich ist.

Für die Child - Stadien A und B konnte eine nahezu identische **mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit** von 10,63 ± 2,65 bzw. 10,46 ± 1,88 cm/s gemessen werden. Wider Erwarten war diese im Child - Stadium C mit 11,33 ± 2,45 cm/s geringfügig höher, weil ein größeres Ausmaß der Leberschädigung mit höheren Resistancewerten zu erwarten gewesen wäre. Zironi et al. [114] bewiesen einen Abfall der Pfortaderflußgeschwindigkeit von Child - Stadium A nach C (Child A: 13,0 ± 3,2 cm/s ; Child B: 12,1 ± 3,5 ; Child C: 11 ± 2,4), jedoch war das untersuchte Kollektiv mit 246 Patienten wesentlich größer als das dieser Studie. So könnte die niedrige Patientenzahl in jedem Kollektiv eine Erklärung dafür sein, daß sich signifikante Unterschiede nicht herauskristallisieren konnten.

Wesentlich bessere Differenzierungsmöglichkeiten zwischen den einzelnen Child - Stadien bieten die DOB 20-Werte des **^{13}C-Methacetin-Atemtests**. Es konnte ein deutlicher Abfall vom Child - Stadium A mit 12,37 (0,8 - 27,7) zum Child - Stadium B mit 8,86 (1,4 - 17,7) gezeigt werden, am deutlichsten ist die Veringerung aber zum Child - Stadium C mit einem Wert von 3,52 (0,4 - 10,5). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in der Studie von Klatt et al. [27] zur quantitativen Leberfunktionstestung, in der der DOB 20- Wert im Child - Stadium C am deutlichsten im Vergleich zu den Child - Stadien A / B abfällt: Child A: 16,4 (4,4 - 25,2); Child B: 15,3 (2 - 36,3) und Child C 2,1 (0 - 5). Es hat sich also auch in dieser Studie bestätigt, daß durch die Bestimmung des DOB 20 - Wertes nach 20

Minuten eine Schweregradeinteilung des Leberschadens nach der Child - PUGH -Klassifikation möglich ist. Wahrscheinlich ist bei Patienten im Child - Stadium C der Verlust an funktionsfähigem Leberparenchym verhältnismäßig sehr viel größer ist als in den Child - Stadien A und B, was sich auch in den deutlicher erniedrigten Lebersyntheseparametern (Albumin, Quick) manifestiert. Neben der Einschränkung des Stoffwechsels ist aber - entgegen den im Modell geäußerten Erwartungen - eine herabgesetzte Diffusionsfähigkeit des ^{13}C-Methacetins (trotz des niedrigen Molekulargewichts im Vergleich zu Makromolekülen) bei oben beschriebenen morphologischen Veränderungen zu diskutieren, weil die Meßwerte gerade bei zirrhotischen Leberschäden die deutlichste Verminderung zeigen. Mit dem Child - Punkteschema konnten die Erkrankungsstadien differenziert werden.

4.3.2.3 Befunde bei Patienten mit äthyltoxischer / nichtäthyltoxischer Leberschädigung

Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten mit **äthyltoxischer Leberschädigung** bestand in allen Fällen ein chronischer C_2 - Abusus. Durch den Alkoholentzug während des stationären Aufenthaltes kann es zu einem Anstieg des Plasmakatecholaminspiegels kommen [115] und die gesteigerte Sympathikusaktivität könnte den hepatischen Blutfluß steigern [116] (forward flow Theorie).

In dieser Studie wurde bei Patienten mit äthyltoxischem Leberschaden eine mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit von 11,96 ± 2,81 cm/s ermittelt, was einer relativ geringgradigen Verminderung von 24,22 % gegenüber dem Kontrollkollektiv entspricht. Einerseits entsteht eine erhöhte intrahepatischen Resistance (backward flow Theorie) bei Hepatozytenschwellung durch acetaldehydbedingte zentrolobuläre Hypoxie [117] und durch strukturelle Umbauvorgänge, andererseits kann es durch vermehrten Sympathikotonus zum bereits erwähnten gesteigerten hepatischen Blutfluß kommen. Beide Komponenten kompensieren sich gegenseitig, so daß vermutlich - auch bei ausgedehnterem Leberschaden - die Pfortaderflußgeschwindigkeit lange auf annähernd normalem Niveau aufrecht erhalten wird. Ein Vergleich mit anderen Literaturangaben ist nicht möglich, da lediglich in einer Studie [116] Flußvolumenmessungen anhand der ICG-Clearance im Alkoholentzug durchgeführt wurden und diese keine eindeutigen Ergebnisse liefern konnten.

Im **^{13}C-Methacetin-Atemtest** zeigte sich mit einem DOB 20-Wert von 11,11 eine sehr deutliche Verminderung um 63% im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Dies läßt sich erklären durch die Hepatozytenschädigung und die Toxizität des beim Alkoholabbau entstehenden Acetaldehyds, das die Redoxaktivität der mikrosomalen Enzyme hemmt [118] und möglicherweise damit auch den Abbau von ^{13}C-Methacetin. Eine Beteiligung des Cytochrom-P_{450}-abhängigen mikrosomalen ethanoloxiderenden Systems MEOS, das durch chronischen Alkoholkonsum (im

Gegensatz zur Alkoholdehydrogenase) induziert wird, ist unwahrscheinlich, sonst lägen höhere Abbauraten von ^{13}C-Methacetin vor. Im Vergleich zu Aminopyrin ist dies ein entscheidener Vorteil des ^{13}C-Methacetins, da mit dem Alkohol keine gemeinsamen Metabolisierungswege vorliegen und so wegen möglicher Enzyminduktion äthyltoxische Leberschäden nicht verschleiert werden können. Untersuchungen mit Einsatz von ^{13}C-Methacetin bei alkoholbedingtem Leberschaden liegen nicht vor.

Bei den Patienten mit **nichtäthyltoxischem Leberschaden** wurde eine **mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit** von 11,61 ± 2,47 cm/s gemessen (Verminderung gegenüber dem Kontrollkollektiv: 24,22 %) und diese liegt damit genau im Bereich derjenigen von Patienten mit äthyltoxischem Leberschaden. Das spricht auch hier für einen erhöhten intrahepatischen Strömungswiderstand, der zu einer Verringerung der Pfortaderflußgeschwindigkeit führt. Ob - wie im Modell beschrieben und bei dem äthyltoxischem Leberschaden vermutet - auch hier eine hyperdyname Strömungssituation vorliegt, die die gesteigerte Resistance kompensiert, ist fraglich, jedoch ist ja auch eine Beteiligung weiterer Mediatoren an der Pfortaderflußsteigerung angesprochen worden.
Im Vergleich zum äthyltoxischen Leberschaden fällt das Ergebnis im **^{13}C-Methacetin-Atemtest** mit einem DOB 20-Wert von 18,28 (- 39,27% gegenüber Kontrollkollektiv) wesentlich höher aus. Wahrscheinlich steht hier wieder die Reduktion funktionstüchtiger Lebermasse und nicht der direkte toxische Einfluß durch den Alkohol und seine Abbauprodukte im Vordergrund. Im Child - Punkteschema stellt sich der äthyltoxische Leberschaden als mittleschwer, der nichtäthyltoxische als leicht dar.

4.3.2.4 Befunde bei Patienten mit Virushepatitiden

Im Kollektiv der Patienten mit **Virushepatitiden** wurde eine **mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit** von 12,09 ± 2,56 festgestellt (- 27,15 % gegenüber dem Kontrollkollektiv). Es muß jedoch differenziert werden, um welche klinische Verlaufsform es sich handelt (chronisch / aggressiv) und ob bereits zirrhotische Veränderungen der Leber vorliegen.
Angesichts der geringen Patientenzahlen in diesem Kollektiv ist es schwierig, klare Aussagen zu treffen.
Bei den drei untersuchten Patienten mit **chronisch persistierender Hepatitis C** ohne Zirrhose lag eine **mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit** von 14,55 ± 1,89 cm/s vor, was lediglich einer Erniedrigung um 5 % gegenüber dem Kontrollkollektiv entspricht. Teichgräber et al. [41] nennen für Patienten mit chronischen Hepatitiden ohne Zirrrhose höhere Werte von 19 ± 8 cm/s. Der intrahepatische Widerstand entspricht damit vermutlich dem gesunder Patienten, weil sich noch kein widerstandsrelevanter Leberschaden durch die Infektion manifestieren konnte. Dafür

sprechen auch die bei allen Patienten im Normbereich liegenden Laborparameterund der gemäß dem Child - Punkteschema nur leichte Leberschaden.

Mit einem durchschnittlichen DOB 20-Wert von 26,77 im **^{13}C-Methacetin-Atemtest** scheint auch keine Verminderung der Leberfunktion vorzuliegen, gleiches bestätigen Klatt et al. [27] und nennen einen DOB 20-Wert von 30,1 (23,2 - 60,5) bei Patienten mit **chronischer Hepatitis**.

Bei einer Patientin mit Leberzirrhose bei **chronisch aggressiver Hepatitis C** war die **mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit** mit 11 cm/s deutlich erniedrigt. Die daraus zu vermutende portale Hypertension zeigte sich klinisch durch mehrfach blutende Ösophagusvarizen II° Grades, denn bei einem ausgedehntem Leberschaden mit hoher Resistance erfolgt zur Kompensation des hohen Pfortaderdruckes eine portokavale Anastomosierung. Die von Teichgräber et al. [41] genannten Flußgeschwindigkeiten liegen mit 16 ± 8,5 cm/s auch diesmal höher als die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse.

Im **^{13}C-Methacetin-Atemtest** der Patientin zeigte sich mit einem sehr niedrigem DOB 20-Wert von 1,4 eine sehr starke Verminderung der Leberfunktion, was auch durch die Laborparameter mit erhöhten Werten von Bilirubin, GOT und γ - GT sowie erniedrigten Lebersyntheseparametern (Albumin, Quick) belegt werden kann. Laut Klatt et al. [27] entspräche der DOB 20- Wert einem Child - Stadium C, anhand der Child-Pugh Kriterien wurde aber ein Stadium B ermittelt. Die Einschränkung der Leberfunktion scheint somit schwerwiegender zu sein als es das anhand der klinischen Kriterien ermittelte Child - Stadium B wiedergibt.

Die **mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit** wurde bei einer Patientin mit **akuter Hepatitis B** - Infektion gemessen und betrug 14,33 cm/s (nur - 6,46 % gegenüber dem Kontrollkollektiv). Es ist davon auszugehen, daß durch die erst kurz bestehende Infektion noch kein struktureller Leberumbau stattgefunden hat, der einen intrahepatischen Wiederstandsanstieg bedingen würde. Auch Teichgräber et al. [41] konnten bei 5 untersuchten Patienten mit akuten Hepatitiden keine signifikanten Änderungen der Flußgeschwindigkeit im Vergleich zum Normalkollektiv feststellen, nennen aber wiederum eine höhere mittlere Flußgeschwindigkeit von 22 ± 9,6 cm/s. Widersprüchlich sind ebenso weitere Angaben in der Literatur bezüglich des duplexsonographisch gemessenen Pfortaderflusses bei akuter Hepatitis: Während Shiraki et al. [119] einen Anstieg des Pfortaderblutflusses im akuten und einen Abfall im Rekonvaleszenzstadium feststellten, zeigten sich bei Yang et al. [120] umgekehrte Verhältnisse. Dagegen scheint gesichert zu sein, daß die Ätiologie der Hepatitis keinen Einfluß auf die portale Hämodynamik hat [121].

Keine Einschränkung der Leberfunktion durch die **akute Hepatitis B-Infektion** zeigte sich im **^{13}C-Methacetin-Atemtest**, der gemessene DOB 20-Wert betrug 43,3 . Das mikrosomale Enzymsystem scheint noch intakt zu sein, obwohl sich eine Hepatozytenschädigung in den Laborwerten mit deutlich erhöhten Werten für Bilirubin, γ-GT und GOT bei normalen Lebersyntheseparametern zeigt. Gemäß dem Child Punkteschema lag

lediglich ein leichter Leberschaden vor. Weitere Untersuchungen bei Patienten mit akuten Hepatitiden wurden noch nicht durchgeführt.

4.3.2.5 Befunde bei Patienten unter Berücksichtigung der Ausbildung von Ösophagusvarizen

Bei den Patienten mit **Ösophagusvarizen** ist durch das Bestehen einer portalen Hypertension eine Verminderung der **mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit** zu erwarten. Mit gemessenen 11,16 ± 3,98 cm/s (- 27,15% gegenüber demKontrollkollektiv) bestätigt sich diese Vermutung deutlich. Bei allen Patienten lag eine Leberzirrhose vor, deren strukturelle Veränderungen in Form von fibrösen Septen und Kollageneinlagerung [91] zum deutlichen Anstieg des intrahepatischen Widerstandes und zur portokavalen Anastomosierung führten. Somit scheint die veränderte portale Hämodynamik durch Messung der Pfortaderflußgeschwindigkeit abschätzbar zu sein. Im B-Bild zeigte sich bei diesen Patienten die deutlichste Pfortaderdilatation; die inspiratorische Zunahme des Gefäßdurchmessers schien geringer zu sein als bei den anderen Patienten. Weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung der Manifestation von Ösophagusvarizen liegen nicht vor.
Der große Verlust an funktionsfähigem Lebergewebe, der bei allen Patienten durch die Leberzirrhose vorliegt, zeigt sich in den Laborparametern und durch eine stark verminderte Leberfunktion im **^{13}C-Methacetin-Atemtest**. Der DOB 20-Wert ist mit 9,99 um 66,81 % gegenüber dem Kontrollkollektiv vermindert. Dies war nach dem im Child - Punkteschema vorliegenden, nur mittelschweren Leberschaden, nicht zu erwarten.

4.3.2.6 Befunde bei Patienten unter Berücksichtigung der Ausbildung von Aszites

Aszites kann durch die portale Hypertension im Rahmen struktureller Leberveränderungen und / oder durch Hypalbuminämie im Rahmen funktioneller Leberveränderungen auftreten. Somit ist eine erniedrigte Pfortaderflußgeschwindigkeit als auch eine herabgesetzte Leberfunktion bei diesen Patienten wahrscheinlich. Die gemessene **mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit** ist erwartungsgemäß mit 11,03 ± 2,28 cm/s um 28% gegenüber dem Kontrollkollektiv vermindert. Zu erklären ist dies durch die zirrhotischen Leberveränderungen bei 8 der 10 untersuchten Patienten. Bei vier Patienten war durch eine große Aszitesmenge eine Lokalisation derPfortader zur duplexsonographischen Messung auf Anhieb nicht möglich, die Untersuchungen wurden nach

Aszitespunktion erfolgreich wiederholt. Es wurde keine stärkere Weiterleitung von Gefäßpulsationen von Aorta etc. durch die Aszitesflüssigkeit beobachtet, was duplexsonographische Pfortaderflußmessung hätte stören können.
Im **^{13}C-Methacetin-Atemtest** zeigte sich mit 6,58 der niedrigste DOB 20-Wert dieser Studie. Eine deutlich eingeschränkte Leberfunktion ist auch in den erniedrigten Lebersyntheseparametern ersichtlich: Mit 70,1 war der Quick - Wert der Patienten mit Aszites ebenfalls der niedrigste der Studie, der Serum - Albumin - Wert lag mit 3,66 mg/dl im unteren Normbereich. Der daraus resultierende Abfall des kolloidosmotischen Druckes scheint somit im Vergleich zur portalen Hypertension die dominierende Rolle in der Aszitesentstehung zu spielen, denn nicht bei allen Patienten mit besserer Leberfunktion, aber deutlichem Pfortaderhochdruck und erniedrigter Pfortaderflußgeschwindigkeit, war Aszites zu finden. Somit liegt keine Übereinstimmung mit dem nach dem Child - Punkteschema ermittelten Schweregrad des Leberschadens vor.

4.3.2.7 Befunde bei Patienten unter der Berücksichtigung des Vorliegens einer COLD

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis kann es durch persistierende Entzündungsreaktionen zu einer Plattenepithelmetaplasie im Bronchialsystem kommen. Hierdurch wird die Diffusion der Atemgase behindert, ein empfindlicher Parameter hierfür ist der CO - Diffusionstest in der Lungenfunktionsdiagnostik. Es stellt sich die Frage, ob die Diffusion der in Atemtests markierten $^{13}CO_2$ - Moleküle ebenfalls behindert ist und hieraus falsch niedrige Testergebnisse resultieren. In dieser Studie wurden nur zwei Patientinnen mit COLD untersucht, die beide eine Leberzirrhose äthyltoxischer Genese aufwiesen. Der bei ihnen gemessene DOB 20-Wert im **^{13}C-Methacetin-Atemtest** war zwar höher als im Kollektiv der Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie (DOB 20: 9,12) und äthyltoxischem Leberschaden (DOB 20: 11,11), ist mit einem DOB 20-Wert von 16,05 aber gegenüber Lebergesunden deutlich (- 46,68 %) vermindert. Dies wurde sicherlich durch die verringerte Leberleistung hervorgerufen, jedoch muß auch eine mögliche Diffusionsbehinderung des $^{13}CO_2$ bei der Beurteilung der Leberfunktion berücksichtigt werden. Es sollte der Einfluß von Erkrankungen des Respirationstraktes auf die Atemtestdiagnostik näher untersucht werden.

Nachdem die erhobenen Meßergebnisse der Pfortaderduplexsonographie und des ^{13}C-Methacetin-Atemtests dargestellt und diskutiert wurden, sollen sie im folgenden bewertet werden, auch auf ihre Relevanz für einen routinemäßigen klinischen Einsatz bei der Diagnose von Lebererkrankungen.

4.4 Bewertung der Studienergebnisse

Der Vergleich der Meßergebnisse beider Untersuchungsmethoden verdeutlicht die im Modell beschriebene Verknüpfung von Pfortaderblutfluß und Leberstoffwechsel, so ist bei den beschriebenen Leberaffektionen meistens eine dem Schweregrad der Erkrankung entsprechende Verminderung der Leberfunktion und der mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit zu finden. Durch die lineare Regressionsanalyse konnte im Gesamtkollektiv der Leberkranken zwischen dem DOB 20-Wert als abhängiger Variable und der Pfortaderflußgeschwindigkeit als unabhängiger Variable ein signifikanter Zusammenhang ($p<0,05$) nachgewiesen werden, nicht aber im Normalkollektiv (vermutlich wegen der geringen Patientenzahl). Die Schweregradeinteilung der verschiedenen Lebererkrankungen durch das Punkteschema nach der Child - Klassifikation hat sich nicht bewährt und sollte nur zur Stadienbestimmung der Leberzirrhose angewendet werden.

Der Vergleich der eigenen Pfortaderflußgeschwindigkeitsmessungen mit den duplexsonographisch und auch invasiv ermittelten Meßergebnissen anderer Autoren offenbart große Übereinstimmungen. Dies ist Beleg dafür, daß durch konstante Studienbedingungen mit Beachtung der wichtigsten Störfaktoren eine valide Bestimmung der Pfortaderflußgeschwindigkeit durch die Duplexsonographie möglich ist. Wegen ihrer geringen Belastung für den Patienten, aber auch aus Gründen der Praktikabilität und damit Kostengünstigkeit sollte sie zunächst immer der invasiven Messung des Pfortaderflusses vorgezogen werden.

Während durch die Pfortaderduplexsonographie in dieser Studie sicher zwischen zirrhotischer und nichtzirrhotischer Hepatopathie unterschieden werden konnte, war mit dem ^{13}C-Methacetin-Atemtest sogar eine Differenzierung der verschiedenen Child - Stadien der Leberzirrhose möglich, insbesondere zwischen Child A / B und Child C. Da die Stadien Child A / B sich in bezug auf die Patientenprognose nach einem Jahr nicht deutlich voneinander unterscheiden, jedoch diese im Child - Stadium C wesentlich schlechter ist, könnte der ^{13}C-Methacetin-Atemtest hilfreich in der prognostischen Bewertung werden. Der geringe Zeitaufwand von nur 20 min bei fehlenden Nebenwirkungen bedingt die geringe Belastung des Patienten im Vergleich zu anderen Leberfunktionstests. Eine Messung über längeren Zeitraum mit Berechnung der Peaks und kumulativen Dosen von $^{13}CO_2$ scheint zur Leberfunktionstestung nicht nötig zu sein. Da ^{13}C-Methacetin im Vergleich zu anderen Testsubstanzen eine günstige Pharmakokinetik mit fehlender Enzyminduktion und Interferenz im Metabolismus von Alkohol / Pharmaka besitzt, kann es bei einem breiten Patientenspektrum mit Lebererkrankungen verschiedener Genese diagnostisch eingesetzt werden. Die Infrarotspektroskopie wird durch ihre zunehmende Verbreitung wahrscheinlich auch zu einem häufigeren Einsatz von Atemtests in der Klinik führen, so daß auf Dauer auch die derzeit noch hohen Substratkosten sinken dürften. Einem routinemäßigen klinischen Einsatz des ^{13}C-Methacetin-Atemtests stünde dann nichts mehr im Wege.

Zwar wird man auch in Zukunft zur Diagnosesicherung von Lebererkrankungen nicht gänzlich auf invasive Verfahren wie Flußmessung oder Biopsie verzichten können. Die vorliegende Studie zeigt dennoch unter Berücksichtigung ihres Pilotcharakters, daß sowohl die Pfortaderduplexsonographie als auch der ^{13}C-Methacetin-Atemtest wertvolle Instrumente zur Untersuchung von hepatischem Blutfluß bzw. Stoffwechsel sind und eine sinnvolle Ergänzung in der Diagnostik darstellen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde ein Vergleich zwischen der mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit (duplexsonographische Messung) und dem Leberstoffwechsel (DOB 20 - Wert im ^{13}C-Methacetin-Atemtest) bei 40 Patienten (22 - 80 Jahre) durchgeführt, die Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese und verschiedenen Schweregrades hatten. Die Schweregradbestimmung wurde anhand eines Punkteschemas in Anlehnung an die Child - Pugh - Klassifikation der Leberzirrhose vorgenommen, in der klinische Symptome (Aszites, Enzephalopathie) sowie Leberfunktionsparameter (Albumin, Bilirubin und Quick) berücksichtigt werden.
Es wurde ein Kontrollkollektiv von 10 Patienten (5 Männer, 5 Frauen), die keine klinischen Anhaltspunkte für eine Lebererkrankung boten, untersucht.

In der Studie konnten folgende Ergebnisse erhoben werden:

- Bei den Kontrollpatienten konnten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Testergebnisses im ^{13}C-Methacetin-Atemtest und der mittleren Pfortaderfluß-geschwindigkeit festgestellt werden.

- Im Gesamtkollektiv der Leberkranken waren die mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit (11,85 cm/s vs. 15,32 cm/s) und das Atemtestergebnis (13,5 vs. 30,1) signifikant erniedrigt im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

- Patienten mit zirrhotischer Hepatopathie zeigten die niedrigste mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit (10,81 cm/s) und das zweitniedrigste Ergebnis aller Patienten im ^{13}C-Methacetin-Atemtest (9,12).

- Durch Messung der mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit kann zwischen zirrhotischer (10,81 cm/s) und nichtzirrhotischer Hepatopathie unterschieden werden.

- Gleiches gilt für den ^{13}C-Methacetin-Atemtest (zirrhotische Hepatopathie: 9,12 ; nichtzirrhotische Hepatopathie: 18,41). Darüber hinausgehend können bei der Leberzirrhose die verschiedenen Child - Stadien differenziert werden (Child A: 12,37 ; Child B: 8,86; Child C: 3,52), besonders gut Child A / B und Child C.

- Bei vergleichbarer mittlerer Pfortaderflußgeschwindigkeit zeigen Patienten mit äthyltoxischem (11,96 cm/s) gegenüber solchen mit nichtäthyltoxischem Leberschaden (11,61 cm/s) deutlich niedrigere Ergebnisse im ^{13}C-Methacetin-Atemtest (11,11 vs. 18,28).

- Chronisch persistierende Hepatitiden ohne klinische Zeichen der Leberschädigung scheinen im Vergleich zu Gesunden keinen Einfluß zu nehmen auf die mittlere Pfortaderfluß-geschwindigkeit (14,55 cm/s) und die Leberfunktion im ^{13}C-Methacetin-Atemtest (26,77).

- Patienten mit klinischen Symptomen der portalen Hypertension wie Aszites und Ösophagusvarizen zeigen sowohl eine niedrige mittlere Pfortaderflußgeschwindigkeit (ca. 11 cm/s) als auch niedrige Meßergebnisse im ^{13}C-Methacetin-Atemtest (6,58 bzw. 9,99).

- Erniedrigte Lebersyntheseparameter (Albumin, Quick) gehen meistens mit einer verminderten Leberfunktion im ^{13}C-Methacetin-Atemtest einher, aber nicht unbedingt mit einer erniedrigten mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit.

- Das zur Schweregradeinteilung der verschiedenen Leberschäden verwendete Punkteschema bewährt sich nur bei der Stadieneinteilung der zirrhotischen Hepatopathie.

- In der multiplen linearen Regressionsanalyse konnte für das Gesamtkollektiv der Leberkranken ein signifikanter Zusammenhang ($p<0,05$) zwischen der mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit und den Ergebnissen im ^{13}C-Methacetin-Atemtest nachgewiesen werden.

Es ist zu vermuten, daß der Verlust an Lebermasse durch strukturelle Umbauvorgänge zu einer Erniedrigung der mittleren Pfortaderflußgeschwindigkeit führt und daß die hieraus resultierende Funktionseinschränkung niedrige Ergebnisse im ^{13}C-Methacetin-Atemtest bedingt.
Die Studie zeigt, daß die Pfortaderduplexsonographie und der ^{13}C-Methacetin-Atemtest wertvolle, sich einander ergänzende Untersuchungsmethoden bei der Diagnose und Schwerebestimmung von Lebererkrankungen sind.

6 Literaturverzeichnis

1. **Scheidegger JR.:** Die Bedeutung der Dopplersonographie in der Gastroenterologie: Grenzen und Möglichkeiten bei der Abklärung der portalvenösen Hypertonie und in der Tumordiagnostik.
Schweiz Med Wschr 1992, 122: 675 - 686.

2. **Loh CL., Atkinson P., Halliwell M.:** The Differentiation of Bile Ducts and Blood Vessels Using A Pulsed Doppler System.
Ultrasound Med and Biol 1978, 4: 37 -49

3. **Holen J., Aaslid R., Landmark K., Simonsen S., Ostrem T.:** Determination of effective orifice area in mitral stenosis from noninvasive Doppler data and mitral flow rate
Acta Med Scand. 1977, 201: 83 - 88

4. **Greene ER., Volpicelli, N., French, FB.:** Non - invasive investigation of normal and abnormal portal vein blood flow variables.
26 th Annual Meeting of the American Institute of Ultrasound in Medicine,
San Francisco 1981

5. **Ohnishi K., Saito M., Koen H., Nakayama T., Nomura F., Okuda K.:** Pulsed Doppler flow as a criterion of portal venous velocity: comparison with cineangiographic measurements.
Radiology 1985 Feb; 154(2): 495 - 498

6. **Zentner J., Zöllner N.:** Indocyanine green clearance and duplex sonography in hepatic blood flow
Clin Investig 1992, 70: 620

7. **Goyal AK.; Pokharna DS., Sharma SK., Jain TC.:** Can sonography replace splenoportography in evaluation of patients with portal hypertension?
Indian-J- Gastroenterol. 1989 Jul; 8(3): 157 –159

Biersack HJ., Thelen M., Schulz D., Knopp R., Dahlem, R., Schmidt R., Winkler C.: Die sequentielle Hepato - Szintigraphie zur quantitativen Beurteilung der Leberdurchblutung.
RöFo 1977, 126: 47 - 52

9. **Müller R., McCusky J., Withrington PG., Luska G., Reichen P., Hundeshagen H., Seitz K. H.:** Arbeitsgruppe Leber: Die Durchblutung der Leber und Methoden ihrer Bestimmung.
Ergebnisse der Gastroenterologie 1987, 22: 101 - 119

10. **Finn JP., Kane RA., Edelmann R. R, Jenkins RL., Lewis W. D., Muller M., Longmaid H. E.:** Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography
AJR-Am-J-Roentgenol. 1993 Nov; 161 (5): 989 -994

11. **Mildenberger P., Lotz R., Kreitner KF.:** Duplexsonographie abdomineller Gefäße. RöFo-Fortschr-Geb-Röntgenstr-Nuklearmed. 1987 Oct; 147(4): 437 - 441

12. **Lafortune M., Dauzat M.:** Doppler ultrasound in portal hypertension: qualitative analysis J-Belge-Radiol. 1989 Oct; 72(5): 363 - 367

13. **Alpern MB., Rubin JM., Williams DM., Dapek P.:** Porta hepatis: Duplex DopplerUS with angiographic correlation.
Radiology 1987, 162: 53 - 56

14. **Koslin DB., Mulligan A., Berland LL.:** Duplex Assessment of the portal venous system.
Seminars in ultrasound CT, MRI 1992, 13: 22 - 33

15. **Niederau C., Sonnenberg A., Müller J., Erckenbrecht J., Scholten T., Frisch W.** Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas and portal measurement. Radiology 1985, 537 - 540

16. **Ralls PW.:** Color Doppler Sonography of the Hepatic Artery and Portal Venous System AJR 1990, 155: 517 - 525

17. **Seitz KH.:**. Klinische Anwendung der Duplexsonographie.
Ultraschall Med 1989, 182 - 189

18. **Seitz KH.:** Duplexsonographie in der Gastroenterologie.
Schweiz Rundschau Med 1992, 81: 24988 - 24989

19. **Seitz KH.:** Duplexsonographische Flußmessungen an der Pfortader.
In: Gebel M., Majewski A., Brunckhorst R., (Hrsg.): Springer, Berlin, Heidelberg 1988, 164 - 173

20. **Zoller WG., Stapff M:** Diagnostische Möglichkeiten der abdominellen Duplex-sonographie
Bildgebung / Imaging 1989, 56: 82-88

21. **Mildenberger P., Lotz R., Kreitner KF.:** Duplexsonographie abdomineller Gefäße RöFo 1987, 147: 437 - 441

22. **Mildenberger P., Lotz R., Kreitner KF.:**. Duplexsonographie der normalen Pfortader Dtsch Med Wochenschr 1987, 12: 1939 -1939

23. **Ohnishi K., Sato S., Pugliese D., Tsunoda T., Saito M., Okuda K.:** Changes of Splanchnic Circulation with Progression of Chronic Liver Diseases studied by Echo Doppler Flowmetry.
Am J Gastroenterol 1987, 82: 507 - 511

24. **Seitz KH., Kubale R.:** Duplexsonographie der abdominellen und retroperitonealen Gefäße
VCH Weinheim: Ed Medizin, 1988

25. **Dauzat M., Layrargues GP.:** Portal Vein Blood Flow Measurements Using Pused Doppler and Electromagnetic Flowmetry in Dogs: A Comparative Study.
Gastroenterology 1989, 96: 913 - 919

26. **Matsumoto K., Suehiro M., Ilio M., Kawabe T., Shiratori Y., Okano K. und Sugimoto T.:** ^{13}C Methacetin Breath Test for Evaluation of Liver Damage.
Dig. Dis. Sci. 32 (1987), S. 344 - 348

27. **Klatt S., Taut C., Mayer D., Adler G., Beckh K.:** Evaluation of the ^{13}C - methacetin breath test for quantitative liver function testing. Z Gastroenterol. 1997 Aug; 35(8): 609 - 614

28. **Gill RW.:** Measurement of Blood Flow By Ultrasound: Accuracy and sources of error Ultrasound Med. 🕮 Biol 1985, 11: 625 - 641

29. **Tai DI., Chuah SK., Chen CL., Lo SK., Changchien CS., Li IT.:** Inter-observer variability of portal hemodynamics measured by Doppler ultrasound on three different locations of portal vein J. Clin Ultrasound. 1996 Feb; 24(2): 61-6

30. **Finn JP., Kane RA., Edelmann RR., Jenkins RL., Lewis WD., Muller M., Longmaid H. E.:** Imaging of the Portal Venous System in Patients with Cirrhosis: MR Angiography vs Duplex Doppler Sonography. AJR 1993, 161: 989 - 994

31. **WFUMB:** Symposium on Safety and Standardisation in Medical Ultrasound. Ultrasound Med 🕮 Biol 1992, 18(9): 731 - 810

32. **Barnett SB., Kossof G., Edwards MJ.:** Is diagnostic ultrasound safe? Current international consensus on thermal mechanism. Med J Australia 1994, 160: 33 - 37

33. **Carstensen EL., Flynn HG.:** The potential for transient cavitation with microsecond pulses of ultrasound. Ultrasound Med 🕮 Biol 1982, 8 (6): 720 - 724

34. **Christman CL., Carmichael AJ., Mossoba MM., Riesz P.:** Evidence for free radicals produced in aqueous solutions by diagnostic ultrasound. Ultrasonics 1987, 25: 31 - 34

35. **Rott HD.:** European Committee for Radiation Safety - Watchdog - Gruppe. Ultraschall in der Medizin 1993, 3: 145 - 146

36. **Gaiani S., Bolondi L., Li-Bassi S., Santi V., Zironi G., Barbara L.:** Effect of meal on portal hemodynamics in healthy volunteers and in patients witch chronic liver disease Hepatology, 1989 Jun; 9(6): 815 - 819

37. **Goyal AK., Pokharna D. S., Sharma S. K.:** Effects of meal on normal and hypertensive portal venous system: a quantitative ultrasonographic assessment Gastrointest.-Radiol. 1989 Spring; 14(2); 164 - 166

38. **Pugliese D., Ohnishi K., Tsunoda T., Sabba C., Albano O.:** Portal hemodynamics in normal subjects and in patients with chronic liver disease studied by echo - Doppler flowmeter Am-J-Gastroenterol. 1987 Oct; 82(10): 1052 - 1056

39. **O´Brien S., Keogan M., Patchett S., Mc Cormick PA., Afdhal N., Hegarty JE.:** Postprandial changes in portal hemodynamics in patients with cirrhosis Gut. 1992 Mar; 33(3): 364 - 367

40. **Lee, SS., Hadengue A., Moreau R., Saygeh R., Hillon P., Lebrec D.:** Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis Hepatology. 1988 May - June; 8(3): 647 - 651

41. **Teichgräber U., Gebel M., Manns M:** . Duplexsonographie der Lebervenen Ullstein Mosby Verlag 1997

42. **Haisch M.:** Quantitative isotopenselektive Infrarotspektroskopie zur Bestimmung des Kohlenstoffisotopverhältnisses in Atemluft. Dissertation, Universität Düsseldorf (1995)

43. **Schoeller DA., Klein PD., Watkins JB., Heim T., Mac Lean WC.:** ^{13}C - abun-dances of nutrients and the effect of variations in ^{13}C isotopic abundances of test meals formulated for $^{13}CO_2$ breath tests. Am. J. Clin. Nutr. 33 (1980), 2375 - 2385

44. **Irving CS., Klein PD., Nacratil P. R., Boutton TW.:** Measurement of $^{13}CO_2$ / $^{12}CO_2$ Abundance by Nondispersive Infrared Heterodyne Ratiometry as an Alternative to Gas Isotope Ratio Mass Spectrometry Anal. Chem. 58 (1986), 2172 - 2178

45. **Wong WW.:** Comparison of Infrared and Mass - Spectrometric Measurements of Carbon - 13 / Carbon - 12 Ratios. Int. J. Appl. Radiar. Isot. 36 (1985), 997 - 999

46. **Cooper DE., Martinelli RU., Carlisle CB., Riris H., Bour DB., Menna RJ.:** Measurement of $^{12}CO_2$: $^{13}CO_2$ ratios for medical diagnstics with 1,6 micrometer distributed - feedback semiconductor diode lasers Appl. Optics 32 (1993), 6727 - 6731

47. **Hirano, S., Kanamatsu T., Takagi Y., Abei T.:** A Simple infrared Spectroscopic Method for the Measurement of Expired $^{13}CO_2$.
Anal. Biocheem. 96 (1979), 64 - 69

48. **Murnick DE., Peer BJ.:** Laser - Based Analysis of Carbon Isotope Ratios Science 263 (1994), 945 - 947

49. **Walsh FM.:** $^{13}CO_2$ Breath Test.
United States Patent 4298347 (1981)

50. **Lo CW., Carter EA., Walker WA.:**. Breath tests: principles, problems, and promise Advances in pediatrics 1982; 29:105-127

51. **Price JB., Britton RC., Peterson LM. et al.:** The validity of chronic hepatic blood flow measurements obtained by electromagnetic flowmeter
J Surg. Res 1965; 5:313-5

52. **Strandell T., Erwald R., Kulling KG., Lundbergh P., Marions O., Wiechel KL.:** Measurements of dual hepatic blood flow in awake patients
J Appl Physiol 1973; 35: 755-61

53. **CaesarJ., Shaldon S., Chiandussi L., et al.:** The use of indocyanine green in measurement of hepatic blood flow as a test of hepatic function
Clin Sci 1961; 21:43-7

54. **Schenk WG. et al.:** Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients Ann. Surg. 156 (1962) 463-469

55. **Sovak, M.,. Soulen RL., Raichle FA.:** Blood flow in the human portal vein Radiology 99 (1971), 531-536

56. **Okuda K., Suzuki K., Husha H, et al.:** Percutaneous transhepatic catheterization of the portal vein for the study of portal hemodynamics and shunts
Gastroenterology 1977; 73: 279-84

57. **Moreno AH., Burchell AR., Rousselot LM., Panke WF., Slafsky SF., Burke JH.:** Portal flow in cirrhosis of the liver
J Clin Invest 1967; 46: 436-45

58. **Huet PM., Lavoie P., Viallet A.:** Simultaneous estimation of hepatic and portal blood flows by an indicator dilution technique
Lab Clin Med 1973, 83: 836-46

59. **Reichle FA., Sovak M., Soulen RL. Rosemond GP.** Portal vein blood flow determination in the unanesthetized human by umbilicoportal cannulation
J Surg Res 1972; 12: 146-150

60. **Liebl, R., Pfeiffer KJ., Brückle, W., Goebel, FD.** Spontaner spleno-renaler Shunt bei Leberzirrhose
Dtsch. Med. Wschr. 112, 262 (1987)

61. **Lombardi, G., Salmi, A., Polotti,R., Tarantola, P., Paterlini, A., Inzoli, MR.:** Is it possible to recognize portal hypertension with continous-wave Doppler ultrasonography? J Clin Ultrasound 15, 121 (1987)

62. **Moriyasu, F., N. Ban, O. Nishida et al:** Clinical applications of an ultrasonic duplex system in quantitative measurement of portal blood flow
J Clin Ultrasound 14(1986), 579

63. **Ranke C., Hendricks P., Brassel F., Roth U., Creutzig A., Alexander K.:** Duplexsonografie: Genauigkeit, Reproduzierbarkeit und Fehlermöglichkeiten
Dtsch. Med. Wschr. 115 (1990) 528-533

64. **Graf, HP., Klosa W., Kurz CS., Schillinger H.:** Der Einfluß des „aliasing“ - Effekts und des „Filters“ auf die quantitative Bestimmung der mittleren Flußgeschwindigkeit ... bei der gepulsten Ultraschall-Doppler-Methode
Ultraschall 6 (1985), 237-244

65. **Burns P., Jaffe CC.:** Quantitative flow measurements with Doppler ultrasound: Techniques, accuracy and limitations
Radiol Clin North Am 23:641, 1985

66. **Seitz K.:** Duplex sonographic findings in the portal system Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1988; 94: 560-568

67. **Brown HS., Halliwell M., Qamar M., Read AE., Evans JM.:** Measurement of normal portal venous blood flow by Doppler ultrasound
Gut, 1989, 30:503-509

68. **Ohnishi K., Saito M., Sato S., et al.:** Direction of splenic venous flow assessed by pulsed Doppler flowmetry in patients with large splenorenal shunt: relation to spontaneous hepatic encephalopathy
Gastroenterology 1985, 89: 180-185

69. **Patriquin H, Lafortune M., Burns PN, et al**. Duplex Doppler examination in portal hypertension: technique and anatomy
Am J Roentgenol 1987; 149:71-76

70. **Mildenberger P., Thelen M.:** Radiologische Methoden.
In Paquet K. J., Schölmerich J., editors. Pfortaderhochdruck.Karger: Basel, 1994:185-201

71. **Sabbá C., Nakamura T., Weltin CG., et al.:** Intra- and interobserver variability of echo-Doppler measurements of portal flow in normal volunteers
Hepatology 8:1244, 1988

72. **Sabbá C., Weltin GG., Cichetti DV., et al:** Observer variability in echo-Doppler measurements of portal flow in cirrhotic patients and normal volunteers
Gastroenterology 98:1603-1611, 1990

73. **De Vries PJ., van Hattum J., Hoekstra JBL., et al.:** Duplex doppler measurements of portal venous flow in normal subjects: inter- and intra-observer variability
J Hepatology 13:358-363, 1991

74. **Nelson RC., Lovett KE., Chezmar JL., Moyers JH., Torres WE., Murphy FB., Bernardino ME.:** Comparison of pulsed Dopplers Sonography and Angiography in Patients with Portal Hypertension
AJR 149: 77-81, July 1987

75. **Strohm,WD., Uher B.:** Korrelation zwischen Lebervenenverschlußdruck und sonographisch bestimmten Durchmesser von Pfortader und Milz bei Leberkranken
Z. Gastroenterol. 689-695, (1979)

76. **Sabbá C, Ferraioli G., Buanamica P., et al.:** Echo-doppler evaluation of acute flow changes in portal hypertensive patients: flow velocity as a reliable parameter
J Hepatology 15:356-360, 1992

77. **Sabbá C., Ferraioli G., Sarin SK., Lerner E., Groszmann RJ., Taylor KJW.:** Feasibility Spectrum for Doppler Flowmetry of Splanchnic Vessels in Normal and Cirrhotic Population
J Ultrasound Med 9:705-710, 1990

78. **Gaiani S., Bolondi L., Li Bassi S., Zironi G., Siringo S., Barabara L.:** Prevalence of Spontaneous Hepatofugal Portal Flow in Liver Cirrhosis
Gastroenterology 1991; 100: 160-167

79. **Galizzi J., Long RG., Gilling BH., et al.** Assessment of the ^{14}C aminopyrine breath test in liver disease
Gut 19:40, 1978

80. **Carlisle R., Galambos JT., Warren WD.:** The relationship between conventional liver function test quantitative function tests, and histopathology in cirrhosis.
Dig. Dis. Sci. 24.358, 1979

81. **Bircher J., Kupfer A., Gilakov I. et al.:** Aminopyrine demethylation measured by breath analysis in cirrhosis
Clin. Pharmacol. Ther. 20:484, 1976

82. **Schneider JF., Schoeller DA., Schreider BD., Kotake AN., Hachey DL., Klein PD.:** Use of [^{13}C]methacetin for the detection of alterations in hepatic drug metabolism. In Stable Isotopes: Proceedings of the Third International Conference. ER. Klein, PD. Klein (ed.)
New York, Academic Press, 1979, pp 507-516

83. **Powers HJ.:** The Potential of a ^{13}C-Methacetin Breath test for Estimating Asorbic Acid Requirements
Internat. J. Vit. Nutr. Res, 57 (1987) 455

84. **Kohout M., Kohoutova B., Heimberg M.:** The regulation of hepatic triglyceride metabolism by free fatty acids
J. Biol. Chem. 246:5067, 1971

85. **Pitts RF.**: Production of CO_2 by the intact kidney of the dog Med. Clin. North. Am. 59:507, 1975

86. **Strange RC., Reid J., Holton D., et al.** The glyceryl ^{14}C tripalmitate breath test. A reassessment
Clin. Chim. Acta 103:317, 1980

87. **Slanger BH., Kusubov N., Winchell HS.:** Effect on exercise on human CO_2-HCO_3 kinetics
J. Nucl. Med. 11:716, 1970

88. **Winchell HS., Stahelin H., Kusubov N. et al.:** Kinetics of CO_2-HCO_3 in normal adult males
J. Nucl. Med. 11:711, 1970

89. **King C., Toskes P.:** A caveat: Endogenous CO_2 production increases during nonfasting carbon isotope tests
Gastroenterology 74:1049, 1978

90. **Kimme-Smith C., Hussein R., Duerinckx A., Tessler F., Grant E.:** Assurance of consistent peak-velocity measurements with a variety of duplex Doppler instruments
Radiology 1990; 177:265-72

91. **Huet PM., Villeneuve JP., Pomier-Layrargues G., Marleau D.:** Hepatic circulation in Cirrhosis
Clinics in Gastroenterology 1985, 14:155-169

92. **Sherlock S.:** Portal circulation and portal hypertension
Gut 1978, 19: 70-83

93. **Campra JL., Reynolds TB.:** The Hepatic Circulation. In: Arias I.M., Jakoby WB., Popper H., Schachter D., Shafritz DA. (Hrsg). The Liver: Biology and Pathology
2. Aufl., Kap 52, s 911-931, Ravens Press, New York, 1988

94. **Groszman RJ.:** Hyperdynamic state in chronic liver diseases
Hepatology 1993, 17(suppl. 2): 38-40

95. **Meng HD:, Lin HC., Tsai YT, Lee FY., Liao DM., Hsia HC., et al.:** Relationship between the severity of cirrhosis and hemodynamic values in patients with cirrhosis
J Hepatol 1994; 9:148-53

96. **Willet I., Esler M., Burke F., Leonard P., Dudley F.:** Total and renal sympathetic nervous system activity in alcoholic cirrhosis
J Hepatol 1985; 1:639-48

97. **Brailon A., Gaudin C., Poo JL., Moreau R., Debaene B., Lebrec D.:** Plasma catecholamineconcentrations are a reliable index of sympathetic vascular tone in patients with cirrhosis
Hepatology 1992; 15:58-62

98. **Hunt S., Vaamonde CA., Rattassi T., Berian G., Said SI., Papper S.:** Circulating levels of vasoactive intestinal polypeptide in liver disease
Arch Intern Med 1979; 139:994-6

99. **Hortnagl H, Singer E., Lenz K., Kleinberger G., Lichs H.:** Substance P is markely increased in plasma of patients with hepatic coma
Lancet 1984; 1:480-3

100. **Stark ME., Szurszewski JH.:** Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease
Gastroenterology 1992, 103:1928-43

101. **Uchida Y., Watanabe M:**. Plasma endothelin-1 concentrations are elevated in acute hepatitis and liver cirrhosis but not in chronic hepatitis Gastroenterol Jpn 1993; 28:666-72

102. **Gandhi CR., Stephenson K., Olson MS.:** Endothelin, a potent peptide agonist in the liver J Biol Chem 1990; 265: 17432-5

103. **Lautt WW.:** The 1995 Ciba-Geigy Award Lecture. Intrinsic regulation of hepatic blood flow
Can. J. Physiol. Pharmacol. 74: 223-233 (1996)

104. **Benoit JN., Bassowman JA., Harper SL., Kvietys PR., Granger DN.:** Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension
Am J Physiol 1984, 247. 486-493

105. **Lotz R., Mildenberger P., Kreitner KF., Rambow A., Schiedermeier P., Staritz M.:** Duplexsonographie der Pfortader Forschr Med 1989, 15: 330-334

106. **Groszmann RJ.:** The measurement of liver blood flow using clearance technique
Hepatology 3: 1039-1040 (1983)

107. **Huet PM., Goresky CA., Villeneuve JP et al..:** Assessment of liver microcirculation in human cirrhosis
Journal of Clinical Investigation 70: 1234-1244 (1982)

108. **Nebert DW., Nelson DR., Adesnik M. et al.:** The P_{450} gene superfamily: Update on listing of all genes and recommended nomenclature of chromosomal loci
DNA 1989; 8:1-14

109. **Haisch M., Hering P., Fabinski W., Zöchbauer M.:** Isotopenselektive Konzentrationsmessungen an Atemgasen mit einem NDIR - Spektrometer
tm - Technisches Messen 63 (1996) 9 ; Oldenbourg - Verlag

110. **Yi Yong Q.; Zhen-duo T.:** Diagnostic value of C-13-Methacetin Breath Test in Liver Diseases
Chinese medical Journal, 101(1): 37-41; 1988

111. **Gallix BP., Taourel P., Dauzat M., Bruel JM., Lafortune M.:** Flow pulsatility in the Portal venous system: A study of Doppler sonography in Healthy adults AJR 1997; 169:141-149

112. **Körner T.:** Portal Duplex sonography in Liver Cirrhosis
Ultraschall-Med. 1996 April, 17(2): 79-82

113. **Dauzat M., Lafortune M.:** US Doppler in Portal Hypertension: Quantitative Measurement
JBR-BTR, 1989, 72:355-359

114. **Zironi G., Gaiani S., Fenyves D., Rigamonti A., Bolondi L., Barbara L.:** Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension
Journal of Hepatology, 1992; 16: 298-303

115. **Eisenhofer G., Whiteside EA., Johnson RH.:** Plasma catecholamine responses to change of posture in alcoholics during withdrawal and after continued abstinence form alcohol
Clin Sci 1985; 68: 71-78

116. **Hadengue A., Moreau R., Lee SS., Gaudin C., Rueff B., Lebrec D.:** Liver Hypermetabolism during alcohol withdrawal in Humans
Gastroenterology 1988, 94: 1047-52

117. **French SW., Benson NC., Sun PS.:** Centrilobular liver necrosis induced by hypoxia in chronic ethanol-fed rats
Hepatology 1984; 4: 912-7

118. **Lieber CS.:** Alcohol and the liver: 1984 update
Hepatology 1984; 4: 1243-60

119. **Shiraki S., Tsukuda K. Ozeki N., et al.:** Measurement of portal vein flow by an ultrasonic „duplex“ system composed of a pulsated Doppler flowmeter and a linear-type real time Bmode electroscanner
Gastroenterol Jpn 1988; 23: 37-43

120. **Yang SS, Wu CH., Chen TK. et al.:** Portal blood flow in acute hepatitis with or withoutascites: A non invasive measurement using an ultrasonic Doppler.
J Gastroenterol Hepatol 1995; 10: 36-41

121. **Tai D., Changchien CS., Chen CJ., Chiou SS., Lee CM., Kuo CH., Chen JJ., Chiu KW., Chuah SK., Hu TH., Hsiaw CM.:** Sequential evaluation of Portal Venous Hemodynamics by Doppler Ultrasound in Patients with Severe Acute Hepatitis American Journal of Gastroenterology, 91: 545-550 (1996)

122. **Pfaffenbach B., Götze O., Szymanski C., Hagemann D., Adamek RJ.:** ^{13}C-Methacetin-Atemtest zur quantitativen nicht-invasiven Leberfunktionsanalyse mittels eines isotopenselektiven nicht-dispersiven Infrarotspektrometers bei Leberzirrhose
Deutsche Medizinische Wochenschrift 123 (1998), 1467 - 1471

7 Abbildungsverzeichnis

[**A 1**] **Seitz KH., Kubale R.:** Duplexsonographie der abdominellen und retroperitonealen Gefäße
VCH Weinheim: Ed Medizin, 1988

[**A 2**] **Gill RW.:** Measurement of Blood Flow By Ultrasound: Accuracy and sources of error
Ultrasound Med. 🕮 Biol 1985, 11: Seite 627

[**A 3**] **Gill RW.:** Measurement of Blood Flow By Ultrasound: Accuracy and sources of error
Ultrasound Med. 🕮 Biol 1985, 11: Seite 631

[**A 4**] **Gill RW.:** Measurement of Blood Flow By Ultrasound: Accuracy and sources of error
Ultrasound Med. 🕮 Biol 1985, 11: Seite 630

[**A 5**] modifiziert nach Abbildung 1 aus:
Ohnishi K., Sato S., Pugliese D., Tsunoda T., Saito M., Okuda K.: Changes of Splanchnic Circulation with Progression of Chronic Liver Diseases studied by Echo Doppler Flowmetry.
Am J Gastroenterol 1987, 82: Seite 508

[**A 6**] Werbeprospekt: **IRIS ® -Infra Rot Isotopenanalysator** der Wagner Analysen Technik Vertriebs - GmbH; Haferwende 21, 28357 Bremen

[**A 7**] modifiziert nach Abbildung 1 aus:
Klatt S., Taut C., Mayer D., Adler G., Beckh K.: Evaluation of the ^{13}C - methacetin breath test for quantitative liver function testing.
Z Gastroenterol. 1997 Aug; 35(8): Seite 610

[**A 8**] modifiziert nach Abbildung 1 aus:
Matsumoto K., Suehiro M., Ilio M., Kawabe T., Shiratori Y., Okano K. und Sugimoto T.: ^{13}C Methacetin Breath Test for Evaluation of Liver Damage.
Dig. Dis. Sci. 32 (1987), Seite 345

[**A 9**] **Zeng W., Zhang W., Xu S., Yang Z., Liu C., Zhu D., Wen Q., Shen Q., Wang X.:** ^{13}C-methacetin breath test parameter S for liver diseases diagnosis
Science in China, Vol. 39 No. 1; Seite 88

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich Frau Priv. - Doz. Dr. med. G. Schmidt - Heinevetter aussprechen, die mich im klinischen Untersuchungsteil und auch bei der Bearbeitung des Themas stets beriet und unterstützte.

Weiterhin danke ich den Stationsärzten und dem Pflegepersonal der Medizinischen Klinik des St. Josef-Hospitals, Universitätsklinik Bochum, die mir bei der Zusammenstellung der Patientenkollektive halfen.

Mein herzlicher Dank gebührt ferner Herrn Dr. Wagner von der Firma Wagner Analysen Technik Vertriebs - GmbH, Bremen, der durch die großzügige Spende von ^{13}C-Methacetin-Atemtestsubstanz die Studie unterstützte.

Für wertvolle Hinweise bezüglich der Pfortaderduplexsonographie bedanke ich mich bei Frau Dr. med. A. von Herbay von der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik für Gastroenterologie und Infektiologie der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf, ebenso bei Herrn Beims, Herrn Ziebarth und Herrn Longstaff von der Firma Eco - Scan Medizintechnik, Lübbecke.

Frau G. Freitag vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie, Medizinische Informatik und Biomathematik half schließlich bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse -auch dafür vielen Dank.

Lebenslauf

Name:	Mölleken
Vorname:	Christian
1974	16. Mai : geboren in Rheinhausen / Duisburg als Sohn des Günter Mölleken, Oberstudienrat, und seiner Ehefrau Sybille, geb. Pelzer, Oberstudienrätin
1980 - 1984	Besuch der Grundschule Moers - Hülsdonk
1984 - 1993	Besuch des Gymnasium Adolfinum, Moers
1993	21. Juni : Abiturprüfung
Juli 1993 bis September 1994	Zivildienst auf der Inneren Intensivstation des Krankenhauses Bethanien in Moers
Oktober 1994	Aufnahme des Studiums der Medizin an der Ruhr - Universität Bochum
1996	12. September: Ärztliche Vorprüfung
1997	18. September: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1999	August / September: voraussichtlich Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2000	voraussichtlich Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung