

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bedeutung der Sarkopenie im Rahmen der nicht-tumorösen Pfortaderthrombose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Max Hilscher
aus Bernburg (Saale)

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Pfortaderthrombose.....	1
1.2.1 Einteilung.....	5
1.2.2 Diagnostik.....	6
1.2.3 Klinik und natürlicher Verlauf.....	8
1.2.3.1 Akute Pfortaderthrombose.....	8
1.2.3.2 Chronische Pfortaderthrombose.....	9
1.2.4 Therapie bei PVT.....	13
1.2.4.1 Therapieoptionen.....	13
1.2.4.2 Therapie in Abwesenheit einer Leberzirrhose.....	15
1.2.4.3 Therapie bei Leberzirrhose.....	15
1.3 Leberzirrhose.....	16
1.3.1 Pathogenese.....	16
1.3.2 Portale Hypertension.....	18
1.3.2 Diagnostik, Klinik und Therapie.....	18
1.4 Gebrechlichkeit und Sarkopenie.....	21
1.4.1 Messung von Sarkopenie.....	23
1.5 Sarkopenie und Pfortaderthrombose.....	27
2 Literaturdiskussion.....	29
3 Material und Methoden.....	30
3.1 Erfassung Pfortaderthrombose und Untersuchungsintervall.....	30
3.2 Festlegen erste und letzte Untersuchung.....	30
3.3 Erhebung klinische Daten.....	31
3.4 Messung Muskelflächen.....	31
3.5 Zusammenführung und Import.....	33
3.6 Exploration, Statistische Auswertung, Diagrammerstellung.....	33
4 Ergebnisse.....	34
4.1 Identifikation und Einschluss.....	34
4.2 Beschreibung Kollektive.....	34
4.2.1 PVT ohne bestehende Zirrhose (NCPVT).....	34
4.2.2 PVT in Assoziation zu Leberzirrhose (LCPVT).....	37
4.2.3 Unterschiede der Kollektive.....	39
4.3 Muskelflächen.....	39
4.4 Muskelindizes.....	43
4.5 ROC-Analysen.....	47
4.5.1 Nicht-zirrhatische Pfortaderthrombose (NCPVT).....	47

	4.5.2	Pfortaderthrombose mit Assoziation zu Leberzirrhose (LCPVT).....	48
4.6		Youden-Index und Grenzwerte	48
4.7		Univariate COX-Regressionen ohne Dichotomisierung	50
4.8		Überlebenszeitanalysen	51
4.9		Multivariate COX-Regressionen	56
5		Diskussion.....	58
	5.1	Kollektive	58
	5.2	Muskelflächen und -Indizes.....	58
	5.3	ROC-Analysen	58
	5.4	Youden-Index und Grenzwertbestimmung	59
	5.5	Univariate COX-Regressionen und Überlebenszeitanalysen	59
	5.6	Multivariate COX-Regression.....	60
	5.7	Einordnung der Ergebnisse.....	61
	5.8	Limitationen und Ausblick	62
6		Zusammenfassung.....	65
7		Literaturverzeichnis	67
8		Anhang.....	75

Abkürzungsverzeichnis

1JM	Grenzwert 3-Jahres-Mortalität.....	49
1-Jahres-Mortalität.....		49
3JM	Grenzwert Literatur	50
3-Jahres-Mortalität.....		49
AASLD	Grenzwert mediane Muskelmasse ...	49
engl. <i>American Association for the</i>		
<i>Study of Liver Diseases</i>		5
ACLF	HCC	
engl. <i>acute on chronic liver failure,</i>	Hepatozelluläres Karzinom	2
Akut-auf-chronisches	HIV	
Leberversagen.....	Humanes Immundefizienz-Virus.....	4
engl. <i>acute-on-chronic-liver failure</i>	HRS	
	Hepatorenales Syndrom.....	12
	HVPG	
APMT	engl. <i>hepatic vein pressure gradient</i>	19
engl. <i>axial psoas muscle thickness,</i>		
Axiale Psoas Muskeldicke.....		25
APMTH	IQA	
Quotient aus Axialer Psoas	Interquartilen-Abstand.....	36
Muskeldicke und Körpergröße ...	KM	
	Kaplan-Meier	51
AUC	L3A	
engl. <i>area under the curve</i>	engl. <i>L3 Area</i> , Gesamtquerschnitt des	47
BMI	Körpers auf L3	32
engl. <i>body mass index</i>	L3SMI	
	Skelettmuskelindex auf Höhe L3...	24
CC	LCI	
Creative Commons	Leberzirrhose	1
	LCPVT	
CMV	engl. <i>liver cirrhosis associated portal</i>	
Cytomegalievirus, syn.	<i>vein thrombosis</i>	1
Zytomegalievirus	MELD	
	engl. <i>Model for end-stage Liver</i>	
CTA	<i>Disease</i> , syn. <i>Mayo Score of End-</i>	
Computertomographische	<i>Stage Liver disease</i>	20
Angiographie	MHE	
	engl. <i>minimal hepatic</i>	
CTP	<i>encephalopathy</i>	10
Child-Turcotte-Pugh.....	MPR	
	Multiplanare Rekonstruktion	32
DOAK, direktes orales Antikoagulant	MRT	
.....	Magnet-Resonanz-Tomographie	6
	MTHFR	
ESA	Methylentetrahydrofolatreduktase ...	4
engl. <i>erector spinae area</i> , Erector	MWU	
spinae Muskelfläche	Mann-Whitney-U-Test	39
	NAFLD	
ESI	engl. <i>Non-alcoholic fatty liver</i>	
Erector Spinae Muskelindex.....		
EWGSOP		
engl. <i>European Working Group on</i>		
<i>Sarcopenia in Older People</i>		
GW1JM		
Grenzwert 1-Jahres-Mortalität.....		
GW3JM		

<i>disease</i>	58	SMA	
NASH		engl. <i>spinal muscle area</i> ,	
Nichtalkoholische Steatohepatitis	2	Skelettmuskelfläche	24
NCPVT		SMI	
engl. <i>non-malignant and non-</i>		Skelettmuskelindex	24
<i>cirrhotical portal vein thrombosis</i>	3	TIPSS	
NMH, Niedermolekulares Heparin.....	13	Transjugulärer intrahepatischer	
PMA		portosystemischer Stent Shunt...	14
engl. <i>psoas muscle area</i> , totale Psoas		TPMT	
Muskelfläche	25	engl. <i>transversal psoas muscle</i>	
PMI		<i>thickness</i> , Transversale Psoas	
Psoas-Muskelindex	25	Muskeldicke.....	25
PNH		TPMTH	
Paroxysmal nächtliche		Quotient aus transversaler Psoas	
Hämoglobinurie	4	Muskeldicke und Körpergröße ..	25
PSMA		U.S.A.	
engl. <i>paraspinal muscle area</i> ,		engl. <i>United States of America</i>	12
Paraspinale Skelettmuskelfläche	25	WHO	
PSMI		engl. <i>World Health Organisation</i> ..	35
Paraspinaler Skelettmuskelindex	25	X^2	
PVT		Chi-Quadrat-Test	39
Pfortaderthrombose	1		

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Prokoagulative Faktoren bei Leberzirrhose nach (6).	2
Tabelle 2 Gegenüberstellung von lokalen und systemischen Risikofaktoren für eine Pfortaderthrombose nach (4, 20). Mit Stern (*) sind häufige Risikofaktoren im Rahmen einer Zirrhose markiert, mit Kreuz (†) die Faktoren, welche sowohl für die zirrhotische als auch nicht-zirrhotische PVT eine wichtige Rolle spielen.....	4
Tabelle 3 Symptome bei akuter Pfortaderthrombose (Auswahl) mit und ohne vorbestehende Zirrhose nach (32–34). *klinisch detektierbarer Aszites in 5%.....	8
Tabelle 4 Ätiologie einer Leberzirrhose nach (75).	18
Tabelle 5 Wichtige prädiktive Score-Systeme und deren Berechnung bei Leberzirrhose.	21
Tabelle 6 Die gängigsten Messmethoden zur Erhebung von Sarkopenie aus radiologischer CT-Schnittbildgebung. Nach (90, 106, 110, 113).	25
Tabelle 7 Testverfahren und Beispiele zur möglichen Bestimmung von Sarkopenie (90, 99). ..	27
Tabelle 8 Erhobene Parameter im Rahmen der Untersuchungen.....	31
Tabelle 9 Berechnung von Variablen.....	34
Tabelle 10 Beschreibung des Kollektivs von Patienten mit Pfortaderthrombose ohne Zirrhoseassoziation, Interquartilen-Abstand (IQA). Bei kleiner Fallzahl wurde bei Versterben Minimum, Maximum und Standardabweichung angegeben.	36
Tabelle 11 Merkmale der Patienten mit PVT bei bestehender Leberzirrhose. † bezeichnet die Parameter, die nach Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt waren. Die entsprechenden p-Werte, die zur Ablehnung der Nullhypothese führten, wurden in Klammern angegeben.	38
Tabelle 12 Bildmorphologisch gemessene Muskelflächen. Angegeben sind der Median und in Klammern das erste und dritte Quartil.	40
Tabelle 13 Muskelindizes aus zuvor bestimmten Muskelflächen. Angegeben sind der Median und in Klammern das erste und dritte Quartil.	44
Tabelle 14 Aufschlüsselung zu fehlenden Einzelwerten zur Bestimmung der Muskelflächen bzw. deren Indexbildung.....	47
Tabelle 15 NCPVT ROC-Analysen Ergebnisse. Angegeben ist die Fläche unter der Kurve (engl. „Area under the Curve“, AUC) sowie das 95% Konfidenzintervall (KI in Klammern)...	47
Tabelle 16 LCPVT ROC-Analysen Ergebnisse. Angegeben ist die AUC sowie das 95% Konfidenzintervall (in Klammern).....	48
Tabelle 17 mit definierten Grenzwerten für Sarkopenie. Die Grenzwertbestimmung nach Youden-Index-Bildung erfolgte für die 3-Jahres-Mortalität(3JM) und 1-Jahres-Mortalität (1JM) entsprechend der ROC-Analysen aus 4.5. Weiterhin wurde der Median der Muskelmesswerte (Med) zum Zeitpunkt t0 als Grenzwert festgelegt. NB = Nicht bestimmt.....	49
Tabelle 18 Beschriebene Grenzwerte für LCI nach Literatur. ESA, ESI und PMI nach Dos Pintos (113), PMA nach Golse (106), APMT und TPMT nach Durand (114). TPMT nach Gu (115). PSMI nach Paternostro (116). *Keine Differenzierung nach weiblich oder männlich. KA=Keine validen Angaben vorhanden.	49
Tabelle 19 Anzahl der Fälle mit Definition von Sarkopenie nach Muskelparametern aufgeteilt nach Geschlecht zum Zeitpunkt t0 unter Beachtung der zuvor bestimmten Grenzwerte. Angegeben sind die absoluten Fälle und in Klammern die Prozentzahlen.	50
Tabelle 20 Ergebnisse der univariaten COX-Regressions-Modelle. ED = Erstdiagnose.....	51
Tabelle 21 Ergebnismatrix der Testung von Sarkopenie-Parametern auf die Gesamtmortalität. Die gelb hinterlegten Gruppenvariablen entsprechen den Grenzwerten für Sarkopenie.	

Anhand des Youden-Index ermittelte Schwellenwerte: Grenzwert 3-Jahres-Mortalität (GW3JM) und Grenzwert 1-Jahres-Mortalität (GM1JM). Weiterhin sind der Grenzwert Median (GWMED) und Grenzwert Literatur (GWLIT) angegeben. Signifikante ($p < 0,05$) Gruppenunterschiede wurden anhand ihres p-Wertes mit (* bis ***) markiert und dem Testverfahren vorangestellt. LR = LogRank-Testung, C= univariate COX-Regression. ns=nicht signifikant. NB=nicht bestimmbar. NV=nicht verfügbar..... 51

Tabelle 22 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach ESA/ESI-Stratifizierung mit den anhand des Youden-Index bestimmten Dichotomie-Grenzwerten. 52

Tabelle 23 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach PSMA-Sarkopenie mit den anhand des Youden-Index bestimmten Dichotomie-Grenzwerten. 53

Tabelle 24 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen von totaler M. Psoas Muskelfläche (PMA) und Psoas-Muskelindex (PMI). GW bezeichnet die nach o.g. Grenzwerten dichotomisierten Werte. 55

Tabelle 26 Ergebnisse der multivariaten COX-Regressionsmodelle. Angegeben sind der p-Wert und die „Hazard Ratio“ (HR), sowie das zugehörige Konfidenzintervall. N.s. = nicht signifikant. 56

Tabelle 27 Multivariate COX-Regressionsanalyse der Gesamtmortalität. 57

Tabelle 28 Ergebnisse univariate COX-Regressionen nach Dichotomisierung. Der Terminus „Grenzwert“ bezieht sich auf die in Tabelle 17 und Tabelle 18 berichteten Sarkopenie-definierenden Werte, die als Korrelationsfaktor verwendet wurden um Gruppenunterschiede zu untersuchen. 3JM = 3-Jahres Überleben, 1JM = 1-Jahres Überleben, LIT = Literatur, MED = Median, NB = Nicht bestimmbar..... 76

Tabelle 29 Ergebnisse LogRank-Testung nach Dichotomisierung. Der Terminus „Grenzwert“ bezieht sich auf die in Tabelle 17 und Tabelle 18 berichteten Sarkopenie-definierenden Werte, die als Korrelationsfaktor verwendet wurden um Gruppenunterschiede zu untersuchen. 3JM = 3-Jahres Überleben, 1JM= 1-Jahres Überleben, LIT=Literatur, MED=Median. 77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Klassifikation einer Pfortaderthrombose nach A Yerdel (2000, Creative commons 3.0) und B Sarin (2016)(1, 2).	6
Abbildung 2 Akute Pfortaderthrombose in kontrastmittelgestützter CT-Angiographie. Die schwarzen Pfeile bezeichnen den Pfortaderhauptstamm (oben) und die Vena mesenterica superior (unterer Pfeil), die nicht hyperdens kontrastiert sind, sondern mit thrombogenem Material hypodens erscheinen (1). Creative commons 3.0 (CC).	7
Abbildung 3 Portosystemische Kollateralen. Mit Stern (*) sind die Shuntverbindungen markiert, die zu varikösen Blutungsereignissen führen können. Die subkutanen (†) Shunts werden als „Caput medusae“ bezeichnet. Modifiziert nach (2). CC 3.0.	11
Abbildung 4 Komponenten von Frailty nach Fried et al. (87).	22
Abbildung 5 Links: Sagittale Schnittführung zur Identifikation von L3, MPR-Rekonstruktion (CT). Sofern keine fusionierten Lumbal- oder Sakralwirbel vorliegen, lässt sich durch Abzählen der Wirbelkörper L3 sicher identifizieren. Die Bestimmung der Muskelflächen erfolgte auf der Hälfte des Wirbelkörpers von L3 (rote Linie). Rechts: Transversalschnitt auf der identifizierten Höhe von L3. Die rot markierten Flächen entsprechen der beiden Flächen der Mm. psoas (PMA), die gelb hinterlegten Flächen denen der Mm. erector spinae (ESA). Die grüne Linie begrenzt die Fläche des gesamten Körperquerschnitts (L3A). Die blaue Linie ist der größte axiale Durchmesser des rechten M. Ppoas (APMT), die Orthogonale in Grün mit größter Ausdehnung entspricht dem transversalen Psoas-Durchmesser (TPMT). Die Flächen von ESA und PMA werden unter dem Begriff PSMA zusammengefasst.	32
Abbildung 6 Identifizierte Risikofaktoren, NCPVT. Eingetragen sind absolute Fälle, und bei Werten über 1 Prozentangaben. Unter „Sonstiges“ subsummiert: Paroxysmal nächtliche Hämoglobinurie (1), Homozysteinämie (1), Stumpfes Bauchtrauma (1) und Sarkoidose.	36
Abbildung 7 Ätiologie der Lebererkrankungen	37
Abbildung 8 Sekundäre Risikofaktoren bei Leberzirrhose.	38
Abbildung 9 Überlebenszeitkurve von Patienten mit PVT und Leberzirrhose (LCPVT) und PVT ohne Zirrhose (NCPVT). Die senkrechte gestrichelte Linie entspricht einem Jahr.	39
Abbildung 10 Komplette Querschnittsfläche auf L3 (L3A) nach Zeit und Geschlecht.	41
Abbildung 11 Paraspinale (PSMA) und Erector Spinae (ESA) -Muskelfläche nach Zeitpunkt und Geschlecht.	41
Abbildung 12 Totale Psoas Muskelfläche (PMA) nach Zeitpunkt und Geschlecht.	42
Abbildung 13 Axiale Psoas Muskeldicke (APMT) nach Zeitpunkt und Geschlecht.	42
Abbildung 14 Transversale Psoas Muskeldicke (TPMT) nach Zeitpunkt und Geschlecht.	43
Abbildung 15 Index der L3-Muskelfläche (L3I) nach Zeitpunkt und Geschlecht.	44
Abbildung 17 Index der totalen Psoas Muskelfläche (PMI) nach Zeitpunkt und Geschlecht. ...	45
Abbildung 16 Index der Erector Spinae Muskelfläche (ESI) nach Zeitpunkt und Geschlecht. ..	45
Abbildung 18 Index der paraspinalen Muskelfläche (PSMI) nach Zeitpunkt und Geschlecht. ..	45
Abbildung 19 Quotienten aus axialer (APMTH) und transversaler Muskeldicke (TPMTH), sowie Patientenhöhe nach Zeitpunkt und Geschlecht.	46
Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Überlebens nach LCPVT. Dichotomisierung nach Grenzwerten der ROC-Analysen (GW1JM). Die gestrichelten Parallelen der Y-Achse sind die X-Werte von einem und fünf Jahren.	52
Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Überlebens nach NCPVT.	

Dichotomisierung nach Grenzwerten der ROC-Analysen für 3-Jahres-Mortalität (GW3JM). Die gestrichelte Parallele der Y-Achse markiert den X-Wert von drei Jahren.	53
Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Überlebens. Dichotomisierung nach Grenzwerten der 3-Jahres-Mortalität (GW3JM, NCPVT) und Grenzwerten der 1-Jahres Mortalität (GW1JM, LCPVT). Die gestrichelten Parallelen der Y-Achse markieren den Wert von drei (NCPVT) sowie einem und fünf Jahren (NCPVT).	54
Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Überlebens, Dichotomisierung nach Grenzwerten der 3-Jahres-Mortalität (GW3JM, NCPVT) und Grenzwerte der 1-Jahres Mortalität (GW1JM, LCPVT). Die gestrichelten Parallelen der Y-Achse markieren den Wert von drei (NCPVT) sowie einem und fünf Jahren (LCPVT).	54
Abbildung 24 Kaplan-Meier-Kurve des kumulativen Überlebens. Risikogruppe definiert durch 1-Jahres-Mortalitäts-Grenzwerte des Psoas-Muskel-Index (PMI, LCPVT und GW1JM).	55

1 Einleitung

1.1 Einleitung

Die Leber als größtes inneres Organ des Körpers übernimmt eine Vielzahl von essenziellen Funktionen im Organismus mit dem Schwerpunkt auf Stoffwechsellleistungen. Sie ist Ort der Synthese für Blut- und Gerinnungsproteine sowie zentrales Organ des Cholesterin- und Fettstoffwechsels. Für die Glukosehomöostase ist sie sowohl durch ihre Fähigkeit zur Glukoneogenese als auch als Glykogenspeicher unabdingbar. Sie ist zentrales Organ zur Entgiftung des Organismus. Eng verwoben mit der Entgiftung ist die Funktion als exokrine Drüse durch die Produktion von Galle. Daneben ist die Leber endokrine Drüse, Speicherorgan und in der fetalen Entstehung Ort der Blutbildung. Venöses Blut mit Gift- und Nährstoffen der unpaaren Bauchorgane wird über die Pfortader der Leber zugeführt. Nach Aufspaltung der *V. porta* in die terminalen *Vv. interlobulares* werden die Leberläppchen und deren Sinusoide gespeist. In den Sinusoiden erfolgen die umfangreichen metabolischen Leistungen der Leber und die Anreicherung mit arteriellem Blut. Nach Durchlaufen des feinen, radspeichenartigen Gefäßnetzwerkes wird das Blut über zentrale Venen gesammelt und über die *Vv. hepaticae* in die untere Hohlvene geleitet (3). Ein Verschluss oder eine Unterbrechung dieses Kreislaufes bedingen entsprechend einen Rückstau des venösen Blutes in Richtung der unpaaren Bauchorgane.

Der Verschluss der Pfortader gehört zum Formenkreis der vaskulären Erkrankungen der Leber und ist in aller Regel thrombotisch bedingt. Zusammen mit dem Verschluss der Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom) und der Mesenterialvenenthrombose wird die Pfortaderthrombose in die Gruppe der Splanchnikusvenenthrombosen eingeordnet (4). Als Thrombus wird ein intravasales Blutgerinnsel bezeichnet, das aus aktivierten Thrombozyten in verbackenem Fibrinkuchen besteht und das Korrelat der stattgehabten Gerinnungsaktivierung darstellt (3). Neben klassischen, prädisponierenden Faktoren nach Virchow (Endothel-, Viskosität und Fließgeschwindigkeitsveränderungen, sog. *Virchow-Trias*) spielen auch hiervon unabhängige Faktoren eine Rolle (zum Beispiel ein Mangel an inhibitorischen Faktoren oder Mutationen an beteiligten Rezeptoren). Die Inzidenz einer Pfortaderthrombose (PVT) schwankt je nach auslösender Ursache erheblich.

1.2 Pfortaderthrombose

Am häufigsten tritt eine Pfortaderthrombose (PVT) als Komplikation einer Leberzirrhose (LCI) auf (LCPVT, engl. „liver cirrhosis associated portal vein thrombosis“). Mit 2,3 bis 23% ist das gleichzeitige Auftreten von Pfortaderthrombose und Leberzirrhose ein relevant häufiges Ereignis und gleichzeitig die häufigste thrombembolische Komplikation im Rahmen einer Zirrhose

(4). Innerhalb von 3 Jahren beträgt die Prävalenz 10% (5). Die große Spanne der Inzidenz erklärt sich aus der heterogenen Studienlage: Sowohl diagnostische Modalität als auch eingeschlossenes Patientengut und Zeitpunkt der Veranlassung einer Diagnose unterliegen erheblichen Unterschieden (6). Mit zunehmender Einschränkung der Leberfunktion (Dekompensation, Child-Pugh- und MELD-Score, s.u.) steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Pfortaderthrombose zu entwickeln (7). Pathognomisches Korrelat ist die zunehmende Endotoxin-Exposition (8). Zusätzlich wächst die Erkenntnis, dass die lange als nur mit Blutungsdiathese vergesellschaftet geltende Leberzirrhose auch prothrombotische Auswirkungen hat und vor allem die fortgeschrittene Lebererkrankung auch ein prokoagulativer Status ist (Tabelle 1). Durch auslösende Stimuli kann die kompensierte Gerinnung sowohl in hämorrhagische als auch thrombotische Zustände übergehen (9). Die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) gilt im besonderen Maße als prokoagulative Erkrankung (10). Daneben können weitere thrombosebegünstigende Veränderungen vorliegen (Tabelle 1, Tabelle 2). Außerordentlich schwierig ist in diesem Zusammenhang die Bewertung der laborchemisch nachweisbaren Gerinnungsimbalance als mögliches Epiphänomen im Rahmen der bestehenden Leberzirrhose (7).

<i>Primäre Hämostase</i>	<i>Sekundäre Hämostase</i>
Überschießende Plättchenaktivität	Niedrige Spiegel von antikoagulativ-wirkenden Faktoren (Antithrombin, Protein C und S)
Hochmolekuläre vWF Multimere	
Niedrige ADAM TS 13 Spiegel und Aktivität	Hohe Spiegel von prokoagulativem Faktor VIII.

Tabelle 1 Prokoagulative Faktoren bei Leberzirrhose nach (6).

Auch im Rahmen von Tumorerkrankungen kann eine Pfortaderthrombose auftreten. Zu unterscheiden ist hier die Infiltration des Portalsystems durch primäre Tumoren des hepatobiliären Systems (Cholangiozelluläres Karzinom, Hepatozelluläres Karzinom) gegen anderweitige Malignome (11). Letztere führen meist durch Kompression oder Endothelalteration zu einer Thrombose. Insbesondere das Hepatozelluläre Karzinom (HCC, engl. „Hepatocellular carcinoma“) besitzt neben seiner Neigung zur mikrovaskulären Ausbreitung eine Ausprägung zur makrovaskulären Invasion mit Ausbildung einer Tumorthrombose, bestehend aus vitalem Tumor und thrombotischen Auflagerungen (12). Die Pfortader ist hierbei das am häufigsten betroffene Gefäßsystem. Im Rahmen eines HCCs tritt eine Pfortaderthrombose in bis zu 35% der Fälle auf (13). In Abgrenzung zur nicht-neoplastischen Thrombose aus Fibrin und Thrombozyten führt eine maligne Pfortaderthrombose mit Zerstörung der Venenwandung durch Tumorgeewebe und intravaskulärem Wachstum quasi immer zu einer massiven Verschlechterung von

Prognose und Häufung von Komplikationen (14)(15). Zwischen 28% und 63% aller Portalvenenthrombosen bei gleichzeitig vorliegendem HCC sind Tumorthrombosen (12, 15). Tumoren außerhalb des primär hepatobiliären Formenkreises führen selten zur Ausprägung einer Pfortaderthrombose und wirken meist über lokale Faktoren im Sinne der nicht-malignen Thromboseentstehung nach Virchow mit Kompression und Verringerung der Fließgeschwindigkeit im Gefäß (15, 16).

Ungleich seltener ist in der westlichen Welt die Pfortaderthrombose ohne Assoziation zu einer Leberzirrhose oder einer Tumorerkrankung (engl. „non-malignant and non-cirrhotical portal vein thrombosis“, nmNCPVT oder synonym NCPVT). In einer schwedischen postmortem-Studie zwischen 1970 und 1982 zeigte sich in weniger als 0,3% von 24.000 Autopsien eine Pfortaderthrombose (17) ohne Tumor- oder Zirrhose-Nachweis. In dieser Gruppe lassen sich lokale und häufiger (60%) systemische Faktoren als auslösende Ursache feststellen (Tabelle 2). In der Hälfte der Fälle einer nicht-zirrhosischen PVT lässt sich eine Thrombophilie nachweisen. Über 60% der Patienten mit angeborener Thrombophilie haben einen weiteren Risikofaktor und 10% aller Patienten besitzen mindestens zwei unterschiedliche Formen einer Thrombophilie (4).

Im Fall einer Leberzirrhose mit Pfortaderthrombose sind neben der Grunderkrankung ebenfalls in 70% aller Fälle prothrombotische Faktoren beschrieben (18). Insbesondere konnte eine erhöhte Rate der Prothrombin-Mutation A20210 nachgewiesen werden, welche quellenabhängig mit einer Häufigkeit zwischen 29% und 50% angegeben ist. Für die Faktor V-Leiden-Erkrankung und den MTHFR-Polymorphismus konnten bei uneinheitlicher Studienlage ebenfalls ein gehäuftes Auftreten gezeigt werden (18, 19). Auch eine lokal im Pfortaderstromgebiet erhöhte Thrombinkonzentration und verschobene Thrombin- und Antithrombin-Quotienten wurden im Rahmen einer Leberzirrhose diskutiert (8).

<i>Lokale Risikofaktoren</i>	<i>Systemische Risikofaktoren</i>
Lokale Infektionen	Myeloproliferative Erkrankungen
Pankreatitis	Polycythaemia vera, essenzielle Thrombopenie, primäre Myelofibrose, Chronisch myeloische Leukämie
Cholezystitis, Cholangitis	
Divertikulitis, Appendizitis	JAK2 V617F-Mutation
Intraabdominelle Abszesse	CALR-Mutation
Omphalitis / Umbilikalveneninfektion	Maligne Lymphome, prothrombotische Leukämieformen
Tuberkulose	

Operationen	Angeborene Thrombophilie
Splenektomie	Faktor V Leiden
Whipple-Operationen	Prothrombin Genmutation G20210A†
Bariatrische und Magenbypass- Operationen	Protein C und S-Mangel†
Hemihepatektomie	Antithrombin-Mangel†
Lebertransplantationen	Homocysteinämie†*
Interventionen*	Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) C677T – Polymorphismus
Radioembolisation*	
TIPSS-Implantation*	Erworbene Thrombophilie
Portale Hypertension*	Antiphospholipid-Syndrom
Steal-Phänomene bei portosystemischen Shunts*	Paroxysmal nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
	Antithrombin, Protein C und S-Mangel†
	Erhöhte Faktor XIII-Spiegel*
	Autoimmune Erkrankungen, Vaskulitiden, Kollagenosen
	Entzündliche Darmerkrankungen
	Schwangerschaft
	Störungen im Hormonhaushalt, Hormontherapie
	Sepsis, CMV/HIV-Infektionen

Tabelle 2 Gegenüberstellung von lokalen und systemischen Risikofaktoren für eine Pfortaderthrombose nach (4, 20). Mit Stern (*) sind häufige Risikofaktoren im Rahmen einer Zirrhose markiert, mit Kreuz (†) die Faktoren, welche sowohl für die zirrhotische als auch nicht-zirrhotische PVT eine wichtige Rolle spielen.

In Entwicklungsländern ist das Auftreten einer Nicht-Zirrhose oder tumorbedingten Pfortaderthrombose anders verteilt. Perinatale Interventionen wie unsterile oder traumatische Umbilikalvenenkatheterisierung, neonatale Septitiden oder Omphalitis gehen mit einem deutlichen Risiko zur Entstehung einer PVT einher und führen hier zu einem Erkrankungsgipfel im ersten Dezennium (21).

1.2.1 Einteilung

Hinsichtlich der Beschreibung der klinischen Erscheinung besteht keine einheitliche Definition. Ohne Vorliegen einer Leberzirrhose kann sie mit akuter Klinik oder auch asymptomatisch auftreten. Als akut wird eine Pfortaderthrombose meist dann bezeichnet, wenn nach Formation des Thrombus Symptome (Tabelle 3) innerhalb von 60 Tagen vor der Hospitalisierung oder Erstdiagnose bestehen (13). Bei Persistenz darüber hinaus oder Stigmata einer chronischen portalen Hypertension gilt sie als chronisches Geschehen. Die Ausbildung einer kavernös transformierten Pfortader wird häufig als Korrelat einer chronifizierten Thrombose angesehen, entsteht mitunter jedoch bereits nach 6 Tagen, falls es nicht zur Rekanalisation kommt (20). Die kavernöse Transformation ist nach AASLD, (engl. „American Association for the Study of Liver Diseases“) das diagnostische Kriterium einer chronischen Pfortaderthrombose. Nach Obliteration des Pfortaderlumens entwickelt sich ein komplexes und hochvariables Venengeflecht, wodurch Kollateralkreisläufe entstehen. Eine kavernös transformierte Pfortader ohne Verbindung zu einer Zirrhose oder Tumorerkrankung und deren Komplikationen wird als eigenständiges Krankheitsbild „Extrahepatischen Portalvenenobstruktion“ (EHPVO, engl. „extra hepatic portal venous obstruction“) angesehen (4, 13). Die EHPVO ist die häufigste Ursache für eine portale Hypertension abseits der Leberzirrhose und im klinischen Alltag unter dem Terminus Pfortaderthrombose subsumiert.

Tritt eine PVT im Rahmen einer Leberzirrhose auf, sind asymptomatische Verlaufsformen häufig. Akutes Auftreten kann mit therapierefraktären Blutungen oder Dekompensationen in Verbindung gebracht werden (s.u.) (13).

Zur Beurteilung wurden mehrere Klassifikationen mit Würdigung der Ausbreitung und Lumenokklusion publiziert. Die am häufigsten zitierte Einteilung erfolgt nach *Yerdel et al.* Sie wurde zur Entscheidungsfindung der chirurgischen Strategie bei der Pfortaderrekonstruktion definiert und zeigt deren Mortalität im Kontext einer Lebertransplantation an (22). 2015 wurde von der Baveno-Arbeitsgruppe eine ausführliche Klassifikation mit Grad, Ausbreitung und Auswirkung der Okklusion, Akuität, Symptomatik und zugrunde liegender Erkrankung veröffentlicht. Die Modifikation von *Sarin et al.* erlaubt bei zirrhotischer PVT die Ableitung einer Handlungsmaxime und stellt durch die unmittelbare klinische Relevanz die bisher aktuellste Entwicklung dar (1).

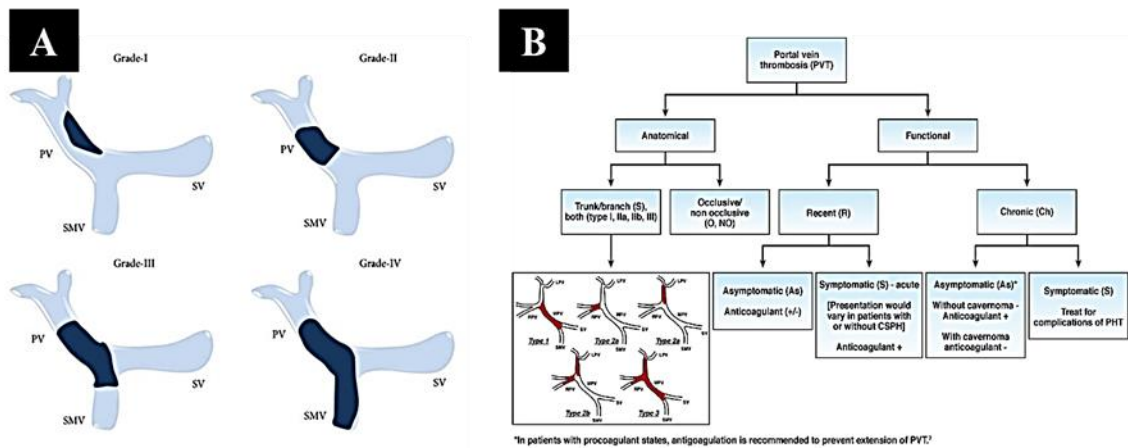


Abbildung 1 Klassifikation einer Pfortaderthrombose nach A Yerdel (2000, Creative commons 3.0) und B Sarin (2016)(1, 2).

1.2.2 Diagnostik

Diagnostisch lässt sich eine Pfortaderthrombose durch Ultraschall, kontrastmittelgestützter Computertomographie (CT), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) oder heute nur noch selten mittels interventioneller Portographie darstellen.

Im klinischen Kontext ist die Sonographie die Standarduntersuchung. In der Hand eines erfahrenen Untersuchers lassen sich bei Thrombosen im Hauptstammbereich eine bis zu 90% betragende Sensitivität und Spezifität erreichen. Zusätzlich können die endoskopische Sonographie oder Ultraschall-Kontrastmittelgabe die diagnostische Wertigkeit nochmals erhöhen (23). Die kontrastmittelunterstützte Sonographie gilt dabei als sensitivster Parameter für die Differenzierung von malignen und blassen Thrombosen (12). Demgegenüber gibt es Untersuchungen, die eine nur ungenügende Sensitivität (14-50%) für intrahepatische Thrombosen postulieren (8, 22). Der Ultraschall gilt als eine Untersuchungsmodalität mit erheblicher Variabilität und Beeinflussbarkeit durch Untersucher, Untersuchungen, Patienten und apparativer Ausstattung. Intraoperativ gesicherte Thrombosen im Rahmen einer Leberzirrhose wurden trotz regelmäßiger Untersuchungen in nur 20-50% präoperativ diagnostiziert (24, 25).

Hinsichtlich der Ausbreitungsdiagnostik und Sensitivität ist die CT-Angiographie (CTA) mit kontrastmittelgestützter portalvenöser Phase dem Ultraschall überlegen (Abbildung 2). Ohne Kontrastmittel können im CT hyperdense Strukturen im Lumen bei gleichzeitiger präthrombotisch dilatierter Pfortader auf einen frischen Thrombus oder ein hypodenses Signal mit Kalzifizierungen auf einen älteren Thrombus hinweisen. Die Sensitivität und Spezifität ohne Kontrastmittel ist ungenügend (26). Limitierende Faktoren der CTA sind die nephrotoxische Kontrastmittelexposition und Kontrastmittelpheänomene, welche sowohl eine Thrombose verschleiern als auch imitieren können. Zusätzlich kommt es zu einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung,

sodass eine MR-Angiographie vor allem im angloamerikanischen Raum zunehmend bevorzugt wird. Die Sensitivität (100%) und Spezifität (93%) insbesondere im Hauptstammbereich sind in der MR-Tomographie hoch (13). Auch hier sind potenzielle Nebenwirkungen durch Kontrastmittel möglich, jedoch ungleich seltener. Die Kosten und der Zeitaufwand sind allerdings um ein Vielfaches höher. Beide Verfahren bieten gleichzeitig eine gute Beurteilbarkeit bezüglich einer Erkrankung an einem HCC oder anderweitiger primärer und sekundärer Lebertumoren bzw. extrahepatischer Ursachen. Hinsichtlich der Ausbreitungsdiagnostik bilden zudem die beiden schnittbildgebenden Verfahren den Goldstandard und können die lebensbedrohliche Komplikation einer hämorrhagischen Darmischämie demaskieren. Auch in der Magnetresonanztomographie ohne Kontrastmittelverstärkung ist es bei ebenfalls niedriger Sensitivität möglich, auf eine vorliegende Pfortaderthrombose zu schließen.



Abbildung 2 Akute Pfortaderthrombose in kontrastmittelgestützter CT-Angiographie. Die schwarzen Pfeile bezeichnen den Pfortaderhauptstamm (oben) und die Vena mesenterica superior (unterer Pfeil), die nicht hyperdens kontrastiert sind, sondern mit thrombogenem Material hypodens erscheinen (1).
Creative commons 3.0 (CC).

Eine Erklärung der hohen Schwankungsbreite der Inzidenz von Pfortaderthrombosen ergibt sich durch die Weiterentwicklung der diagnostischen Modalitäten innerhalb der letzten 20 Jahre. Sensitivere Farbdoppler und Modifikationen derselben (beispielsweise Powerdoppler

und Colour-Doppler-Energy-Modus®, B-Flow®) ermöglichen den Nachweis von extrem langsamen Flüssen bei hoher Ortsauflösung im Rahmen der Screening-Untersuchungen (27, 28). Zusätzlich wurden in der Sonographie Eindringtiefe und Abbildungsqualität durch Fortschritte in der Bildprozession erheblich gesteigert, sodass Spezifität und Sensitivität in der am häufigsten durchgeführten diagnostischen Modalität angestiegen sind. Ebenso umfangreich sind die Errungenschaften der MR- und CT-Verfahren mit feinsten Schichtdicken und hoher Ortsauflösung (29–31).

1.2.3 Klinik und natürlicher Verlauf

Eine Pfortaderthrombose führt zu einer Zunahme des Drucks im Pfortaderstromgebiet mit konsekutivem Blutaufstau in den vorgeschalteten Gefäßsystemen (intestinale Hyperämie). Die Klinik und Komplikationen werden durch den fehlenden oder eingeschränkten Blutfluss stromabwärts der Thrombose sowie die entstehende portale Hypertension bedingt.

<i>Symptome bei akuter Pfortaderthrombose (nicht Zirrhose-assoziiert)</i>	<i>Symptome bei akuter Pfortaderthrombose (Zirrhose-assoziiert)</i>
Bauchschmerzen 91%	Splenomegalie 63%
Fieber 53%	Blutungen 39%
Aszites 38%*	Aszites 35%
Splenomegalie 37%	Bauchschmerzen 18%
Hepatomegalie 25%	

Tabelle 3 Symptome bei akuter Pfortaderthrombose (Auswahl) mit und ohne vorbestehende Zirrhose nach (32–34). *klinisch detektierbarer Aszites in 5%.

1.2.3.1 Akute Pfortaderthrombose

Ohne Leberzirrhose ist die akute Thrombose häufig mit plötzlich auftretenden Symptomen vergesellschaftet (Tabelle 3). Bauchschmerzen und Fieber kommen am häufigsten vor, sind jedoch unspezifisch. Das Fieber spiegelt die fassbare Immunreaktion wider. Seltene hochfieberhafte Verläufe mit Schüttelfrost und druckschmerzhafter Leber können Abszessen in der Leber mit Beteiligung von *Bacteroides*-Spezies entsprechen. In 1/3 der Fälle lässt sich gering Aszites nachweisen, klinisch fassbarer Aszites ist selten (32). Stärkste abdominelle Schmerzen ohne weitere Zeichen eines Peritonismus lassen sich mit einem kompletten Verschluss oder einer Ausbreitung in die Mesenterialvenen in Verbindung bringen. Blutiger Durchfall, Persistenz der Schmerzen über fünf bis sieben Tage oder Auftreten von klinisch fassbarem Aszites gelten als Prädiktoren für eine Okklusion der distalen Mesenterialvenen und können die seltene, aber vital

bedrohliche hämorrhagisch-intestinale Infarzierung anzeigen (35). Aufgrund einer kompensatorischen Erhöhung des arteriellen Flusses der *A. hepatica* und der Anpassungsfähigkeit einer gesunden Leber kommt es allenfalls zu einer mäßigen und transienten Transaminasämie oder Hepatopathie (13). Die betroffenen Lebersegmente verfetten atroph oder es kommt zur Infarzierung, während die nicht betroffenen Segmente kompensatorisch hypertrophieren. Im Rahmen der Anpassungen lassen sich zudem bei einigen Patienten eine Hypertrophie des Lobus caudatus und Atrophie der linkslateralen Segmente oder des rechten Leberlappens nachweisen (35). Ohne Intervention ist die Rekanalisation im Erwachsenenalter ein seltenes Ereignis (32).

Im Kontext einer Leberzirrhose ist ein asymptomatischer (43% bis 62%) Verlauf häufig (5, 23). Abdominelle Schmerzen treten vorwiegend bei der seltenen kompletten Okklusion oder Beteiligung der Mesenterialgefäße auf. In diesem Fall droht ebenfalls die seltene, intestinale hämorrhagische Infarzierung (23). Das akute Auftreten einer Pfortaderthrombose kann mit einer akuten Dekompensation einer Leberzirrhose und insbesondere mit Aszitesbildung in Verbindung gebracht werden. Spontane Rekanalisation und Auflösung kommen in etwa 40%-70% der Fälle vor und sind bei partieller Thrombose häufiger. Eine Progredienz zeigt sich in 40%, die komplette Okklusion nach partieller Thrombose ist mit ~15% ein seltenes Ereignis (5, 36). Das Ausmaß der Thrombose gilt wahrscheinlich nicht als prognostisch relevant bezüglich einer Rekanalisation. Ebenso existieren bisher keine sicheren Parameter, die eine Rekanalisation anzeigen können (20).

Schwerer wiegt das Auftreten einer PVT im Rahmen einer malignen Thrombose mit gleichzeitigem Vorliegen eines HCCs. Nach Diagnosestellung liegt das mittlere Überleben unbehandelt bei 2-4 Monaten. Hauptstammthrombosen sind auch hier prognostisch schlechter (37, 38). Die hohe Mortalität erklärt sich durch limitierte hepatische Reserven, der Vergesellschaftung mit aggressiven Tumorentitäten, einem schlechten Ansprechen auf eine antitumorale Therapie sowie einem Anstieg der Komplikationen durch eine plötzliche Verschlechterung der portalen Hypertension, die nicht nur Ausdruck einer schlechten Leberfunktion ist (11).

1.2.3.2 Chronische Pfortaderthrombose

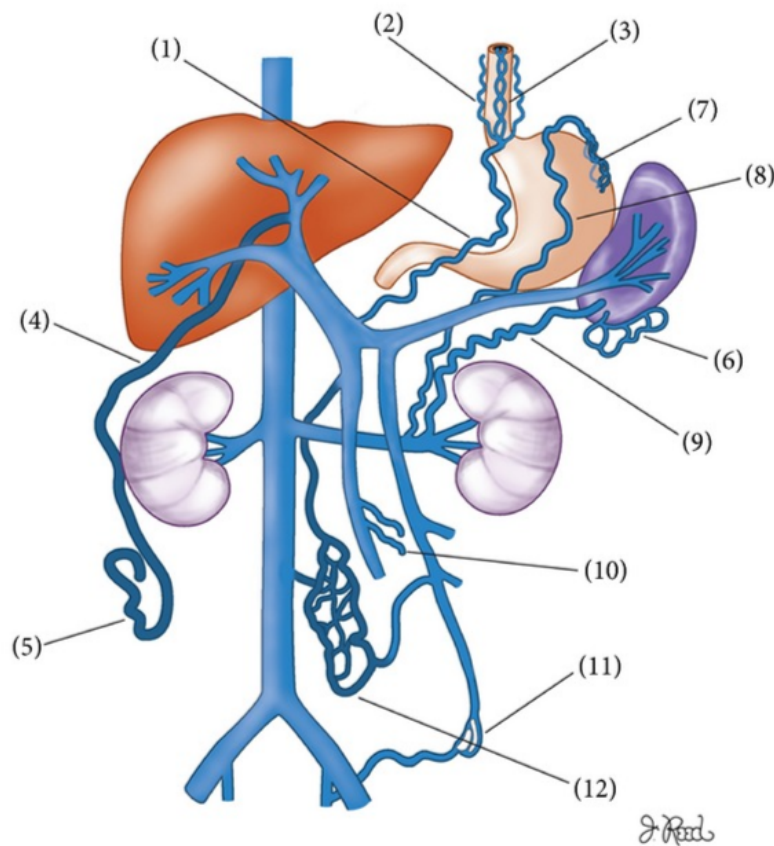
Die Chronifizierung der PVT geht im überwiegenden Fall mit einer kavernösen Transformation einher und folgt auf die fehlende Auflösung des Gerinnsels. Diese dilatierten Kollateralgefäße stellen keinen adäquaten Ersatz des Pfortadergefäßes dar. Die Komplikationen sind das Resultat der portalen Hypertension.

EHPVO

Ohne Zirrhose führt eine chronische PVT zur prähepatischen portalen Hypertension mit kompensatorischer porto-portaler und portosystemischer Kollateralenbildung (Abbildung 3). In Abwesenheit einer chronischen Lebererkrankung sind Varizenblutungen, erneute Thrombosen, die hypertensive Biliopathie, Hypersplenismus und Hydropie mit Aszitesbildung die häufigsten auftretenden Komplikationen (4, 21). Im Vergleich zum Zirrhose-bedingten Varizenleiden sind die Ösophagusvarizen größer (90%), gastrale Varizen und anorektale Varizen häufiger (31-40% und 89%) und die hypertensive Enteropathie seltener. Aszites und Splenomegalie können Ösophagusvarizen anzeigen (39). Blutungsereignisse treten wie blutungsassoziierter transientser Aszites zu rund 1/3 auf. Die in Entwicklungsländern häufigere PVT im Kindesalter nach Omphalitis oder anderweitigen perinatalen Ereignissen geht mit noch höheren Blutungsraten einher (21). Durch die kompensatorische Dilatation der Gefäße der venösen Plexus um die Gallenwege und -blase entsteht das Bild einer hypertensiven Biliopathie. Meist asymptomatisch führt diese Biliopathie zu Unregelmäßigkeiten der Gallengänge und milder Cholestase, welche sich auch laborchemisch nachweisen lässt. Bei EHPVO wird die Inzidenz auf bis zu 80% beziffert. Bei schwerster Ausprägung ist in 10% der Fälle eine symptomatische Cholestase oder Cholangitis möglich. Endstrecke ist das Bild einer sekundären biliären Zirrhose (40–42). Besteht eine Splenomegalie bei Erstdiagnose zu knapp 1/3, kann eine überproportionale Splenomegalie bei chronischer PVT in 90-100% nachgewiesen werden. Der Hypersplenismus ist meist mild (43). Auch ohne hepatologische Grunderkrankung stellt sich eine geringe hepatische Enzephalopathie (sog. minimal hepatic encephalopathy, MHE) in etwa 35% der Fälle ein (44, 45). Ein erniedrigtes Serum Albumin kennzeichnet ebenfalls eine leicht eingeschränkte Leberfunktion und geht mit Aszitesbildung einher. Die persistierende, therapierefraktäre Hydropie mit Aszites ist eine Spätkomplikation. Entsprechend seltener findet man Bauchwasser bei Kindern mit EHPVO. Nach Auftreten einer PVT im Kindesalter kommt es durch ein multifaktorielles Geschehen zu einem Wachstumsrückstand. Das jahrzehntelange Bestehen der insuffizienten portalen Versorgung führt zu einem allmählichen Verlust des Parenchyms mit zunehmenden Leberfunktionseinschränkungen, klinisch overter hepatischer Enzephalopathie und schweren Stadien der portalen Biliopathie (21). Dank der im Wesentlichen erhaltenen Leberfunktion ist die Prognose trotz Blutungskomplikationen günstig und hat sich durch die Errungenschaften der Blutungsstillung und -Vorsorge nochmals verbessert. Zuletzt konnten *Ferreira et al.* und *Seijo et al.* in einer prospektiven Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 96% zeigen (20, 39).

Leberzirrhose

Die Wertigkeit einer PVT bei Leberzirrhose für die Grunderkrankung und deren Folgen ist Gegenstand des aktuellen wissenschaftlichen Diskurses. Pathophysiologisch ist durch die Obstruktion der Portalvenen eine weitere Aggravierung der portalen Hypertension denkbar. Als treibende Kraft von Zirrhose-bedingten Komplikationen durch portale Hypertension wurde eine PVT lange Zeit als prognostisch ungünstig gesehen. Die Wirklichkeit zeichnet ein anderes Bild: Berichte von *D'Amico* und *De Franchis*, in denen die Blutungsstillung endoskopisch nach PVT nicht gelang, wurden durch *Dell'Era* 2014 nicht bestätigt. Die Ergebnisse von 2014 ließen viel-



- | | |
|----------------------|--------------------|
| (1) Koronar* | (7) Retrogastral* |
| (2) Paraoesophageal* | (8) Gastrorenal |
| (3) Oesophageal* | (9) Splenorenal |
| (4) Paraumbilikal | (10) Mesenterial* |
| (5) Subcutan† | (11) Anorektal* |
| (6) Perisplenisch | (12) Paravertebral |

Abbildung 3 Portosystemische Kollateralen. Mit Stern (*) sind die Shuntverbindungen markiert, die zu varikösen Blutungsereignissen führen können. Die subkutanen (†) Shunts werden als „Caput medusae“ bezeichnet. Modifiziert nach (2). CC 3.0.

mehr auf eine verlängerte Blutstillungszeit schließen (46, 47). Die Ergebnisse sind möglicherweise durch den Unterschied von 10 Jahren medizinischen Fortschritts zu erklären und weisen darauf hin, dass Ösophagusvarizen nach PVT prolongierter Behandlung bedürfen, ohne jedoch

den Therapieerfolg negativ zu beeinflussen (6). In einer Metaanalyse von 2015 konnten *Stine et al.* wiederum eine erhöhte Rate an Aszites und eine Assoziation mit höherer Mortalität ermitteln (48). Besonders bei komplett okkludierender PVT konnten *Englesbe et al.* in einer retrospektiven Analyse mit Einschluss von 148 Patienten mit okklusiven Pfortaderthrombosen eine erhöhte Mortalität feststellen (49). Die bisher größte, prospektive französische Multizenter-Studie von *Nery et al.* konnte hingegen keinen Hinweis für eine Verschlechterung der Leberfunktion oder Assoziation mit Mortalität nach Pfortaderthrombose zeigen (5). Auch eine große retrospektive Studie aus dem Transplantationsregister der U.S.A. mit 66.506 beobachteten Zirrhosepatienten ohne Tumor oder späterer Transplantation lieferte keinen Hinweis für eine Übersterblichkeit (50). Passend dazu wurde in einer weiteren prospektiven Studie keine Verbesserung der Leberfunktion nach Auflösung eines partiellen Thrombus beobachtet (51). Eine mögliche Erklärung für die ausbleibende Verschlechterung ist, dass die makroskopisch fassbare Thrombose der Pfortader nur das Endprodukt eines durch Mikrothromben und Inflammation getriebenen Fibroseprozesses ist. So gelten Mikrothromben als Auslöser von parenchymatöser Auslöschung, deren Folge ein vollständig narbiger Ersatz der verlorenen Hepatozyten ist (52–54). Die Entstehung der Mikrothromben wurde sowohl im Mausmodell als auch klinisch eingehend untersucht (6, 7). Unterstützt wird diese Theorie durch die Prävention einer PVT und niedrigeren Rate an Leberdekompensationen nach Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen (55). Auch für neuere, direkt wirksame, orale Antikoagulantien konnte ein antifibrotischer Effekt gezeigt werden, deren Bestätigung beim Menschen noch aussteht (56). Dass eine PVT doch Einfluss auf die Grunderkrankung haben könnte, wurde zuletzt 2018 durch *Cool et al.* postuliert, die mithilfe des „Nationwide Inpatient Sample“ über 3 Millionen hospitalisierte Zirrhosepatienten retrospektiv erfasst haben. Neben einer klaren Assoziation zur Mortalität konnten der Zusammenhang mit akutem Nierenversagen und hepatorenalem Syndrom (HRS) nachgewiesen werden (57). Die Schwierigkeit in der abschließenden Bewertung einer Pfortaderthrombose ist durch die vielen begleitenden Faktoren gegeben. Variabel sind die der Zirrhose zugrunde liegenden Erkrankungen, wie auch Lokalisation, Dauer des Bestehens, Okklusionsgrad, Identifikation von lokalen und systemischen Faktoren, die unterschiedlichen diagnostischen Modalitäten und deren Entwicklung und Detektionsrate. Erst durch die Klassifikation von Sarin aus dem Jahr 2016 ist der Grundstein für eine einheitliche und vergleichbare Ausgangslage geschaffen worden (1, 12).

Im Umfeld einer Lebertransplantation sind die Verhältnisse differenzierter zu betrachten und ebenfalls noch nicht abschließend geklärt. Da die Pfortader für die Parenchymversorgung essenziell und der unbeeinträchtigte Fluss Voraussetzung zur Umkehr der portalen Hyertension

ist, kommt der Wiederherstellung des Pfortadertraktes eine besondere Bedeutung zu (25). Galt eine Pfortaderthrombose historisch als Kontraindikation für eine Lebertransplantation, ist durch die Errungenschaften von Operationstechniken und des medizinischen Fortschritts eine Transplantation heutzutage möglich (58). Je ausgedehnter eine Pfortaderthrombose ist, desto schwieriger wird die technische Machbarkeit und Umsetzbarkeit (22). Eine Metaanalyse von *Qi et al.* konnte bei kompletten und ausgedehnten Thrombosen unter Betrachtung von teils heterogenen Studienlagen eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität vor der Jahrtausendwende zeigen und bildet den medizinischen Fortschritt ab. (59). Auch hier wurde die kontroverse Studienlage durch die vielen abhängigen Faktoren diskutiert. Verschiedene Rekonstruktionstechniken mit variabler Prognose verkomplizieren diesen Sachverhalt nochmals.

1.2.4 Therapie bei PVT

Grundsätzlich ist nach einer auslösenden Ursache zu fahnden und, wenn möglich, diese zu beheben. Relevante prothrombotische Zustände wie das Faktor V-Leiden mit stattgehabter Thrombose erfordern eine meist lebenslange antithrombotische Therapie. Darüber hinaus existieren spezifische Behandlungsoptionen für einzelne Erkrankungen (zum Beispiel Eculizumab bei paroxysmal nächtlicher Hämoglobinurie).

1.2.4.1 Therapieoptionen

Bei der Behandlung einer Pfortaderthrombose müssen Therapien zur Auflösung oder Kontrolle des Thrombus von denen der resultierenden Komplikationen unterschieden werden.

Um eine Auflösung von Thromben zu erreichen, wird in die Gerinnungskaskade des Blutes eingegriffen. Die Blutgerinnung ist ein komplexes Zusammenspiel aus gleichzeitig bestehendem Fibrinaufbau und Fibrinolyse. Die medikamentöse Antikoagulation bewirkt eine Hemmung der plasmatischen Gerinnung. Resultierend ist eine Verschiebung der Hämostase in Richtung Gerinnungshemmung und Thrombolyse. Eine Progression und allmähliche Auflösung des Thrombus werden so unterstützt und gleichzeitig die neuerliche Thrombusgeneration unterbunden. Zur Verfügung stehen mehrere Substanzen und Substanzklassen, die überwiegend in den Wirkmechanismus der Thrombin-Entstehung eingreifen. Heparine und Heparinoide werden nicht oral gegeben und verhindern durch Faktor Xa-Hemmung die Konversion von Prothrombin zu Thrombin. Unfraktioniertes Heparin (UFH) wirkt zusätzlich durch Bindung von Antithrombin, während die kleineren Abkömmlinge mit geringerem Molekulargewicht (niedermolekularen Heparine, NMH) nur auf Faktor Xa wirken. Vitamin-K-Antagonisten wie Cumarine hemmen die Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktorsynthese (II, VII, IX, X, Faktor C und

S) und können oral gegeben werden. Neuere oral verfügbare Substanzen (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran) sind direkt selektive Faktoreninhibitoren und werden als direkt orale Antikoagulantien (DOAK) bezeichnet.

Ein noch stärkerer Eingriff in die Gerinnungskaskade mit direkt thrombolytischem Effekt wird durch die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin erreicht (Thrombolyse). Nach Plasmingeneration werden die Fibrinketten eines Fibrinthrombus in kleinere Fragmente (D-Dimere) gespalten, welche wiederum aktiviertes Thrombin hemmen. Die häufig verwendete Serinprotease Gewebplasminogenaktivator (t-PA) beziehungsweise deren rekombinantes Protein führt zur Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin, sukzessive zur iatrogenen Hyperfibrinolyse und wird aufgrund der hohen Blutungskomplikationsraten vorwiegend in lebensbedrohlichen thrombotischen Ereignissen wie bei Lungenarterienembolie oder Schlaganfällen angewandt. Bei Pfortaderthrombose kann als ultimo ratio eine thrombolytische Therapie durch (rekombinante) t-PA erfolgen oder um eine interventionelle, kathetergestützte lokale Applikation in das Pfortadersystem zur Rekanalisation unterstützt werden (60, 61).

Zur Behandlung der entstehenden portalen Hypertension können artifizielle Kurzschlussverbindungen zwischen Splanchnikusstromgebiet und dem Sammelsystem des Cavastromgebietes erstellt werden. Eine Anlage ist sowohl radiologisch-interventionell als auch operativ möglich. Die operative Versorgung ist in der heutigen Zeit verlassen worden und für spezielle Konstellationen bei pädiatrischen Patienten reserviert (62–64). Der interventionell eingebrachte transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS) ist eine durch Stenteinlage geschaffene Kurzschlussverbindung von einer Lebervene durch das Leberparenchym in einen Ast der Pfortader oder des Pfortaderhauptstammes. Nach Sondierung der rechten inneren jugulären Vene in Seldingertechnik und Passage durch den rechten Ventrikel in eine der Lebervenen, wird mittels CO₂-Angiographie oder Ultraschallführung ein Pfortadergefäß punktiert. Anschließend wird ein beschichteter Stentgraft nach Drahtsondierung freigesetzt (65). Über Sondierung des Pfortadergefäßes kann zudem das thrombotische Material mechanisch oder medikamentös angegangen werden (61). Galt ein TIPSS nach Pfortaderthrombose früher als technisch nicht umsetzbar, konnten in den letzten Jahren nicht nur die technische Machbarkeit, sondern auch die Potenz zur Rekanalisation unabhängig von Thrombektomie, Antikoagulation oder Thrombolyse gezeigt werden. Dieser Effekt wird dabei vorwiegend der gesteigerten Flussgeschwindigkeit nach TIPSS-Implantation zugeschrieben (66). Neben der Senkung der portalen Hypertension wurden positive Effekte auf das hepatorenale Syndrom (HRS), erhöhte Sensibilität gegenüber Betablockern, verminderte bakterielle Translokation des Darmes und ein immunmodulativer Effekt beschrieben (65). Der technische Fortschritt mit Entwicklung von

alternativen Zugangswegen (z.B. transsplenisch) kann auch bei komplizierten und komplett okkludierenden Thrombosen eine Umsetzung ermöglichen und erlaubt die synchrone Embolisierung von Varizenkreisläufen (65). Wesentliche Kontraindikationen sind vor allem die schwere, chronische Rechtsherzbelastung mit drohender Rechtsherzinsuffizienz, eine hepatische Enzephalopathie in der Vorgeschichte oder auch polyzystische Lebererkrankungen.

Durch den Einsatz nicht-selektiver Betablocker kann die portale Hypertension moduliert werden. Insbesondere für das Varizenleiden besteht eine risikosenkende Wirkung durch Verminderung des Schlagvolumens (β 1-Rezeptor vermittelt) und der Vasokonstriktion des Splanchnikusstromgebietes (β 2-Rezeptor vermittelt). Hierbei konnte für die Sekundärprophylaxe von Ösophagusvarizen eine Wirksamkeit gezeigt werden (67).

Neben der oben genannten Senkung bzw. Modulation der portalen Hypertension wird eine Blutungskontrolle vorwiegend endoskopisch angegangen und entstandene Varizen ligiert, unterspritzt oder anderweitig verödet. Eine Lebertransplantation gilt als ultimo ratio.

1.2.4.2 Therapie in Abwesenheit einer Leberzirrhose

Die Therapie der Wahl bei akuter nicht-zirrhotoser Pfortaderthrombose besteht in der Einleitung einer raschen Vollantikoagulation. Zusätzlich sollte eine endoskopische Ösophagusvarizenkontrolle erfolgen. Eine nationale Multizenterstudie in Deutschland untersucht aktuell den Einfluss eines primären TIPSS nach akuter Pfortaderthrombose. Die ersten Zwischenergebnisse zeigten ein gutes Ansprechen im Vergleich zur Antikoagulation (68). Bei drohender oder manifester Darmischämie kommen ebenso TIPSS, Lyse und operative Sanierung in Frage. Nach Initiierung einer Antikoagulation liegt das Ansprechen bei knapp 50-70% (4).

Im Falle einer chronischen Pfortaderthrombose bzw. EHPVO mit kavernöser Transformation wird empfohlen bei starker prothrombotischer Diathese oder nach stattgehabter Mesenterialischämie eine dauerhafte Antikoagulation zu erwägen. Der Wert eines TIPSS ist hier noch nicht ausreichend gesichert. Ein operatives Vorgehen ist in der westlichen Welt auf Einzelfallentscheidungen bei jungen Patienten begrenzt (21). Betablocker werden zur Modulation der portalen Hypertension favorisiert. Die Überlebensraten werden mit mehr als 70% in 5 Jahren als relativ gut eingeschätzt (4).

1.2.4.3 Therapie bei Leberzirrhose

Anders als bei der nicht-zirrhotosen Thrombose ist eine Antikoagulation nicht regelhaft empfohlen. Ohne einen vorliegenden Notfall kann nach Evaluation der Ösophagusvarizen eine Antikoagulation bei Patienten auf der Transplantationsliste erwogen werden. Über Dauer, Medikament und Ausmaß der Antikoagulation bestehen noch keine standardisierten Empfehlungen

(4). Dass eine Antikoagulation wirksam ist und Re-Thrombosen verhindert, wurde hingegen gezeigt (25, 55). Erhöhte Blutungsraten wurden in Metaanalysen nicht beobachtet (69). Eine drohende Mesenterialischämie oder etwaiger (Transplantations-)Organverlust sind Handlungsindikationen zur sofortigen Intervention im interdisziplinären Konsensus (TIPSS, Lyse, OP, Antikoagulation, Lebertransplantation). Gerade die operative Versorgung hat eine hohe Rate für eine Re-Thrombose von knapp 70%. Bei Leberzirrhose wird ebenfalls ein TIPSS zur Kontrolle der durch die portalen Hypertension bedingten Komplikationen verwendet. Empfehlungen zur TIPSS-Implantation nach PVT sind bisher Einzelfallentscheidungen und entsprechend interdisziplinär abzustimmen (61).

Abseits des Transplantationsumfeldes oder Notfalls ist bei starker persistierender prothrombotischer Diathese eine Antikoagulation zu erwägen. Der Nutzen einer spezifischen Therapie ist bisher nicht sicher nachgewiesen (4).

1.3 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose als Endstrecke einer chronischen Leberschädigung ist weltweit von Bedeutung und birgt zahlreiche Komplikationen. Jährlich sind zirka eine Millionen Todesfälle weltweit Zirrhose-assoziiert. Zusammen mit dem Hepatozellulärem Karzinom sind die Auswirkungen des zirrhotischen Umbaus der Leber damit für 3,5% aller globalen Todesfälle verantwortlich (70). HCC und Zirrhose führen zudem weltweit für die krankheitsbedingte Reduktion von 814 Jahren pro 100.000 Lebensjahren (disability-adjusted life years, DALY), was mit 2,03% der DALY in etwa dem Stellenwert von HIV/AIDS entspricht (2,18% der DALY) (71). In einer Metaanalyse von 2006 wurde die durchschnittliche Lebenserwartung eines Patienten mit kompensierter Zirrhose auf 12 Jahre und die eines Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose auf 2 Jahre beziffert (72).

1.3.1 Pathogenese

Zentraler Pathomechanismus der Leberzirrhose ist die portale Hypertension. Diese wird durch eine fortschreitende Fibrose und Parenchymstrukturierung im Sinne einer Leberzirrhose ausgelöst. Treibende Faktoren sind dabei ein Zusammenspiel aus Stimulation von Fibrogenese und gleichzeitiger Degradation des Extrazellularraumes. Dieser Vorgang wird nach Hepatozyten- oder Gallengangsuntergang durch Zytokinstimulation der hepatischen Ito-Zellen initiiert (73). Entsprechend des jeweils auslösenden, hepatotoxischen Stimulus wirken weitere Effekte auf Hepatozyten und Fibrogenese. Metalloproteasen sind das Proteinsubstrat des Parenchyumbaus hin zu einer regressiven Fibrose (74). In diesen Prozess integriert wird die Aktivie-

rung der Gerinnungskaskade als Promotor einer zusätzlichen intrahepatischen Parenchymauslöschung mit Mikrothrombenbildung postuliert (52). Überschreitet dieser fibrotische Umbau ein kritisches Ausmaß, wird das Vollbild einer Zirrhose definiert. Unter Würdigung der neuesten antiviralen Erfolge in der Hepatitis C und B - Therapie kann der ursprünglich als irreversibel geltende Charakter in Frage gestellt werden (74).

Häufigste Genese einer Leberzirrhose in der westlichen Welt	Seltene Ursachen
Alkoholische Lebererkrankung Chronische Virushepatitis C und B Nichtalkoholische Fettlebererkrankung	Hämochromatose Autoimmunhepatitis Primäre und sekundäre biliäre Cholangitis Primär-sklerosierende Cholangitis Medikamente, Toxine IgG4-Cholangiopathie Morbus Wilson Alpha-1 Antitrypsin-Mangel Zöliakie Idiopathische Duktopenie des Erwachsenen Sarkoidose, granulomatöse Entzündungen Porphyrurie Idiopathische Fibrose Polyzystische Lebererkrankung Echinokokkosen, Brucellose, Bilharziose, weitere seltene Erkrankungen Rechtsherzbelastung, Cirrhose Cardiaque Budd-Chiari-Syndrom Morbus Osler

	Sinosoidales-Obstruktions-Syndrom (SOS)
--	--

Tabelle 4 Ätiologie einer Leberzirrhose nach (75).

1.3.2 Portale Hypertension

Die portale Hypertension ist Motor mehrerer pathophysiologischer Vorgänge, die nicht nur auf die durch eine Leberzirrhose verursachte portale Hypertension limitiert sind. Sie treibt eine Vasodilatation und ein venöses Blutpooling im Splanchnikusgebiet mit Kollateralenbildung und Varizenentstehung an. Resultierend ist eine peripher-arterielle Vasodilatation und sekundäre Hypovolämie sowie die Aktivierung der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse mit komplexer Störung der Natriumhomöostase. Barrierschäden und Hypervolämie des Intestinaltraktes bedingen eine bakterielle Translokation aus dem Darmlumen. Auch nach Abtötung der Bakterien verbleiben proinflammatorische oder immunregulative Bestandteile im Kreislaufsystem (Pathogen-assoziierte molekulare Muster, PAMM, z.B. Lipopolysaccharid), die selbst oder deren inflammatorische Effekte eine weitere Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und eine Abnahme des Herz-Zeit-Volumens bewirken. Dieser Stickoxid- und Radikale-medierte Prozess führt zu einer Minderperfusion von Nieren und Hirn und der Entstehung von Aszites. Durch die chronische Aktivierung des Immunsystems wird die Homöostase aus pro- und antiinflammatorischen Effekten mit der Folge einer beeinträchtigten Immunantwort und Infektabwehr gestört. Ein verändertes Mikrobiom befeuert durch das veränderte lokale Milieu den Translokations- und Entzündungsprozess. Zusätzlich haben PAMM selbst und die Immunreaktion organ-schädigende Effekte und tragen zu Enzephalopathie, renaler Dysfunktion und pulmonaler Affektion bei. Im Rahmen einer Dekompensation wird dieses bereits alterierte immunmodulatorische Geflecht durch externe (z.B. floride bakterielle Infekte) oder interne Stimuli (immunogene Phänomene) weiter verstärkt und löst eine komplexe Kaskade bis zum immunogenen Zytokinsturm aus, der bis zum Organversagen führen kann (76). Dekompensationsereignisse sind damit das Substrat der Konversion von lokaler, steriler Inflammation in systemische Prozesse.

1.3.2 Diagnostik, Klinik und Therapie

Die Diagnosestellung einer Leberzirrhose ist ein Zusammenspiel aus Klinik, Laborchemie und apparativer Diagnostik. Im Laufe der Erkrankung treten verschiedene klinisch fassbare Stigmata einer Leberzirrhose auf, die hinweisend für eine Zirrhose sein können (Weißnägel, Caput medusae, Spider naevi, Lackzunge und -lippen, Ikterus, Bauchglatze, Palmar- und Plantarerythem, klinisch fassbarer Aszites, Dupuytrensche Kontrakturen). Verschiedene Score-Systeme wurden etabliert, die indirekt oder direkt aus laborchemischen Parametern das Ausmaß

von Fibrose bzw. eine Zirrhose abschätzen sollen (73, 77). Die Sonographie nimmt einen wesentlichen Stellenwert in der Darstellung der Leber und Nachweis von Zirrhose-typischen Stigmata ein. MRT und CT können ebenfalls Hinweise für eine zirrhotische Parenchymtransformation liefern. Die Implementation von ultraschallgestützter, transientser Elastographie (Fibroscan©) und Scherwellenelastographie in den klinischen Alltag konnte erstmalig belastbare, nicht-invasive Diagnostik hinsichtlich der Fibroseabschätzung liefern. Elastographiemessungen von Milz und Leber durch Magnetresonanzverfahren sind neue Verfahren mit möglichem Zusatznutzen bezüglich der Beurteilung von Fibroseprogression, portaler Hypertension und Varizen (78). Goldstandard zur Diagnosesicherung in unklaren Fällen ist weiterhin die Gewinnung einer Leberprobe zur histologischen Aufarbeitung. Die Diagnosestellung kann bei passender Konstellation aus Klinik, Bildgebung und Laborchemie jedoch auch ohne Gewebesicherung erfolgen. Zum sicheren Nachweis und Abschätzen der portalen Hypertension kann in ausgewählten Zentren über interventionelle Lebervenen-Wedgedruckmessung der Lebervenen-druckgradient (engl. „hepatic venous pressure gradient“, HVPG) bestimmt werden, der gut mit den Druckverhältnissen im Portalvenenstromgebiet korreliert. Dies gilt nicht für Patienten mit Pfortaderthrombose (13).

Klinik und Verlauf einer Leberzirrhose werden wesentlich durch die Folgen der zunehmenden portalen Hypertension bestimmt. In frühen Stadien ist eine Leberzirrhose daher oligosymptomatisch bzw. asymptomatisch. Unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Substanzverlust prägen die frühen Phasen einer kompensierten Zirrhose und die der Zirrhoseentstehung. Ab einem Lebervenen-Druckgradienten von 10 mmHg (Normalwert 1-5 mmHg) spricht man von klinisch signifikanter portaler Hypertension. Das Auftreten von Varizen- und portal-hypertensiven Blutungsereignissen, Aszites, hepatischer Enzephalopathie, hepatorenalem und hepatopulmonalem Syndrom und generalisierter Ikterus sind das klinische Korrelat einer Dekompensation der Leberzirrhose, die in ein Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) münden können. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung treten zudem die zunehmenden Dysfunktionen von Synthese (u.a. Koagulopathie, unspez. Immunabwehr) und metabolischen Funktionen (Entgiftung, Glukosehomöostase) in Erscheinung. Die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms droht als Langzeitfolge in 2-8% aller Patienten pro Jahr (79).

Der Grundpfeiler der Therapie besteht in der Ausschaltung oder Behandlung der hepatotoxischen Stimuli zur Verhinderung von Fibroseprogression und Komplikationen. Analog der portalen Hypertension bei PVT werden Betablocker und Endoskopie zur Varizenkontrolle angewendet. Im Blutungsfall kann das ADH-Analagon Terlipressin durch Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet über V2-Rezeptoren eine Blutungskontrolle erwirken. Terlipressin kann

auch beim hepatorenenalen Syndrom Typ I zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führen. Diuretika, Aldosteron-Antagonisten und intermittierende oder dauerhafte Parazentese dienen der Therapie von Aszites. Das Laxans Lactulose und eine selektive Darmdekontamination werden zur Prophylaxe oder Rezidivprophylaxe einer hepatischen Enzephalopathie verwendet. Eine TIPSS-Implantation kann bei therapierefraktärer Blutung, therapierefraktärem Aszites und häufigen hydropen Dekompensationen sowie in bestimmten Fällen bei HRS erwogen werden. Alle 6 Monate wird vornehmlich durch Ultraschalluntersuchungen eine HCC-Surveillance durchgeführt. Geeignete Patienten werden hinsichtlich einer Lebertransplantation evaluiert und gelistet. Die komplexe Therapie der Komplikationen umfasst noch viele weitere Optionen, wie die Gabe von prophylaktischen Antiinfektiva, der Therapie eines HCCs oder auch das Management nach einer Pfortaderthrombose (75).

Prognostisch ist ein stabiler Verlauf nach Ausschalten des hepatotoxischen Stimulus bei kompensierter Zirrhose über Jahre möglich. Eine Dekompensation aus dem kompensierten Stadium tritt zu 5% im Jahr auf. Die Mortalität nach Varizenblutung konnte durch medizinische Errungenschaften (Endoskopie, TIPSS, medikamentöse Begleittherapie) von 50% auf 10-20% gesenkt werden. Nach Auftreten von Aszites beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 50%, nach overter hepatischer Enzephalopathie 20%. Komplikationen wie therapierefraktärer Aszites, Infektionen, persistierende Enzephalopathie, Blutungen und Nierenversagen zeigen eine hohe 1-Jahres-Mortalität von 60-80% an. Die durchschnittliche Überlebensdauer nach Diagnosestellung eines hepatozellulären Karzinoms hängt vom Stadium ab und beträgt ohne Therapie 9 Monate. Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF, engl. „acute-on-chronic-liver failure“) verläuft bei multiplen Organdysfunktionen innerhalb von 28 Tagen tödlich und tritt auch ohne Historie von Dekompensationsereignissen auf. Entsprechend sind die häufigsten Todesursachen im Kontext einer Leberzirrhose Infektionen, HRS, HCC, ACLF und Blutungen (79).

Zur Prognoseabschätzung haben sich zwei Bewertungssysteme, der Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP) und der objektive MELD-Score (engl. „Model for end-stage Liver Disease“), etabliert (siehe Tabelle 5). Die Dringlichkeitsbewertung und damit die Wartelistenplatzierung zur Lebertransplantation wird abseits des akuten Leberversagens durch den MELD-Score ausgedrückt (80–82).

Model for end-stage Liver Disease (MELD)	Child-Turcotte-Score, modifiziert nach Pugh			
MELD = $10 \times (0,957 \times \text{Log}_e(\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \text{Log}_e(\text{Gesamtbilirubin}) + 1,120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0,643)$		1	2	3
	Bilirubin [mg/dl]	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0

	Albumin [g/dl]	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Maximales Kreatinin 4mg/dl Falls in der letzten Woche eine Hämodialyse durchgeführt wurde, wird Kreatinin = 4mg / dl gesetzt. Auf Ganzzahlen gerundet. Die Punktzahl kann Werte zwischen 6 und 40 annehmen.	Aszites	Kein	Wenig / Therapierbar	Therapie- refraktär
	Enzephalopathie [WestHaven]	Keine	I ° - II °	> II°
	Quick	> 70 %	40 % – 70 %	< 40 %
	Child-Pugh-Klassifikation A 5-6 Punkte, B 7-9 Punkte, C 10-15 Punkte			
Nach (82, 83)	Nach (84, 85)			

Tabelle 5 Wichtige prädiktive Score-Systeme und deren Berechnung bei Leberzirrhose.

Klinische Parameter wie konstitutioneller oder physischer Status oder weitere Komorbiditäten werden durch das MELD-System nicht berücksichtigt. Insbesondere im niedrigen MELD-Punkte-Bereich kann keine ausreichende Risikostratifizierung erreicht werden. Zur Erhöhung der prädiktiven Schärfe wurden daher verschiedene Modifikationen des MELD-Systems mit erweiterten oder modifizierten Parametern wie Natrium oder auch Sarkopenie publiziert (86).

1.4 Gebrechlichkeit und Sarkopenie

Gebrechlichkeit (engl. „frailty“) ist ein komplexes Phänomen und wurde 2001 zuerst objektivierbar durch *Fried et al.* als klinischer Phänotyp des älteren Patienten beschrieben und definiert (87). *Frailty* wird durch verminderte Aktivität- und Aktivierbarkeit bei einem hohen Maß von Erschöpfung mit Gewichts- und Muskelverlust beschrieben. Langsamer Gang und Abnahme der Haltekraft sind funktionelle Kennelemente (88). Sie ist die Endstrecke von Anhäufungen krankheits- oder altersbedingter somatischer Dysfunktionen mit Verlust des Organismus zum Aufrechterhalten der Homöostase (89). Die Folge ist eine gesteigerte Anfälligkeit gegenüber negativen Stimuli durch mangelnde Reserven und Anpassungsfähigkeit. Dies bedingt häufige Hospitalisierungen, erhöhte Raten an Stürzen, Morbidität und Mortalität bei eingeschränkter Lebensqualität und Verlust der Eigenständigkeit (87). Ein zentrales Schlüsselement ist sowohl ursächlicher als auch entstehender Muskelschwund (Sarkopenie, Neologismus aus dem Griechischen). Die europäische Arbeitsgruppe für Sarkopenie des älteren Menschen („European Working Group on Sarcopenia in Older People“, EWGSOP) definiert Sarkopenie als geringe Muskelkraft, die durch geringe Muskelmasse oder -qualität bedingt ist (90). Sie

stellt sowohl Ausgangspunkt als auch Folge von negativen Stimuli dar und kann über mehrere Assessment-Tests evaluiert werden (Abbildung 4). Nervenverlust und Hormondysbalance sorgen für ein Schwinden des Skelettmuskels bei gleichzeitig bestehender Proteinbiosyntheschwäche und Verlust der Fähigkeit zur Nährstoffaufarbeitung (91). Fehlende Regenerationsfähigkeit, oxidativer Stress mit chronischer Inflammation und mitochondriale Dysfunktion sind weitere Schlüsselemente von Sarkopenie, welche eine Übersterblichkeit bedingen (92). Die Definition von Sarkopenie ist komplex und befindet sich im kontinuierlichen Wandel.

Daneben sind chronische Erkrankungen nicht nur integraler Bestandteil dieses Symptomkomplexes, sondern fördern auch das Auftreten von Gebrechlichkeit in früheren Jahren (93). Die Rolle von Sarkopenie als Marker für Mortalität und Morbidität wurde in mehreren Krankheitsbildern wie Malignomleiden, chronischen Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz und chronischen Infektionen bestätigt (91, 94–97).

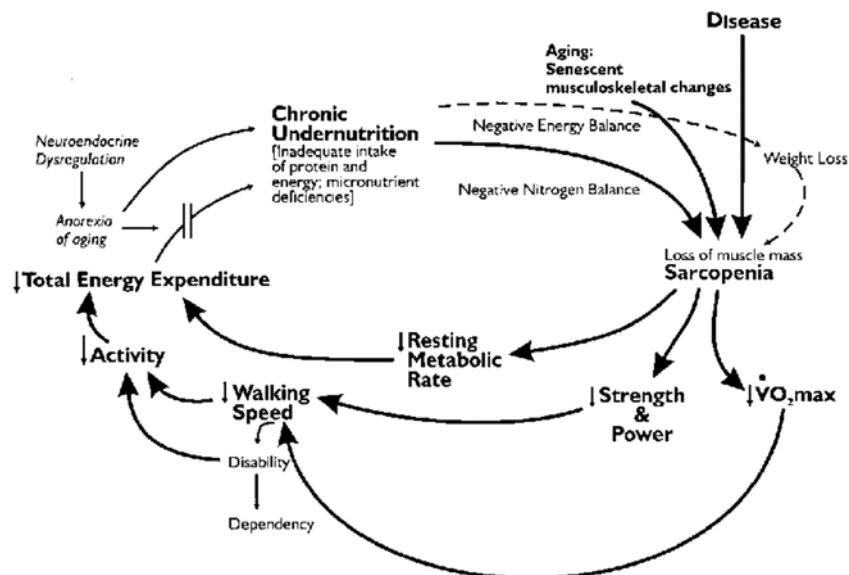


Abbildung 4 Komponenten von Frailty nach Fried et al. (87).

Gebrechlichkeit und Sarkopenie sind ebenfalls Phänomene bei fortgeschrittener Leberzirrhose. Muskelschwund, Funktionsverlust und Mangelernährung sind Teil des pathognomischen Verlaufs von Lebererkrankungen. Minderbewegung aggraviert portale Hypertension (98). Neben den bereits erwähnten Pathomechanismen der Sarkopenie existieren weitere, spezifische Insuffizienzen beim Leberkranken. So resultiert durch den Ausfall der Leber als Organ der Glukosehomöostase eine ausgeprägte Sensibilität für katabole Zustände, die auch bei gut ernährten Patienten über Nacht auftreten. Die portale Hypertension und hypertensive Biliopathie führt zu einer Malabsorption von Makronährstoffen und Symptomen wie Übelkeit und Völlegefühl (99). Diese weiteren pathophysiologischen Mechanismen der Sarkopenie des chronisch Leberkranken resultieren in Unterschieden hinsichtlich der Messwertgrenzen für Sarkopenie. Aus

diesem Grund sind die von der EWGSOP publizierten Messparameter des alternden Menschen nicht ohne Weiteres übertragbar (99).

Neben Morbidität und Mortalität konnten Assoziationen von Sarkopenie zu hepatischer Dekompensation, Entlistung von der Transplantationsliste und postoperativen Komplikationen nach Lebertransplantation gezeigt werden (100, 101). Mit dem „Liver frailty index“ haben *Lei et al.* 2017 einen angepassten klinischen Test etabliert, der versucht, Gebrechlichkeit objektivierbar zu machen. Durch die Kombination von drei physischen und koordinativen Tests (Griffstärke, Stuhlsteigen, Balancieren) gelang eine MELD-Na unabhängige Risikostratifizierung für Mortalität und Morbidität (102). *Monzano-Loza et al.* haben monozentrisch retrospektiv Patienten hinsichtlich der Muskelmasse untersucht und den MELD-Score anschließend um Sarkopenie erweitert. MELD-Sarkopenie korrelierte besser mit der Wartelisten-Mortalität als der MELD-Score alleine (103). Diese Ergebnisse konnten 2018 prospektiv bestätigt werden. Als Prädiktiv hat sich Frailty bzw. Sarkopenie insbesondere bei Patienten mit niedrigem MELD- oder Child-Pugh-Punktwert erwiesen (101, 104, 105).

1.4.1 Messung von Sarkopenie

Die Diagnostik von Sarkopenie ist noch Gegenstand der aktuellen Forschung. Bisher existiert kein einheitlicher Standard. Zudem sind auch krankheitsabhängig abweichende Pathomechanismen zur Bestimmung von Sarkopenie, insbesondere für Lebererkrankungen, zu unterscheiden (99). Anthropometrische Maße wie Gewicht, Größe oder BMI (Body-Mass-Index) sind keine guten Surrogat-Parameter für Sarkopenie, vor allem bei Hydropie (99, 106, 107). Grundsätzlich kann die Bestimmung von Sarkopenie durch Messung von der Arbeits- oder Haltekraft einzelner Muskeln oder Muskelgruppen erfolgen. Hier ist beispielsweise die Messung der Griffstärke über ein Dynamometer zu erwähnen. Nachteile dieser Untersuchungsmethoden sind die fehlende Integration in den klinischen Arbeitsalltag und interindividuelle sowie ethnische Schwankungen mit nicht klar definierten Grenzwerten und Notwendigkeit der Patienten-Compliance. Auch werden keine Aussagen zur Muskelqualität bzw. -masse gegeben. Neben der klinischen Prüfung der Kraft lassen sich zudem direkt Muskeldicken bzw. -querschnitte und deren Kompositionen ermitteln sowie elektrophysiologische Untersuchungen anstellen (Tabelle 7). Etabliert haben sich die Flächenbestimmungen von Muskelgruppen auf bestimmten Höhen von Wirbelkörpern bei Schnittbilddiagnostiken, die im Rahmen der Regelversorgung notwendig werden (90). Die Messung einzelner oder aller quergestreifter Muskeln auf Höhe des dritten Lumbalwirbels wird meist standardmäßig gewählt und korreliert gut mit der Gesamtmuskelmasse des Körpers (90). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die am häufigsten bestimmten Muskelgruppen und daraus abgeleiteten Indizes. Der revidierte EWGSOP-Konsensus

von 2019 erachtet diese, bisher nur in der Forschung etablierte Methode, als guten und möglicherweise zukünftigen Goldstandard zur Definition von Sarkopenie, obwohl keine Aussage zur Kraft getroffen werden kann (90). Dass die so bestimmte Sarkopenie auch funktionell erniedrigte Kraft bedeutet, konnte zumindest für das männliche Geschlecht gezeigt werden (108). Problematisch sind Abweichungen der einzelnen Messungen und Messmethoden, da standardisierte CT-Protokolle bisher nicht existieren. Selbst für den ausführlich in der gesunden Allgemeinbevölkerung evaluierten Skelettmuskelindex (SMI) variieren die von einzelnen Arbeitsgruppen bestimmten Messpunkte, sodass neben dem Bereich des Intervertebralraums von L3 und L4 auch auf Höhe des Wirbelkörpers von L3 und L4 gemessen wurde (99, 109–111). Kontrastmittelexposition verändert Messareale und bekannte Cut-off-Werte von Gewebe. Die portalvenöse Phase wurde als robusteste Sequenz zur Muskelflächenbestimmung vorgeschlagen (112). Zudem haben neben dem Geschlecht, die Ethnie und auch die Grunderkrankung selbst Einfluss auf die Grenzwerte für Sarkopenie. So kann der SMI durch Muskeldistension im Rahmen von Aszites und intestinalem Ödem verfälscht sein, auch wenn die Messung als allgemein robust gegenüber diesen Faktoren angesehen wird (106). Neben der komplexen und zeitintensiven Messung ist der SMI für Patienten mit Pfortaderthrombose zur Sarkopeniebestimmung daher unter Umständen kein adäquates Werkzeug. Es ist Gegenstand intensiver Forschung, für dieses Kollektiv die bestmöglichen Bestimmungsmethoden und Grenzwerte zu definieren (111).

Messmethode	Bestimmung und Anmerkungen
Skelettmuskelfläche, SMA (engl. „spinal muscle area“) Skelettmuskelindex, SMI L3SMI	Muskelfläche der gesamten Skelettmuskeln auf Höhe L3, meist Intervertebralraum [cm ²] $SMA / (\text{Körpergröße})^2$ entspricht SMI [cm ² /m ²] SMI auf Höhe L3
M. erector spinae Muskelfläche, ESA (engl. „erector spinae area“) Erector Spinae Muskelindex, ESI	Muskelfläche des medialen und lateralen Traktes des M. erector spinae [cm ²] $ESA / (\text{Körpergröße})^2$ entspricht ESI [cm ² /m ²]

Paraspinale Skelettmuskelfläche, PSMA (engl. „paraspinal muscle area“)	Muskelfläche der Mm. psoas und autochtonen Rückenmuskeln beidseits [cm ²], entsprechend PMA + ESA
Paraspinaler Skelettmuskelindex, PSMI	PSMA/Körpergröße entspricht PSMI [cm ² /m ²]
Psoas Muskelfläche, PMA (engl. „psoas muscle area“)	Muskelfläche des M. psoas beidseits [cm ²]
Psoas Muskelindex, PMI	PSA/(Körpergröße) ² entspricht PSI [cm ² /m ²]
Axiale Psoas Muskeldicke, APMT (engl. „axial psoas muscle thickness“)	Axiale Psoas-Muskeldicke, größter Durchmesser des rechten <i>M. psoas</i> in axialer Ausrichtung durch Patientengröße [mm]. Messung auf Höhe L3 bzw. ursprünglich Umbilikalpol
APMT/Körpergröße = APMTH	
Transversale Psoas Muskeldicke, TPMT (engl. „transversal psoas muscle thickness“)	Messung des transversalen Muskeldurchmessers des rechten Psoasmuskels durch Patientengröße, senkrecht zur APMT [mm]. Messung auf Höhe L3 bzw. ursprünglich Umbilikalpol
TPMT/Körpergröße = TPMTH	

Tabelle 6 Die gängigsten Messmethoden zur Erhebung von Sarkopenie aus radiologischer CT-Schnittbildgebung. Nach (90, 106, 110, 113).

Durand et al. haben hierzu 2014 eine stark vereinfachte Messung aus der transversalen Dicke (TPMT) des rechten M. psoas auf Bauchnabelhöhe durch die Probandengröße publiziert, die 2018 von *Gu et al.* noch weiter ausgearbeitet werden konnte (114, 115). Daneben wurden Muskelflächen im Aszites-fernen dorsalen bzw. retroperitonealen Areal wie der totalen Psoas-Muskelquerschnittsfläche (PMA) bzw. dem -index (PMI) und paraspinale Muskelareale (PSMA und PSMI) als prognostische Parameter untersucht. Die totale Psoas-Muskelfläche korrelierte in der vergleichenden Untersuchung von SMI, PSMA, PSMI und TPMTH am besten mit der 1-Jahres Mortalität nach Lebertransplantation und Mortalität auf der Warteliste (106). Ausstehend ist die Validierung der von *Golse et al.* berichteten Grenzwerte (108). Zudem werden diese teils kontrovers diskutiert (116, 117). Die Durchführung von CT-Schnittbildgebungen nur zur Sarkopeniebestimmung ist aufgrund der Strahlenbelastung unverhältnismäßig. Im Rahmen der Diagnosestellung oder -sicherung einer PVT beziehungsweise Leberzirrhose-Vorsorge ist sie

jedoch häufig in den klinischen Ablauf integriert und eignet sich damit für retrospektive Datenanalysen. Die Bestimmung der Muskelmasse über Schnittbildgebung wird als nur gering untersucherabhängig angesehen. Wie zeitliche versetzte Messungen am besten zu erheben und wie die Unterschiede zu werten sind, ist bisher nicht ausreichend geklärt (99). MRT-Untersuchungen können ebenfalls herangezogen werden und sind intermodal wahrscheinlich vergleichbar (111).

Testkategorien	Beispiele
Fragebögen	Subjektive Global Assessment (SGA) SARC-F
Kraftmessung einzelne Muskelgruppen	Handgriffstärke
Kraftmessung mehrere Muskelgruppen bzw. Tests	Short physical performance battery (SPPB) 6-Minuten-Gehtest Gehgeschwindigkeit Liver Frailty Index
Elektrophysiologische Untersuchungen	Bioelektrische Impedanz
Apparative, direkte Messung von Muskelvolumen	Sonographische Messung von Quadrizepsdurchmesser, Psoas-Index CT-Schnittbildgebung mit Messung von Muskelgruppen MR-Schnittbildgebung mit Messung von Muskelgruppen

Indirekte Messung von Muskelmasse Anthropometrie	Doppelröntgenabsorptiometrie Umfangbestimmungen (z.B. Umfang Mittelarm) Trizeps Hautfaltenstärke Abschwächung der Röntgenstrahlung an spezifischen Muskeln Intramuskuläre Fettbestimmung
Laborchemie	Kreatinin-Dilutionstests

Tabelle 7 Testverfahren und Beispiele zur möglichen Bestimmung von Sarkopenie (90, 99).

1.5 Sarkopenie und Pfortaderthrombose

Die genaue Beziehung zwischen Sarkopenie und einer Pfortaderthrombose ist bisher nicht bekannt. *Lattanzi et al.* haben 2019 Sarkopenie nach L3SMI bei Patienten mit nicht-zirrhotoscher portaler Hypertension und bei Zirrhosepatienten als Kontrollgruppe untersucht. In der Gruppe der Patienten mit portaler Hypertension ohne Zirrhose lag zum Großteil eine chronische Pfortaderthrombose vor (51 von 67). Eine Assoziation zu Mortalität, Varizenblutungen oder Auftreten von Aszites konnte nicht gezeigt werden. Die Inzidenz in beiden Gruppen war ähnlich. Problematisch ist der gewählte Grenzwert für Sarkopenie, da für beide Gruppen bekannte Cutoff-Werte für Leberzirrhose-Patienten gewählt wurden. Für Patienten ohne Zirrhose sind diese nicht evaluiert. Außerdem wurde Malignität nicht explizit ausgeschlossen. Malignität hat, wie in 1.4 beschrieben, nicht nur einen eklatanten Einfluss auf Sarkopenie, sondern die mit Sarkopenie assoziierten Erkrankungen selbst auch eigene Pathomechanismen, sodass die Vergleichbarkeit nicht sicher gegeben ist. Hinsichtlich zeitlich versetzter, serieller Messungen von Sarkopenie nach Pfortaderthrombose gibt es bisher keine Untersuchungen.

In dieser Promotionsarbeit soll die Bedeutung der Sarkopenie bei Patienten mit nicht-tumoröser Pfortaderthrombose untersucht werden. Für diese Untersuchung wurde monozentrisch und retrospektiv ein Patientenkollektiv mit nicht-tumoröser Pfortaderthrombose exploriert. Im ersten Schritt wurden Grenzwerte für Sarkopenie über Muskelflächen in Schnittbildgebungen für Sarkopenie mit L3A/L3I, ESA/ESI, PSMA/PSMI, PSA/PSI, TPMT/H und APMT/H analog zu der Arbeit aus 2017 von *Golse et al.* definiert (106). Anschließend wurde das Vorkommen und der

Verlauf von Sarkopenie bei Patienten mit nicht-maligner, nicht-zirrhosischer Pfortaderthrombose (NCPVT) und Zirrhose-bedingter (nicht maligner) Pfortaderthrombose (LCPVT) bestimmt. Zuletzt wurde der Einfluss von Sarkopenie auf die Mortalität untersucht.

2 Literaturdiskussion

Gebrechlichkeit und Sarkopenie sind komplexe Phänomene des alten Menschen und chronischer Erkrankungen (89, 90). Zur Bestimmung von Sarkopenie wurden mehrere Methoden etabliert, die bei Patienten mit Lebererkrankungen nicht ohne Einschränkungen verwendet werden können (99, 107). Mehrere auf Schnittbildgebung (CT, MRT) basierende Methoden wie PMA, L3SMI, TPMTH und PSMI wurden zur Messung von Sarkopenie vorgeschlagen, ohne dass sich bei Leberkranken ein allgemein akzeptierter Standard durchgesetzt hat (106, 109, 114). Das Auftreten einer nicht-malignen Pfortaderthrombose führt beim Lebergesunden zu einer portalen Hypertension, sodass der wesentliche Pathomechanismus einer Leberzirrhose auch ohne chronischen Leberschaden entsteht. Entsprechend sind bei Persistenz der Pfortaderthrombose Klinik und Folgeerkrankungen Resultat der portalen Hypertension mit frühem Auftreten von Ösophagusvarizen und Blutungsereignissen bis hin zu den Spätfolgen wie hepatischer Enzephalopathie nach Jahrzehnten (4, 21). Eine Assoziation dieses Prozesses mit Sarkopenie und individuellen Grenzwerten für Sarkopenie analog einer Leberzirrhose kann vermutet werden und wurde in einer ersten Untersuchung 2019 von *Lattanzi et al.* aufgearbeitet (118).

Für Patienten mit Leberzirrhose sind die Folgen einer Pfortaderthrombose nicht abschließend gesichert (5, 48, 50, 57). Der Einfluss von Sarkopenie und Leberzirrhose mit Assoziation von Mortalität, Hospitalisierung, krankheitsbedingter Entlistung von der Lebertransplantationswarteliste und Infektionen wurde hingegen untersucht (101, 103, 104, 111, 119). Daten zur dedizierten Untersuchung von Sarkopenie im Kontext von nicht-tumoröser Pfortaderthrombose bei Lebergesunden und Zirrhose-Patienten gibt es bis auf die Untersuchung von *Lattanzi et al.* bisher nicht. Die Arbeitsgruppe von *Lattanzi* konnte beim Lebergesunden keine Assoziation zu Mortalität feststellen. Bei möglichen methodischen Einschränkungen sollten jedoch weitere Untersuchungen angestellt werden, um diese Ergebnisse zu evaluieren.

3 Material und Methoden

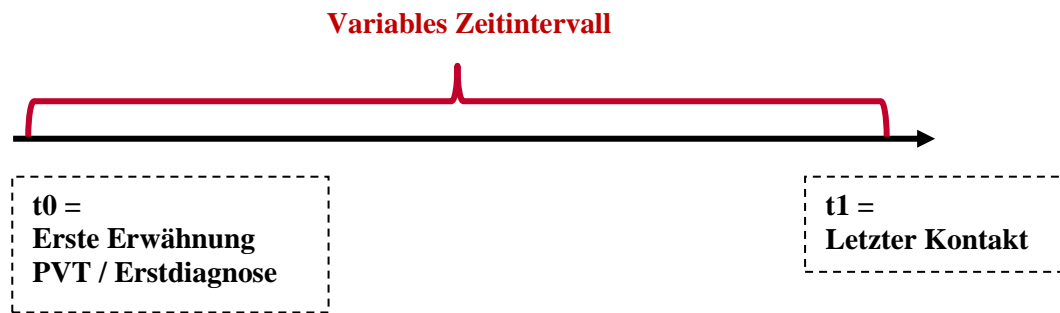
3.1 Erfassung Pfortaderthrombose und Untersuchungsintervall

Befunde, Patienten-ID und Untersuchungsdaten von MRT- und CT-Untersuchungen an der Universitätsmedizin Mainz wurden aus dem Radiologie-Informationssystem durch die IT-Radiologie in Excel-Datensätze (Microsoft® Excel, Microsoft Cooperation, Redmond, U.S.A.) extrahiert. Abgebildet wurden alle Untersuchungen vom 01.01.2006 bis 24.11.2016. Insgesamt wurden 27.747 CT- und 3.215 MRT-Untersuchungen erfasst. Im Anschluss wurden die Untersuchungsbefunde nach den Termini „Pfortaderthrombose“ und „Portalvenenthrombose“ durchsucht und semiautomatisch selektioniert.

Die identifizierten Fälle wurden im Anschluss in das kliniksinterne, SQL-basierte Datenbanktool Register übertragen (Register, Klinische Datenbank, Weinmann Software). Hier erfolgten eine Positiv-Selektion und die weitere Datenauswertung. Anhand der Patienten-IDs wurden alle im System hinterlegten klinischen Daten in Register abgerufen, anonymisiert und gespeichert. Mithilfe von Aktenrecherche und digitaler Patientenakte in SAP NetWeaver (Release 750 Final Release, SAP SE®, Walldorf, Deutschland) wurden Patienten anhand ihrer Diagnosen und hinterlegten Dokumente in die Gruppen LCPVT und NCPVT eingeordnet und in Register eingepflegt. Patienten mit soliden Malignomen zu jeglichem Zeitpunkt wurden ausgeschlossen. Auch Patienten mit Überschneidungen (zum Beispiel dokumentierte Zirrhose-Diagnose nach stattgehabter Pfortaderthrombose) wurden ausgeschlossen, ebenso Fälle ohne ausreichende Daten zur Zuordnung oder Auswertung.

3.2 Festlegen erste und letzte Untersuchung

In Rechercharbeit (Papierakte und digitale Akte) wurde der Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. die erstmalige Erscheinung einer PVT rekonstruiert. Alle den Patienten zugeordnete Schnittbild-Voraufnahmen wurden mittels der radiologischen Bildpräsentationssoftware Sectra Workstation IDS7 (Version 20.2, Sectra AB, Linköping, Schweden) analysiert und mithilfe eines erfahrenen radiologischen Facharztes auf eine schon bestehende Pfortaderthrombose hin untersucht, um die Erstdiagnose zu sichern und die entsprechende erste CT/MRT-Untersuchung festzulegen. Die Aktualisierung des Erstdiagnosedatums (t_0) erfolgte anhand der erarbeiteten Daten. Als letzter Beobachtungszeitpunkt wurden bei LCPVT-Patienten bis zum 31.12.2018 und



Figur 1 Festlegen der Untersuchungszeitpunkte und Untersuchungsablauf.

bei den NCPVT-Patienten bis zum 12.12.2019 der letzte klinische Kontakt erhoben (t1). Die jüngste Verlaufsbildgebung bis zu diesem Zeitpunkt wurde als letzte CT/MRT-Untersuchung zugeordnet (Figur 1).

3.3 Erhebung klinische Daten

Über Aktenrecherche wurden klinische Daten zu den identifizierten Zeitpunkten erarbeitet (Tabelle 8). Die Mortalität wurde ebenfalls nach Aktenlage bestimmt. Sofern hierzu keine validen oder regelmäßige Verlaufsvorstellungen vorlagen, wurde Kontakt mit den behandelnden Hausärzten, den Patienten oder Hinterbliebenen aufgenommen. Die Zusammenführung der erhobenen Parameter erfolgte in Register.

Aus Akten und Recherche erhobene Parameter

Größe

Gewicht

Sterbedatum

Chronische Lebererkrankung und deren Ätiologie

MELD

Thrombose-assoziierte Vorerkrankungen

Tabelle 8 Erhobene Parameter im Rahmen der Untersuchungen.

3.4 Messung Muskelflächen

Die in 9.2. definierten Schnittbild-Untersuchungen (erste Schnittbildgebung mit Pfortaderthrombose und letzte durchgeführte Schnittbildgebung) wurden in Sectra Workstation ID 7.0 analysiert. Dabei wurden bei CT-Untersuchungen primär die portalvenösen oder, sofern diese nicht verfügbar waren, die venösen Phasen verwendet. Für MRT-Untersuchungen wurde

die kontrastmittelgestützte T2-Wichtung untersucht. Über die sagittale Schnittbildebene oder die rekonstruierte Sagittalebene durch Multiplanare Reformation (MPR) wurde der Lumbalwir-

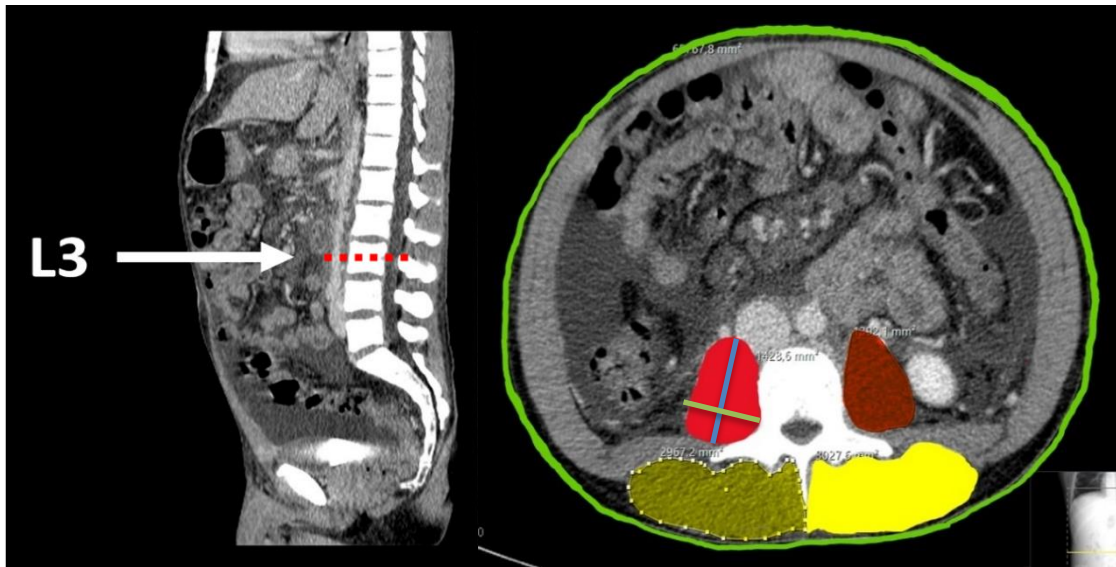


Abbildung 5 Links: Sagittale Schnittführung zur Identifikation von L3, MPR-Rekonstruktion (CT). Sofern keine fusionierten Lumbal- oder Sakralwirbel vorliegen, lässt sich durch Abzählen der Wirbelkörper L3 sicher identifizieren. Die Bestimmung der Muskelflächen erfolgte auf der Hälfte des Wirbelkörpers von L3 (rote Linie). Rechts: Transversalschnitt auf der identifizierten Höhe von L3. Die rot markierten Flächen entsprechen der beiden Flächen der Mm. psoas (PMA), die gelb hinterlegten Flächen denen der Mm. erector spinae (ESA). Die grüne Linie begrenzt die Fläche des gesamten Körperquerschnitts (L3A). Die blaue Linie ist der größte axiale Durchmesser des rechten M. Psoas (APMT), die Orthogonale in Grün mit größter Ausdehnung entspricht dem transversalen Psoas-Durchmesser (TPMT). Die Flächen von ESA und PMA werden unter dem Begriff PSMA zusammengefasst.

belkörper L3 identifiziert (Abbildung 5). MPR ist ein Software-Verfahren, um aus zweidimensionalem Bildmaterial (meist transversal) eine Rekonstruktion anderer Ebenen zu ermöglichen (26).

Auf Höhe L3 wurde in der Mitte des Wirbelkörpers eine transversale Schnittebene gewählt. Mittels des Flächen-Werkzeugs der Sectra Benutzeroberfläche erfolgte die Bestimmung der Muskelflächen beider Mm. psoas (PMA) sowie der dorsalen paravertebralen Muskulatur (entsprechend Mm. erector spinae, ESA). Auch die gesamte Körperquerschnittsfläche wurde so erhoben (L3A). Durch Scrollen und Anpassung der Histogramm-Fensterung konnten Muskeln eindeutig abgegrenzt und Fett aus der Untersuchung ausgeblendet werden. Daneben wurden die Dicke des M. Psoas (axial und transversal, Abbildung 5) und der PSMA bestimmt. APMT und TPMT werden zur Vereinfachung unter dem Terminus „Muskelflächen“ und APMTH und TPMTH unter „Muskelindizes“ subsumiert. Die Werte der Muskelmessungen wurden für ihre jeweiligen Zeitpunkte in einem Microsoft® Excel Dokument mit der zugehörigen zufällig anonymisierten Patienten-ID gespeichert.

3.5 Zusammenführung und Import

Die klinischen Parameter und die Untersuchungsdaten wurden anonymisiert aus Register in eine Excel-Tabelle kopiert und um die korrespondierenden Muskelmesswerte ergänzt. Im Anschluss wurde diese Excel-Tabelle in IBM SPSS Statistics (Version 24, IBM Corporation, Armonk NY, U.S.A.) importiert.

3.6 Exploration, Statistische Auswertung, Diagrammerstellung

Die Datenexploration und Auswertung wurde mit SPSS durchgeführt. Weitere Variablen wurden wie in Tabelle 9 angegeben in SPSS berechnet; die Muskelindizes entsprechend Tabelle 6. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch relevant eingestuft und signifikant benannt. Die verwendeten parametrischen und nicht-parametrischen Tests sind in SPSS integriert und wurden zur Exploration genutzt (u.a. Mann-Whitney-U-Test, Fisher-Yates, Chi-Quadrat). Zur Überprüfung auf Normalverteilung wurde nach Shapiro-Wilk getestet. Anthropometrische Daten wurden getrennt nach Geschlechtern bewertet. Mehrere Parameter und Verfahren wurden zur Festlegung von Grenzwerten für Sarkopenie verwendet: Zum einen wurde anhand des Medians der Muskelmesswerte zur Festlegung von Sarkopenie dichotomisiert, zum anderen durch ROC-Analysen zu Mortalität und anschließende Youden-Index Bestimmung eine Grenzwertbildung vorgenommen. Analog zur Arbeit von *Golse et al.* wurden die Grenzwerte im Fall von Zirrhose und Pfortaderthrombose durch ROC-Analysen für die 1-Jahres-Mortalität erstellt (106). Fallzahlbedingt wurde bei Patienten mit NCPVT die 3-Jahres-Mortalität verwendet. Es wurden jeweils die Muskelwerte des Zeitpunktes t0 untersucht. Nach Einteilung in Sarkopenie und Nicht-Sarkopenie Gruppen wurde die prognostische Wertigkeit für Mortalität geprüft. Dabei wurde der Einfluss auf die Gesamtmortalität exploriert. Überprüft wurde sowohl mit LogRank-Tests als auch durch COX-Regressionsanalysen. Für univariate Cox-Regressionsanalysen wurde das komplette Einschlussverfahren gewählt, bei multivariaten Analysen das vorwärts bedingte Variableneinschlussverfahren.

Da es sich um eine rein explorative Datenanalyse handelt, wurde allgemeingültig ein p-Wert von $p < 0,05$ als statistisch relevant angesehen. In Grafiken und Graphen wurden konventionellen Normen entsprechend über Sternchen (*) eine semiquantitative Darstellung der P-Werte visualisiert ($* \triangleq 0,05 > p > 0,01$; $** \triangleq 0,01 > p > 0,001$; $*** \triangleq 0,001 \geq p$).

<i>Variable</i>	<i>Berechnung</i>
BMI t0	$\frac{\text{Gewicht } t0 \text{ [kg]}}{(\text{Größe [m]})^2}$

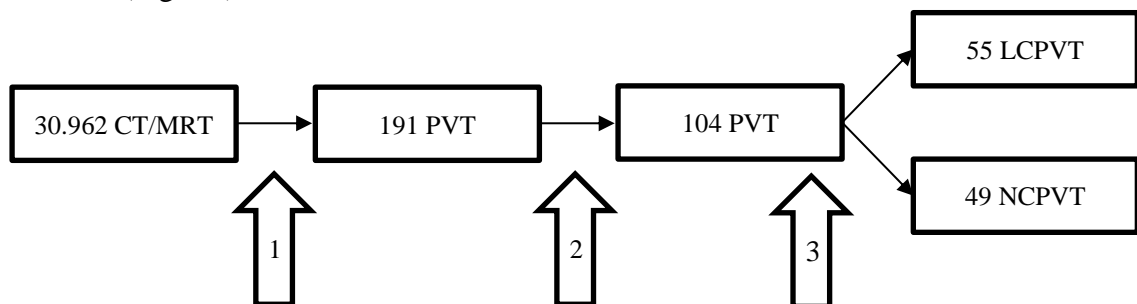
BMI t1	$\frac{\text{Gewicht t1 [kg]}}{(\text{Größe[m]})^2}$
Effektstärke nach Pearson (r)	$r = \left \frac{z}{\sqrt{n}} \right $
	0,1 $\leq r <$ 0,3 schwacher Effekt
	0,3 $\leq r <$ 0,5 schwacher Effekt
	$r >$ 0,5 starker Effekt
Youden-Index (J)	$J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$

Tabelle 9 Berechnung von Variablen.

4 Ergebnisse

4.1 Identifikation und Einschluss

Aus insgesamt 30.962 Schnittbildgebungen konnten im Untersuchungsintervall 191 Patienten mit PVT ohne lebereigenen, malignen Tumor identifiziert werden. Von diesen konnten insgesamt 104 Patienten eingeschlossen werden. 49 wiesen eine Pfortaderthrombose ohne Bezug zu Zirrhose auf (Figur 2).



Figur 2 Selektion nach Arbeitsschritten. (1) Positivselektion Pfortaderthrombose, Ausschluss HCC/CCC. (2) Ausschluss solide Tumoren, Ausschluss ungenügender Datensatz. (3) Zuordnung Gruppe.

4.2 Beschreibung Kollektive

4.2.1 PVT ohne bestehende Zirrhose (NCPVT)

Von den 49 identifizierten Patienten mit Pfortaderthrombose ohne Leberzirrhose (NCPVT) waren 57,1% männlich. Die Beobachtungsdauer lag im Median bei 6,5 Jahren, die maximale Beobachtungszeit 29,5 Jahre. Bei einem eingeschlossenen Fall gab es kein Follow-Up. 41 CT- und sechs MRT-Schnittbildgebungen wurden zum Zeitpunkt t0 untersucht. In fünf Fällen konnte keine geeignete Verlaufsbildgebung identifiziert werden. Als Verlaufsbildgebung wurden 39 CT- und 5 MRT-Untersuchungen zur Sarkopeniemessung herangezogen. In 26 Fällen

(53%) fanden sich keine thrombose-bedingenden Faktoren. Sieben Patienten (14%) hatten mehr als einen Risikofaktor.

Kategorie	Wert	
Geschlecht [n]	28 männlich (57,1%) 21 weiblich (42,9%)	
Alter bei Diagnose Pfortaderthrombose [Jahre]	Median 43,3 (IQA 19,5)	
Follow-Up Zeit [Jahre]	Median 6,5 (IQA 7,87)	
Verstorbene im gesamten Beobachtungsintervall	9 (18,4%)	
Verstorbene nach einem Jahr	4 (8,2%)	
Verstorbene nach drei Jahren	6 (12,2%)	
Medianes Überleben	Nicht bestimmbar, weniger als 50% der Patienten verstorben.	
Alter bei Versterben [Jahre]	Median 53 (Minimum 23, Maximum 85; SA 21 Jahre)	
Größe [cm]	♀ Median 165 (IQA 6) ♂ Median 178 (IQA 15)	
Gewicht zum Zeitpunkt t0 [kg]	♀ Median 65,0 (IQA 23,5) ♂ Median 75,5 (IQA 16,0)	
Gewicht zum Zeitpunkt t1 [kg]	♀ Median 63,0 (IQA 14,0) ♂ Median 75,0 (IQA 24,0)	
BMI zum Zeitpunkt t0 [kg/m²]	Median 23,9 (IQA 4,4)	
BMI zum Zeitpunkt t1 [kg/m²]	Median 23,8 (IQA 4,3)	
BMI nach WHO - Kategorie (120)		
	t0	t1
<18,5 kg/m ² ≐ Untergewicht	2 (4,1%)	2 (4,1%)

28,5 – 24,9 kg/m ²	≅	Normalgewicht	26 (53,1%)	26 (53,1%)
25,0 – 29,9 kg/m ²	≅	Übergewicht	10 (20,4%)	8 (16,3%)
30 kg/m ² <	≅	Adipositas	3 (6,1%)	3 (6,1%)

Tabelle 10 Beschreibung des Kollektivs von Patienten mit Pfortaderthrombose ohne Zirrhoseassoziation, Interquartilen-Abstand (IQA). Bei kleiner Fallzahl wurde bei Versterben Minimum, Maximum und Standardabweichung angegeben.

Untergewicht nach WHO-BMI-Kategorie lag je zu 4,1% vor. Übergewicht bzw. manifeste Adipositas zu 26,5% bei t0 und 22,4% zum Zeitpunkt t1. In 8 (16,3%, t0) bzw. 10 (20,4%, t1) Fällen konnte der BMI retrospektiv nicht bestimmt werden. Größe, BMI und Alter bei ED der PVT konnten nach Shapiro-Wilk-Test keine Abweichung der Normalverteilung belegen.

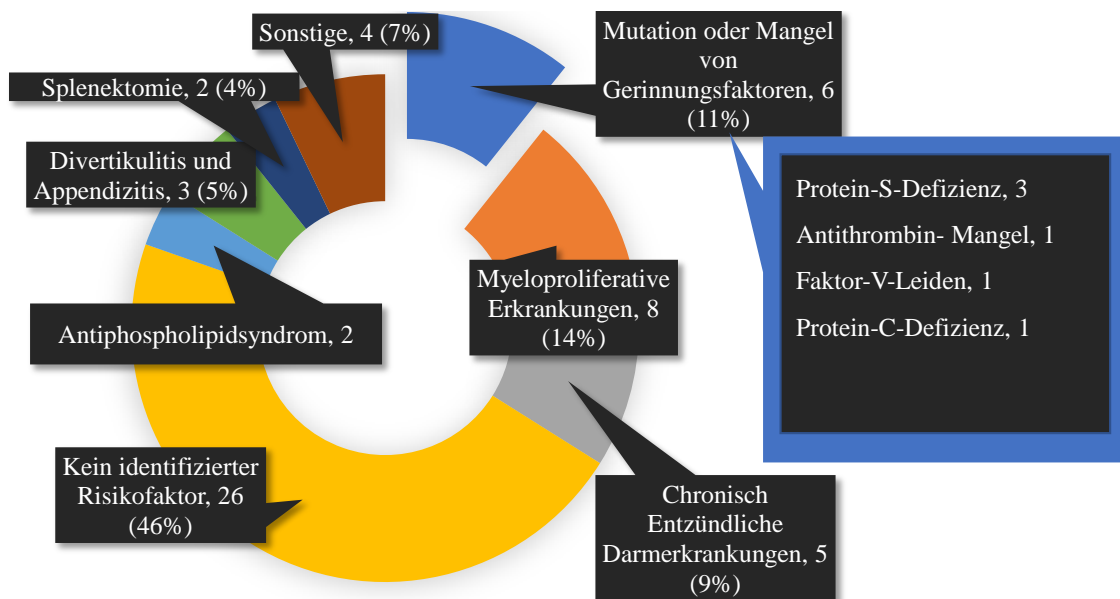


Abbildung 6 Identifizierte Risikofaktoren, NCPVT. Eingetragen sind absolute Fälle, und bei Werten über 1 Prozentangaben. Unter „Sonstiges“ subsummiert: Paroxysmal nächtliche Hämoglobinurie (1), Homozysteinämie (1), Stumpfes Bauchtrauma (1) und Sarkoidose.

4.2.2 PVT in Assoziation zu Leberzirrhose (LCPVT)

Zum Zeitpunkt t0 wurden 48 CT-Untersuchungen (87,3%) und 7 MR-Bildgebungen (12,7%)

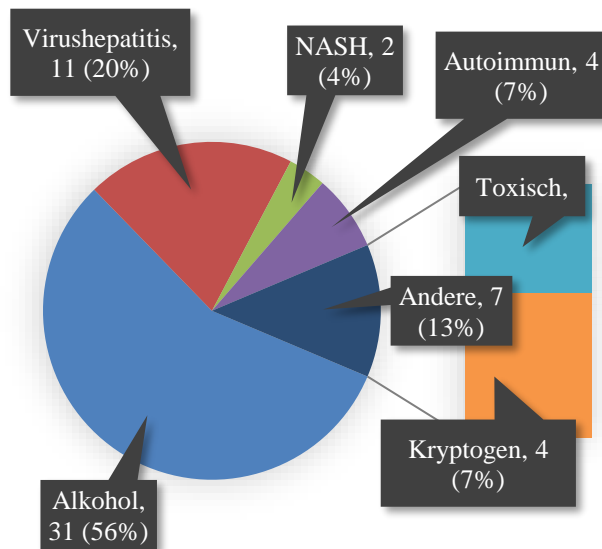


Abbildung 7 Ätiologie der Lebererkrankungen

untersucht. Der maximale Beobachtungszeitraum betrug 15,8 Jahre (Tabelle 11). 16 MR- und 27 CT-Schnittbildgebungen konnten als Folgeuntersuchungen zum Zeitpunkt t1 identifiziert werden. Zu über 50% war die Zirrhose alkoholischer Genese (Abbildung 7). Der MELD war bei Erstdiagnose im Median bei 13, das Child-Turcotte-Pugh Stadium zu 80% mindestens im Stadium B. 35 Patienten (63,6%) sind im Untersuchungsintervall verstorben. Die neun Patienten des ersten Quartils (16,4%) aller Verstorbenen

hatten einen tödlichen Verlauf innerhalb von 15 Wochen nach Diagnose der PVT.

Kategorie	Wert
Geschlecht	38 männlich (69,1%) 17 weiblich (30,9%)
Alter bei Diagnose Pfortaderthrombose [Jahre]	Median 57,6 (IQA 13,4)
Alter bei Diagnose Leberzirrhose [Jahre]	Median 53,8 (IQA 16,68)
MELD zum jeweiligen Zeitpunkt	t0: 13 (IQA 7) t1: 18 (IQA 14)
Child-Turcotte-Pugh Stadium zum jeweiligen Zeitpunkt	t0: A 9 (16,4%), B 25 (45,5%), C 19 (35,5%) t1: A 6 (10,9%), B 17 (30,9%), C 30 (54,5%)
Follow-Up Zeit [Jahre]	Median 4,9 (IQA 7,96)
Verstorbene im Beobachtungsintervall	35 (63,6%)
Verstorbene nach einem Jahr	15 (27,3%)
Verstorbene nach drei Jahren	24 (43,6%)
Medianes Überleben	Median 5,3 Jahre (IQA 6,52 Jahre)

Alter bei Versterben	Median 58,4 Jahre (IQA 10,82)	
Größe [cm]	♀	Median 165 (IQA 6)
	♂	Median 178 (IQA 15)
Gewicht zum Zeitpunkt t0 [kg]	♀	Median 66,5 (IQA 35,3)
	♂	Median 81,5 (IQA 31,0)
Gewicht zum Zeitpunkt t1 [kg]	♀	Median 66,5 (IQA 33,5)
	♂	Median 79,0 (IQA 28,7)
BMI zum Zeitpunkt t0 [kg/m²]	Median 26,3 (IQA 9,34) † ^{p=0,015}	
BMI zum Zeitpunkt t1 [kg/m²]	Median 25,0 (IQA 8,80) † ^{p<0,0001}	
BMI nach WHO-Kategorie		
		t0 t1
<18,5 kg/m ²	≅ Untergewicht	1 (1,8%) 1 (1,8%)
18,5 – 24,9 kg/m ²	≅ Normalgewicht	21 (38,2%) 25 (45,5%)
25,0 – 29,9 kg/m ²	≅ Übergewicht	12 (21,8%) 10 (18,2%)
30 kg/m ² <	≅ Adipositas	18 (32,7%) 16 (29,1%)
Nicht bestimmbar		3 (5,5%) 3 (5,5%)

Tabelle 11 Merkmale der Patienten mit PVT bei bestehender Leberzirrhose. † bezeichnet die Parameter, die nach Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt waren. Die entsprechenden p-Werte, die zur Ablehnung der Nullhypothese führten, wurden in Klammern angegeben.

In 8 Fällen wurden neben einer Leberzirrhose weitere vorliegende Risikofaktoren nachgewiesen.

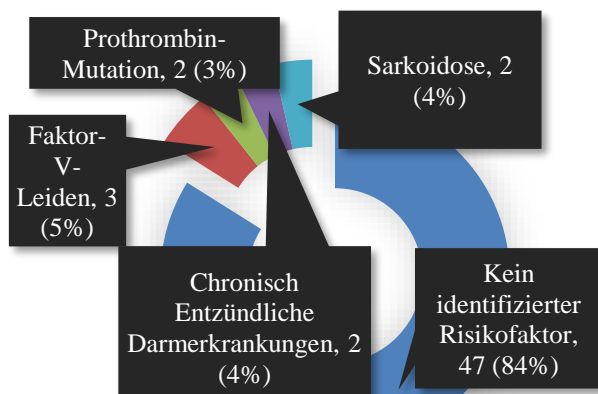


Abbildung 8 Sekundäre Risikofaktoren bei Leberzirrhose.

Bei einem Patienten lagen gleichzeitig sowohl eine Prothrombin-Mutation als auch ein Faktor-V-Leiden vor (Abbildung 8). Der genaue Prozentsatz an initiiertem Diagnostik konnte retrospektiv nicht sicher erfasst werden. Nach BMI waren zum Zeitpunkt t0 38,2% aller eingeschlossenen Patienten normalgewichtig und 1,8% untergewichtig. Bei je 3 Fällen (5,5%) konnte der BMI zu keinem

der beiden Zeitpunkte ermittelt werden. Alle Patienten mit Zirrhose und PVT hatten ein Follow-Up für mindestens ein Jahr oder sind in diesem Zeitraum verstorben.

4.2.3 Unterschiede der Kollektive

Das Alter der Patienten ohne bestehende Zirrhose war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der PVT signifikant jünger ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test, MWU). In der LogRank-Testung zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen LCPVT und NCPVT ($p < 0,001$; X^2 18,6) Die Beobachtungszeit war länger (6,5 vs 4,9 Jahre, $p = 0,017$, MWU) und das Geschlecht nicht signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test, X^2).

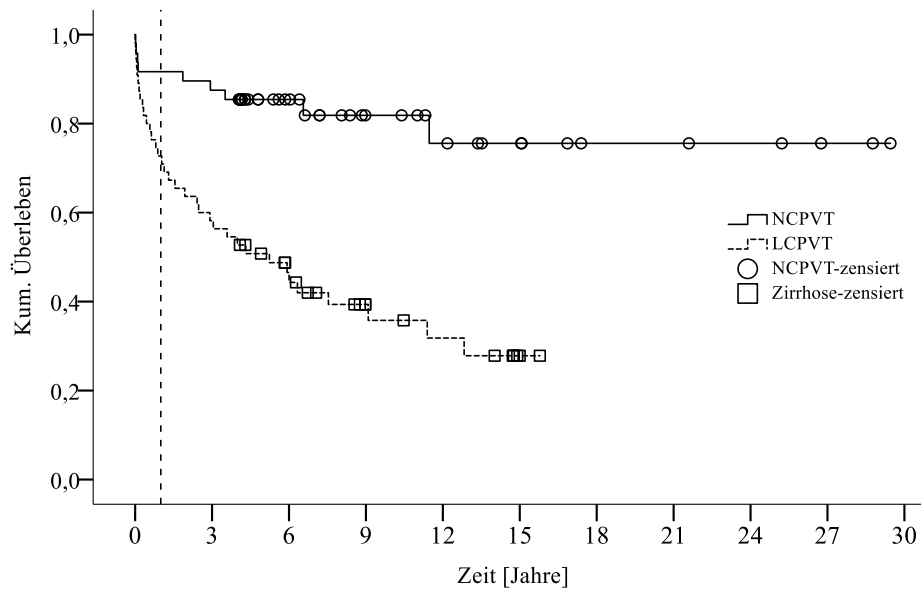


Abbildung 9 Überlebenszeitkurve von Patienten mit PVT und Leberzirrhose (LCPVT) und PVT ohne Zirrhose (NCPVT). Die senkrechte gestrichelte Linie entspricht einem Jahr.

4.3 Muskelflächen

Die Mediane der Muskelflächenbestimmung und abgeleiteten Muskelindizes sind in Tabelle 12 und Tabelle 13 aufgeführt. Mittels Shapiro-Wilk wurden die gemessenen und abgeleitete Parameter auf Normalverteilung geprüft. Nicht normalverteilte Daten mit $p < 0,05$ wurden mit Kreuz (†) gekennzeichnet und der P-Wert angegeben. Durch fehlende Folgebildgebungen konnten 5 (NCPVT) und 15 (LCPVT) Einzelwerte zum Zeitpunkt t1 nicht ermittelt werden (Tabelle 14).

Messgruppe		NCPVT	LCPVT
Komplette Querschnittsfläche auf L3, L3A [cm ²]	t0	♀ 578,8 (485,8; 854,2) † $p=0,014$	♀ 683,1 (567,1; 842,9)
		♂ 690,8 (642,1; 806,4)	♂ 832,3 (716,1; 1071) † $p < 0,014$
	t1	♀ 599,3 (484,5; 717,9) † $p=0,038$	♀ 673,4 (573,4; 899,4) † $p=0,004$

		♂ 734,9 (644,9; 816,1)	♂ 795,0 (711,9; 1032) †p=0,019
Erector Spinae Muskel- fläche, ESA [cm²]	t0	♀ 30,9 (25,7; 34,5)	♀ 27,5 (23,2; 32,7)
		♂ 39,5 (34,5; 48,4)	♂ 38,7 (32,7; 43,9)
	t1	♀ 29,0 (25,0; 33,6)	♀ 24,6 (22,2; 32,2)
		♂ 39,5 (36,0; 45,6)	♂ 35,1 (30,7; 41,9)
Paraspinale Skelettmus- kelfläche, PSMA [cm²]	t0	♀ 41,1 (35,4; 46,5) †p=0,007	♀ 38,8 (30,9; 43,3)
		♂ 60,3 (48,8; 67,1)	♂ 54,1 (46,2; 61,6)
	t1	♀ 38,6 (32,7; 43,4)	♀ 32,4 (30,2; 42,8)
		♂ 57,8 (49,1; 76,7)	♂ 51,8 (41,2; 60,2)
Psoas Muskelfläche, PMA [cm²]	t0	♀ 11,0 (9,1; 12,4) †p=0,006	♀ 9,5 (7,5; 11,7)
		♂ 18,0 (14,0; 23,2)	♂ 13,6 (12,1; 17,7)
	t1	♀ 10,0 (7,8; 13,3)	♀ 7,8 (6,3; 11,8)
		♂ 16,7 (14,4; 25,1)	♂ 14,6 (11,3; 19,9)
Axiale Psoasmuskeldi- cke, APMT [mm]	t0	♀ 32 (29; 36)	♀ 33 (30; 37)
		♂ 40 (36,2; 47,5)	♂ 39 (36; 42)
	t1	♀ 34 (28; 38)	♀ 32 (27; 36)
		♂ 41 (33,8; 46,3)	♂ 39 (35; 42)
Transversale Psoasmus- keldicke, TPMT [mm]	t0	♀ 20 (17; 24)	♀ 21 (13; 23)
		♂ 27 (21; 32,)	♂ 23 (19; 31)
	t1	♀ 20 (16; 24)	♀ 16 (13; 22)
		♂ 26 (22; 37)	♂ 25 (19; 31)

Tabelle 12 Bildmorphologisch gemessene Muskelflächen. Angegeben sind der Median und in Klammern das erste und dritte Quartil.

Unterschiede der Verteilung zwischen LCPVT und NCPVT wurden nach Mann-Whitney U-Test (MWU) bewertet. Relevante Unterschiede der zentralen Tendenz wurden bei einem p-Wert <0,05 angenommen.

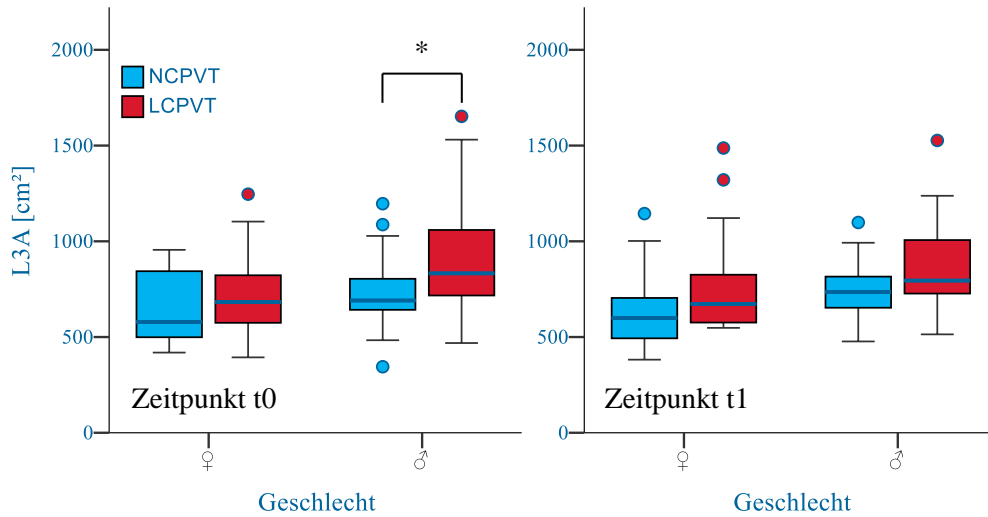


Abbildung 10 Komplette Querschnittsfläche auf L3 (L3A) nach Zeit und Geschlecht.

Mit $p=0,012$ konnte zum Zeitpunkt t0 bei männlichem Geschlecht ein Gruppenunterschied zwischen NCPVT und LCPVT in der Gesamtfläche auf L3 beobachtet werden ($z=-2,524$).

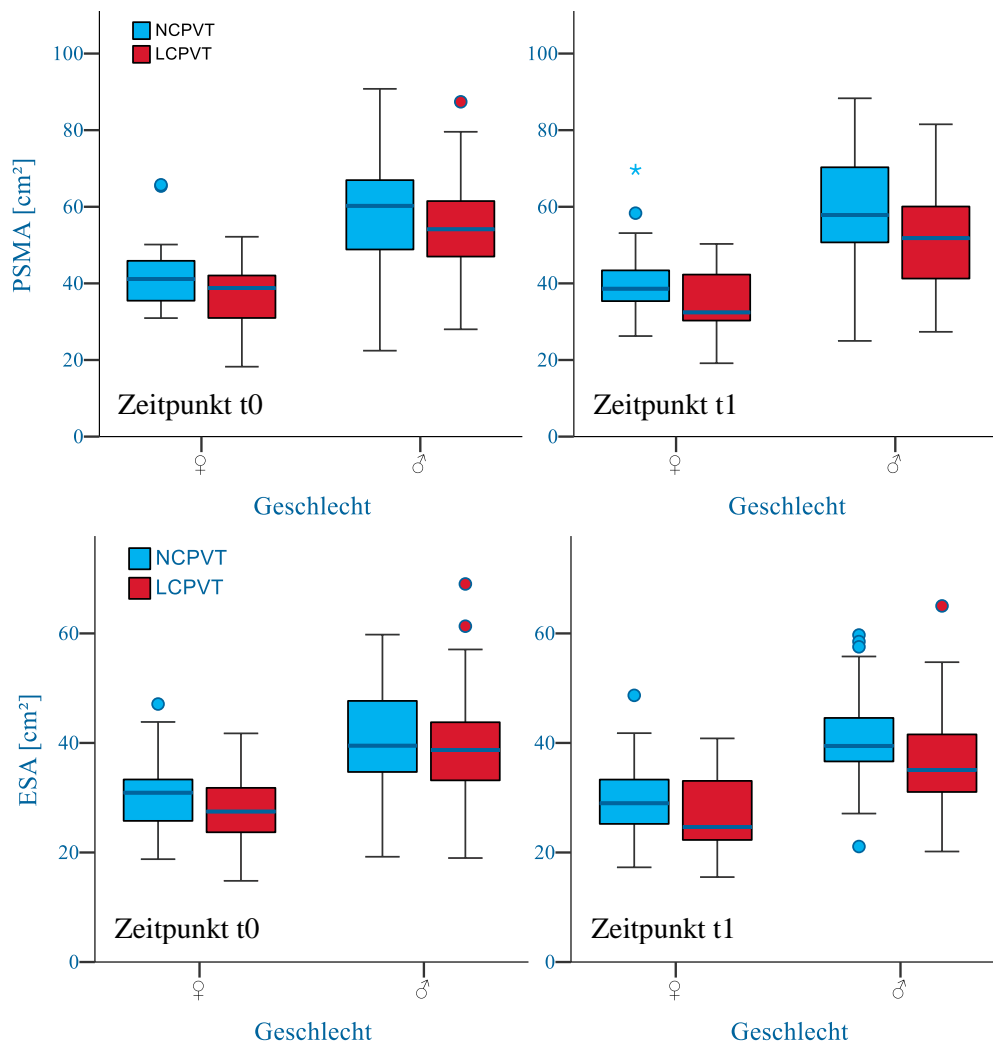


Abbildung 11 Paraspinale (PSMA) und Erector Spinae (ESA) -Muskelgröße nach Zeitpunkt und Geschlecht.

Keine signifikanten Gruppenunterschiede der ESA und PSMA-Fläche ergaben sich für die Zeitpunkte t0 und t1.

Ein Verteilungsunterschied zwischen LCPVT und NCPVT bei t0 ($p=0,011$, $z=-2,530$) nach Psoas-Muskelfläche zeigte sich bei männlichem Geschlecht.

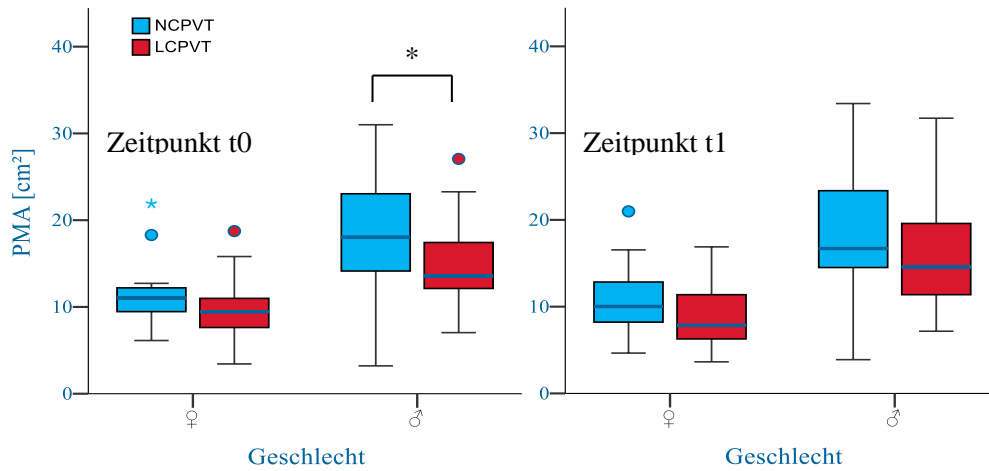


Abbildung 12 Totale Psoas Muskelfläche (PMA) nach Zeitpunkt und Geschlecht.

Der Test auf Verteilungsunterschiede zwischen LCPVT und NCPVT verblieb sowohl für APMT als auch für TMPT oberhalb von $p>0,05$ (Abbildung 13, Abbildung 14).

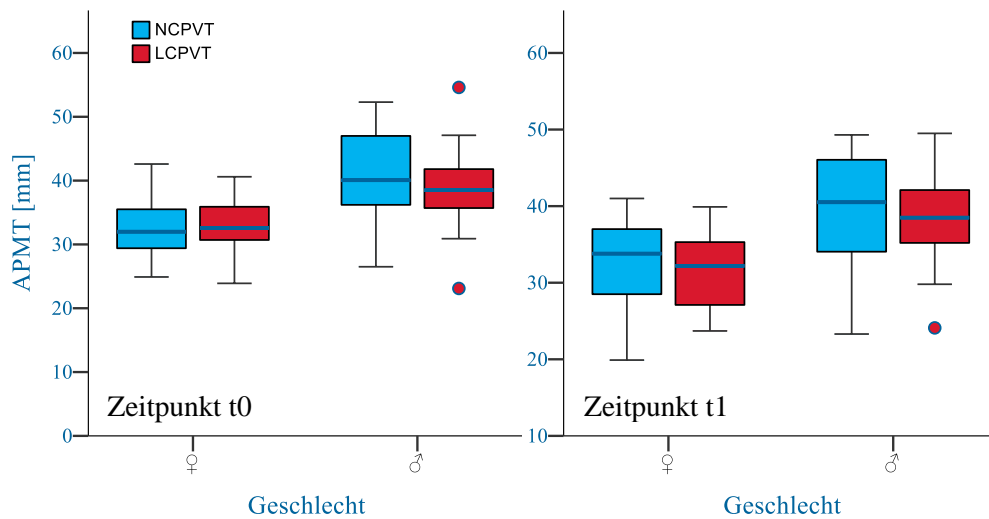


Abbildung 13 Axiale Psoas Muskeldicke (APMT) nach Zeitpunkt und Geschlecht.



Abbildung 14 Transversale Psoas Muskeldicke (TPMT) nach Zeitpunkt und Geschlecht.

4.4 Muskelindizes

Die entsprechenden Muskelindizes wurden durch Dividieren durch die Körpergröße definiert. Der jeweilige Muskelindex konnte bei 8 Fällen der NCPVT Kohorte und bei drei Fällen der LCPVT-Kohorte aufgrund nicht zu ermittelnder Körpergröße gebildet werden. Durch zusätzlich fehlendes Follow-Up konnten damit insgesamt 10 NCPVT und 17 LCPVT Einzelwerte zum Zeitpunkt t1 nicht untersucht werden (Tabelle 14).

Messgruppe		NCPVT	LCPVT
Index d. kompletten Querschnittsfläche von L3, L3I [cm ² /m ²]	t0	♀ 213,3 (182,6; 306,9) [†] p=0,011	♀ 258,9 (212,2; 320,5) [†] p=0,025
		♂ 226,5 (204,6; 244,2) [†] p=0,006	♂ 260,9 (228,0; 341,0) [†] p<0,001
	t1	♀ 221,6 (177,8; 272,2) [†] p=0,032	♀ 281,9 (224,3; 391,9) [†] p=0,018
		♂ 240,8 (222,0; 254,3)	♂ 254,0 (225,9; 349,4) [†] p=0,008
Erector Spinae Muskelindex, ESI [cm ² /m ²]	t0	♀ 10,9 (9,8; 12,4)	♀ 10,3 (8,3; 12,5)
		♂ 12,7 (10,3; 14,1)	♂ 12,4 (10,9; 14,5)
	t1	♀ 10,7 (9,7; 11,7)	♀ 8,2 (8,2; 11,5) [†] p=0,007
		♂ 13,0 (11,0; 15,0)	♂ 11,5 (10,3; 13,6)
Paraspinaler Skelettmuskelindex, PSMI [cm ² /m ²]	t0	♀ 14,8 (13,5; 16,8) [†] p=0,007	♀ 14,7 (11,8; 16,7)
		♂ 19,3 (15,5; 20,2)	♂ 17,6 (15,4; 20,1)

Paraspinaler Skelettmuskelindex, PSMI [cm²/m²]	t1	♀ 13,8 (12,4; 15,8)	♀ 13,2 (11,1; 14,6)
		♂ 18,3 (17,1; 22,8)	♂ 16,8 (14,3; 19,1)
Psoas Muskelindex, PMI [cm²/m²]	t0	♀ 3,83 (3,24; 4,36) †p=0,01	♀ 3,65 (2,95; 4,28)
		♂ 5,57 (4,73; 7,14)	♂ 4,48 (3,80; 5,57) †p=0,038
	t1	♀ 3,58 (2,82; 4,68)	♀ 2,94 (2,26; 4,20)
		♂ 5,58 (4,81; 7,32)	♂ 4,93 (3,80; 6,21)
Axiale Psoasmuskeldicke zu Höhe, APMTH [mm/m]	t0	♀ 19,4 (17,6; 21,7)	♀ 20,1 (18,9; 22,4)
		♂ 22,3 (20,3; 25,9)	♂ 21,8 (19,8; 23,8)
	t1	♀ 20,0 (16,4; 22,5) †p=0,002	♀ 19,0 (17,5; 21,9)
		♂ 22,8 (19,8; 25,8)	♂ 21,89(19,5; 23,3)
Transversale Psoasmuskeldicke zu Höhe, TPMTH [mm/m]	t0	♀ 11,2 (10,4; 14,9)	♀ 12,5 (7,8; 14,2)
		♂ 14,6 (12,6; 16,8)	♂ 13,7 (10,8; 16,7)
	t1	♀ 11,4 (9,6; 14,5)	♀ 9,6 (8,4; 12,9)
		♂ 14,5 (12,8; 20,9)	♂ 14,6 (11,1; 17,8)

Tabelle 13 Muskelindizes aus zuvor bestimmten Muskelflächen. Angegeben sind der Median und in Klammern das erste und dritte Quartil.

Nach Gruppenunterschieden zwischen NCPVT und LCPVT wurde mit Mann-Whitney U-Test untersucht.

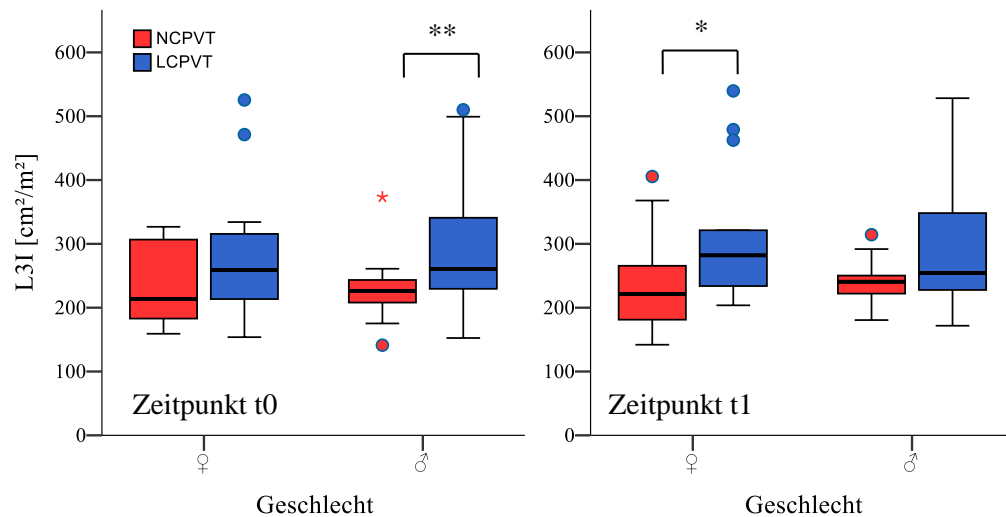


Abbildung 15 Index der L3-Muskelfläche (L3I) nach Zeitpunkt und Geschlecht.

Gruppenunterschiede des L3-Index nach Mann-Whitney U-Testung konnten für das männliche Geschlecht zum Zeitpunkt t0 ($p=0,005$, $z=-2,812$) und für das weibliche Geschlecht ($p=0,032$, $z=-2,395$) zum Zeitpunkt t1 gezeigt werden. Keine relevanten Unterschiede fand sich bei ESI und PSMI. Ein Unterschied der Verteilung des PMI war bei männlichem Geschlecht zum Zeitpunkt t0 festzustellen ($p=0,037$, $z=-2,084$,

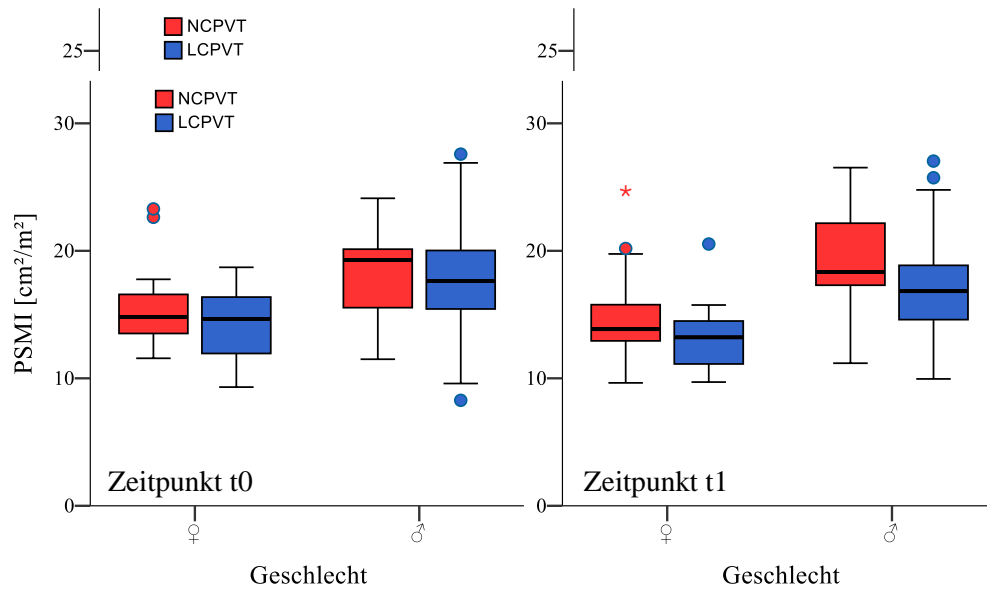


Abbildung 18 Index der paraspinalen Muskelfläche (PSMI) nach Zeitpunkt und Geschlecht.

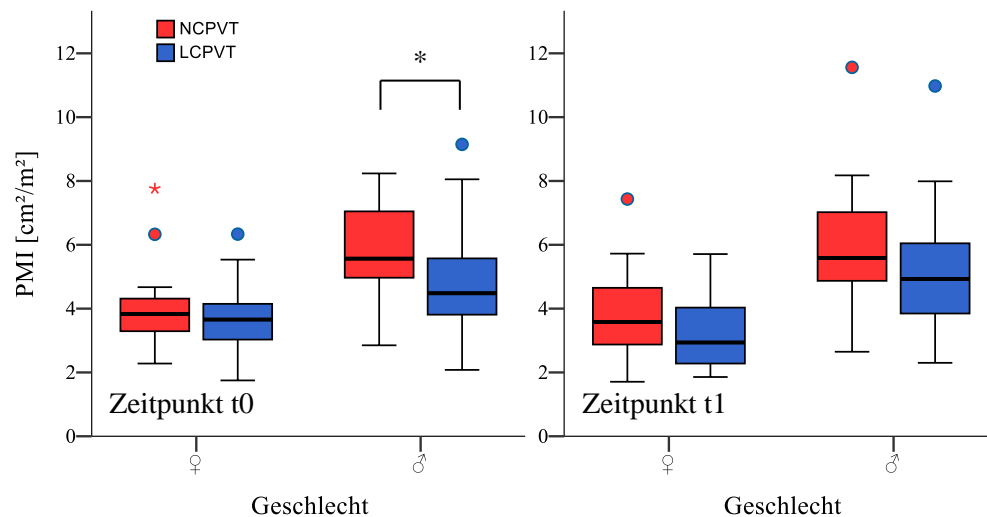


Abbildung 16 Index der totalen Psoas Muskelfläche (PMI) nach Zeitpunkt und Geschlecht.

Keine Testung auf Verteilungsunterschiede von APMTH und TPMTH erreichte das Signifikanzniveau von $p>0,05$ (Abbildung 19).

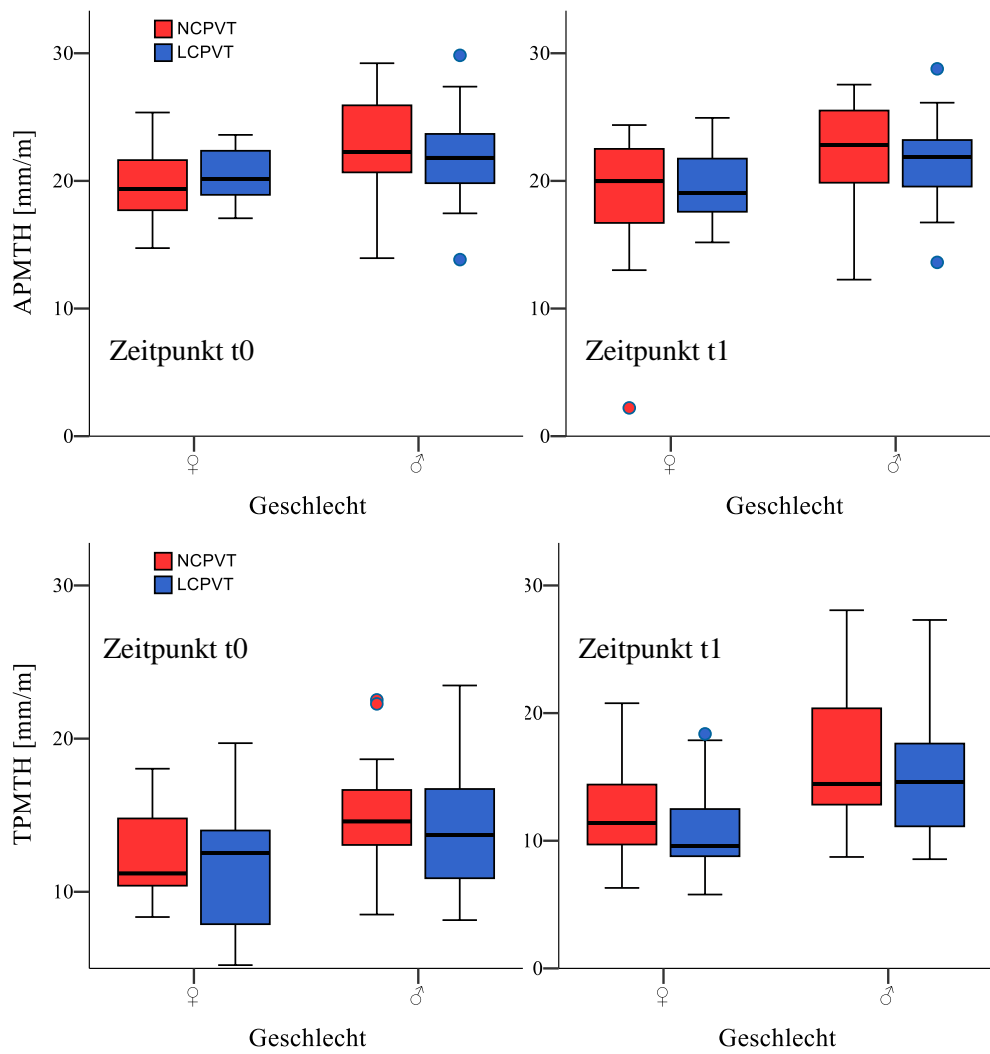


Abbildung 19 Quotienten aus axialer (APMTH) und transversaler Muskeldicke (TPMTH), sowie Patientenhöhe nach Zeitpunkt und Geschlecht.

Zeitpunkt und Gruppe		Fehlende Werte nach Geschlecht	
<i>Muskelflächen</i>			
t0	LCPVT	♀ 0	♂ 0
	NCPVT	♀ 0	♂ 0
t1	LCPVT	♀ 3	♂ 12
	NCPVT	♀ 0	♂ 5
<i>Muskelindizes</i>			

t0	LCPVT	♀ 1	♂ 2
	NCPVT	♀ 1	♂ 7
t1	LCPVT	♀ 1	♂ 9
	NCPVT	♀ 5	♂ 13

Tabelle 14 Aufschlüsselung zu fehlenden Einzelwerten zur Bestimmung der Muskelflächen bzw. deren Indexbildung.

4.5 ROC-Analysen

Zur Grenzwertdefinition wurden ROC-Analysen mit Korrelation zu Mortalität durchgeführt. Für die Modellierung wurde festgelegt, dass kleinere Ergebnisse einem positiveren Test entsprechen. Die ROC-Analysen wurden geschlechtergetrennt spezifisch für LCPVT und NCPVT durchgeführt.

4.5.1 Nicht-zirrhotische Pfortaderthrombose (NCPVT)

Die Ergebnisse der ROC-Analysen sind in Tabelle 15 angegeben.

Muskelfläche / Muskelindex	Fläche unter der Kurve „AUC“, (95% KI), Korrelation mit 3-Jahres-Mortalität	
	weiblich	männlich
L3A	0,537 (0,184-0,890)	0,413 (0,000-0,901)
L3I	0,588 (0,183-0,994)	0,289 (0,000-0,713)
ESA	0,685 (0,384-0,986)	0,707 (0,433-0,981)
ESI	0,706 (0,410-0,1,000)	0,711 (0,507-0,914)
PSMA	0,648 (0,352-0,944)	0,760 (0,471-1,000)
PSMI	0,745 (0,482-1,000)	0,684 (0,347-1,000)
PMA	0,407 (0,105-0,710)	0,773 (0,402-1,000)
PMI	0,392 (0,088-0,697)	0,632 (0,107-1,000)
APMT	0,389 (0,000-0,889)	0,707 (0,234-1,000)
APMTH	0,392 (0,000-0,891)	0,526 (0,000-0,1,000)
TPMT	0,463 (0,071-0,855)	0,840 (0,640-1,000)
TPMTH	0,451 (0,059-0,843)	0,789 (0,523-1,000)

Tabelle 15 NCPVT ROC-Analysen Ergebnisse. Angegeben ist die Fläche unter der Kurve (engl. „Area under the Curve“, AUC) sowie das 95% Konfidenzintervall (KI in Klammern).

4.5.2 Pfortaderthrombose mit Assoziation zu Leberzirrhose (LCPVT)

Muskelfläche / Muskelindex	Fläche unter der Kurve „AUC“, (95% KI), Korrelation mit 1-Jahres-Mortalität	
	weiblich	männlich
L3A	0,333 (0,000-0,733)	0,442 (0,264-0,638)
L3I	0,128 (0,000-0,312)	0,473 (0,263-0,683)
ESA	0,833 (0,624-1,000)	0,647 (0,447-0,848)
ESI	0,718 (0,422-1,000)	0,650 (0,441-0,859)
PSMA	0,857 (0,665-1,000)	0,663 (0,472-0,855)
PSMI	0,821 (0,596-1,000)	0,677 (0,484-0,870)
PMA	0,857 (0,662-1,000)	0,622 (0,433-0,811)
PMI	0,774 (0,412-1,000)	0,665 (0,472-0,859)
APMT	0,631 (0,282-0,980)	0,425 (0,227-0,622)
APMTH	0,615 (0,253-0,978)	0,504 (0,276-0,732)
TPMT	0,798 (0,517-1,000)	0,655 (0,479-0,832)
TPMTH	0,744 (0,370-1,000)	0,658 (0,471-0,844)

Tabelle 16 LCPVT ROC-Analysen Ergebnisse. Angegeben ist die AUC sowie das 95% Konfidenzintervall (in Klammern).

4.6 Youden-Index und Grenzwerte

Zur Berechnung der Schwellenwerte wurde der Youden-Index herangezogen und die Schwellenwerte mit dem größten Youden-Index zur Dichotomisierung verwendet. Die Bestimmungstabellen sind aufgrund des Umfangs nicht mit aufgeführt.

Messgruppe	NCPVT		LCPVT	
	3JM	Med	1JM	Med
L3A ♀	541,3	578,8	567,1	683,1
[cm ²] ♂	414,1	690,8	968,1	832,3
L3I ♀	182,9	221,6	152,8	258,9
[cm ² /m ²] ♂	221,82	226,5	321,0	261,8
ESA ♀	31,9	30,9	25,4	27,5

[cm ²] ♂	39,7	39,5	27,5	38,7
ESI ♀	11,6	10,7	10,8	10,3
[cm ² /m ²] ♂	12,4	12,7	11,5	12,4
PSMA ♀	41,5	41,1	35,4	38,8
[cm ²] ♂	48,8	60,3	40,8	54,1
PSMI ♀	14,8	13,8	11,4	14,7
[cm ² /m ²] ♂	19,5	19,3	19,0	17,6
PMA ♀	11,1	11,0	9,0	9,5
[cm ²] ♂	10,9	18,0	10,6	13,6
PMI ♀	5,50	3,58	3,03	3,66
[cm ² /m ²] ♂	3,31	5,57	3,69	4,48
APMT ♀	25	32	33	33
[mm] ♂	31	40	27	39
APMTH ♀	14,9	19,4	17,6	20,1
[mm/m] ♂	15,5	22,3	20,8	21,8
TPMT ♀	16	20	13	21
[mm] ♂	25	27	26	23
TPMTH ♀	9,5	11,2	7,7	12,5
[mm/m] ♂	14,2	14,6	14,3	13,7

Tabelle 17 mit definierten Grenzwerten für Sarkopenie. Die Grenzwertebestimmung nach Youden-Index-Bildung erfolgte für die 3-Jahres-Mortalität(3JM) und 1-Jahres-Mortalität (1JM) entsprechend der ROC-Analysen aus 4.5. Weiterhin wurde der Median der Muskelmesswerte (Med) zum Zeitpunkt t0 als Grenzwert festgelegt.

NB = Nicht bestimmt.

	L3A	L3I	ESA	ESI	PSMA	PSMI	PMA	PMI	APMT	APMTH	TPMT	TPMTH
♀	KA	KA	40,5*	13,5*	56,4*	20,8	14,6	5,1*	KA	KA	KA	10,5
♂						26,3	15,6					17,3

Tabelle 18 Beschriebene Grenzwerte für LCI nach Literatur. ESA, ESI und PMI nach Dos Pintos (113), PMA nach Golse (106), APMT und TPMT nach Durand (114). TPMTH nach Gu (115). PSMI nach Paternostro (116).

*Keine Differenzierung nach weiblich oder männlich. KA=Keine validen Angaben vorhanden.

Gegen diese Grenzwerte (Tabelle 17 und Tabelle 18) wurde in eine Gruppe mit hoher und niedriger Muskelmasse dichotomisiert. Zur Übersichtlichkeit werden die Grenzwertbezeichnungen abgekürzt: GW3JM entspricht dem Grenzwert für die 3-Jahres-Mortalität, Grenzwert 1-Jahres-Mortalität (GW1JM), Grenzwert Mediane Muskelmasse (GWMED) und Grenzwert Literatur

(GWLIT). Die Häufigkeitsverteilung der Gruppen mit Sarkopenie zum Zeitpunkt t0 ist in Tabelle 19 abgebildet.

Faktor	NCPVT	LCPVT	
	GW3JM ♀/♂	GW1JM ♀/♂	GWLIT ♀/♂
L3A	9 (42,9%) / 1 (3,6%)	4 (23,5%) / 27 (71,1%)	KA
L3I	5 (23,8%) / 9 (32,1%)	0 (0%) / 22 (57,9%)	KA
ESA	12 (57,1%) / 15 (53,6%)	7 (41,2%) / 4 (10,5%)	16 (94,1%) / 21 (55,3%)
ESI	12 (57,1%) / 9 (32,1%)	9 (52,9%) / 14 (36,8%)	13 (76,5%) / 22 (57,9%)
PSMA	12 (57,1%) / 7 (25,0%)	6 (35,3%) / 5 (13,2%)	17 (100%) / 22 (57,9%)
PSMI	10 (47,6%) / 12 (42,9%)	3 (17,6%) / 24 (63,2%)	16 (94,1%) / 34 (89,5%)
PMA	11 (52,4%) / 2 (7,1%)	7 (41,2%) / 6 (15,8%)	15 (88,2%) / 21 (55,3%)
PMI	18 (85,7%) / 1 (3,6%)	4 (23,5%) / 6 (15,8%)	14 (82,4%) / 23 (60,5%)
APMT	1 (4,8%) / 1 (3,6%)	10 (58,8%) / 1 (2,6%)	KA
APMTH	1 (4,8%) / 1 (3,6%)	1 (5,9%) / 14 (36,8%)	KA
TPMT	3 (14,3%) / 12 (42,9%)	4 (23,5%) / 23 (60,5%)	KA
TPMTH	3 (14,3%) / 9 (32,1%)	3 (17,6%) / 20 (52,6%)	5 (29,4%) / 29 (76,3%)

Tabelle 19 Anzahl der Fälle mit Definition von Sarkopenie nach Muskelparametern aufgeteilt nach Geschlecht zum Zeitpunkt t0 unter Beachtung der zuvor bestimmten Grenzwerte. Angegeben sind die absoluten Fälle und in Klammern die Prozentzahlen.

4.7 Univariate COX-Regressionen ohne Dichotomisierung

Gewicht, Alter, BMI, MELD und Geschlecht zum Zeitpunkt t0 wurden in univariate COX-Regreßionsmodelle eingeschlossen und hinsichtlich ihres Einflusses auf die Gesamtmortalität untersucht. Angegeben sind die entsprechenden p-Werte, die Hazard Ratio (HR) und das 95% Konfidenzintervall (Tabelle 20).

Für Geschlecht, BMI und Gewicht konnte kein Einfluss auf das Überleben gefunden werden. Das Alter bei Erstdiagnose war für NCPVT-Patienten Risikofaktor für eine höhere Gesamtmortalität (p=0,019, HR 1,052, KI 1,008-1,098). Der MELD bei Studieneinschluss war für das Gesamtüberleben prognoserelevant (p=0,003; HR 1,079, KI 1,027-1,135).

Faktor	Test	Gruppe	P-Wert	HR (95% KI)
Geschlecht	Gesamtmortalität	NCPVT	0,442	1,676 (0,450-6,245)
Alter bei ED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,019	1,052 (1,008-1,098)
Gewicht	Gesamtmortalität	NCPVT	0,985	1,000 (0,951-1,053)
BMI	Gesamtmortalität	NCPVT	0,915	1,011 (0,824-1,241)
Geschlecht	Gesamtmortalität	LCPVT	0,896	1,048 (0,521-2,107)
Alter bei ED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,063	1,035 (0,998-1,073)
Gewicht	Gesamtmortalität	LCPVT	0,344	1,008 (0,991-1,026)
MELD	Gesamtmortalität	LCPVT	0,003	1,079 (1,027-1,135)

BMI	Gesamt mortalität	LCPVT	0,298	1,026 (0,977-1,078)
-----	-------------------	-------	-------	---------------------

Tabelle 20 Ergebnisse der univariaten COX-Regressions-Modelle. ED = Erstdiagnose

4.8 Überlebenszeitanalysen

Einige Grenzwertkombinationen wurden aufgrund der niedrigen Fallzahl bzw. Zahl der Verstorbenen nicht weiter ausgewertet oder waren nicht zu beurteilen (NB). Die ausführlichen Ergebnisse der jeweiligen COX-Regressionen und LogRank-Testung sind im Anhang zu finden (Tabelle 27 und Tabelle 28). Bei der Risikobewertung (Hazard-Ratio) wurde, sofern nicht anderweitig angegeben, das Risiko der Niedrig-Muskelgruppe angegeben. Die Kaplan-Meier-Kurven (KM) zur Beurteilung des Überlebens wurden aus Umfangsgründen nur für die relevantesten Werte angegeben und die Ergebnisse zur besseren Übersicht in einer Ergebnismatrix visualisiert (Tabelle 21). Medianes Überleben wurde nach KM bestimmt.

Faktor	NCPVT		LCPVT		
	GW3JM	GWMED	GW1JM	GWMED	GWLIT
L3A	ns	ns	ns	*LR/*C	NV
L3I	ns	ns	ns	*LR	NV
ESA	*LR	ns	**LR/**C	ns	ns
ESI	*LR/*C	ns	ns	ns	ns
PSMA	**LR/*C	ns	*LR/*C	ns	ns
PSMI	ns	ns	ns	ns	ns
PMA	ns	ns	***LR/**C	*LR/*C	ns
PMI	ns	ns	*LR/*C	ns	ns
APMT	NB	ns	ns	ns	NV
APMTH	NB	ns	ns	ns	NV
TPMT	ns	ns	ns	ns	NV
TPMTH	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle 21 Ergebnismatrix der Testung von Sarkopenie-Parametern auf die Gesamt mortalität. Die gelb hinterlegten Gruppenvariablen entsprechen den Grenzwerten für Sarkopenie. Anhand des Youden-Index ermittelte Schwellenwerte: Grenzwert 3-Jahres-Mortalität (GW3JM) und Grenzwert 1-Jahres-Mortalität (GM1JM). Weiterhin sind der Grenzwert Median (GWMED) und Grenzwert Literatur (GWLIT) angegeben. Signifikante ($p < 0,05$) Gruppenunterschiede wurden anhand ihres p-Wertes mit (* bis ***) markiert und dem Testverfahren vorangestellt. LR = LogRank-Testung, C = univariate COX-Regression. ns=nicht signifikant. NB=nicht bestimmbar. NV=nicht verfügbar.

Nach Dichotomisierung anhand der bestimmten Grenzwerte der L3-Gesamtfläche und dessen Index (L3A, L3I) konnten weder für die Patienten mit LCPVT noch für Patienten mit NCPVT Gruppenunterschiede hinsichtlich der Mortalität festgestellt werden. Für die Grenzwerteinteilung nach Sarkopenie anhand des Medians der Muskelfläche (GWMED) bei Zirrhosepatienten war die Gesamt mortalität bei geringerer Gesamtfläche auf L3 niedriger ($p=0,044$; medianes Überleben bei 6,33 vs 2,47 Jahre). Die Hazard-Ratio betrug 0,505 ($p=0,048$; 95% KI 0,256-

0,994) bezogen auf das Gesamtüberleben. Analog war die Niedrig-Muskelgruppe nach L3-Index mit $p=0,049$ ebenfalls mit niedrigerer Gesamt mortalität (11,47 vs 2,47 Jahre medianes Überleben) assoziiert.

Patienten aus der Gruppe geringerer Fläche der Mm. erector spinae wiesen im Fall einer Zirrhose eine höhere Mortalität auf (Gesamt mortalität nach LogRank $p<0,001$, medianes Überleben 0,29 Jahre in der Risikogruppe, Tabelle 22).

Faktor	Univariate COX-Regression				LogRank
	Endpunkt	Gruppe	P-Wert	HR (95% KI)	P-Wert
ESA	Gesamt mortalität	NCPVT	<i>n.s.</i>		0,034
ESI	Gesamt mortalität	NCPVT	0,046	8,459 (1,034-62,219)	0,017
ESA	Gesamt mortalität	LCPVT	0,004	3,104 (1,421-6,779)	<0,001

Tabelle 22 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach ESA/ESI-Stratifizierung mit den anhand des Youden-Index bestimmten Dichotomie-Grenzwerten.

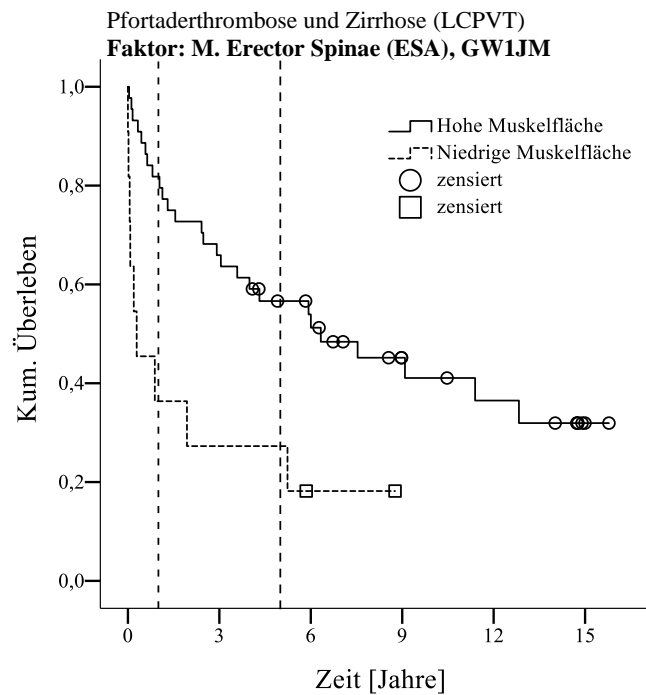


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Überlebens nach LCPVT. Dichotomisierung nach Grenzwerten der ROC-Analysen (GW1JM). Die gestrichelten Parallelen der Y-Achse sind die X-Werte von einem und fünf Jahren.

Im Fall einer NCPVT ließ sich durch die Einteilung nach den berechneten Grenzwerten für die ESA ein Gruppenunterschied in der Gesamt mortalität feststellen ($p=0,034$, LogRank). Das entsprechende COX-Regressionsmodell konnte diese Assoziation nicht bestätigen. Die Einteilung in Risikogruppen nach dem zugehörigen Index (ESI) zeigte auch in der COX-Regression eine höhere Gesamt mortalität in der Gruppe der geringeren Muskelmasse ($p=0,046$, HR 8,459). Patienten mit Zirrhose und PVT (LCPVT) wiesen bei Sarkopenie nach ESI-Einteilung keine Unterschiede im Überleben in Bezug auf die Gesamt mortalität auf.

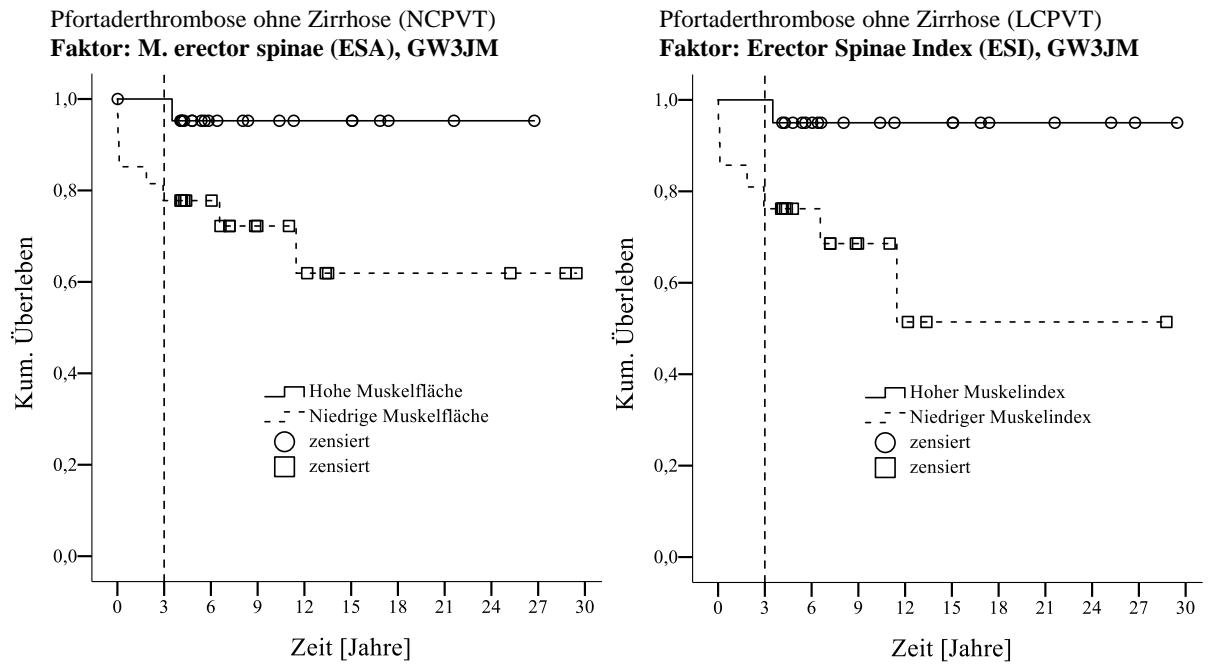


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Überlebens nach NCPVT. Dichotomisierung nach Grenzwerten der ROC-Analysen für 3-Jahres-Mortalität (GW3JM). Die gestrichelte Parallele der Y-Achse markiert den X-Wert von drei Jahren.

Für die anhand des Youden-Index festlegten PSMA-Risikogruppen zeigte sich sowohl bei LCPVT- als auch NCPVT-Patienten eine signifikante Erhöhung der Mortalität in der Sarkopenie-Gruppe. Relevante Unterschiede konnten nach Stratifizierung für Grenzwerte nach dem Median (GWMED) und der aus der Literatur verwendeten Grenzwerte (GWLIT) nicht nachgewiesen werden. Die Gruppeneinteilung nach dem entsprechenden Index der paraspinalen Muskelfläche (PSMI) erbrachte für keine Konstellation (Ermittelte Dichotomisierungsfaktoren, Median- und Literaturwerte) eine Assoziation zur Gesamtmortalität in den Überlebenszeitanalysen.

Faktor	Univariate COX-Regression				LogRank
	Endpunkt	Gruppe	P-Wert	HR (95% KI)	P-Wert
PSMA	Gesamtmortalität	NCPVT	0,016	6,930 (1,429-33,596)	0,005
PSMA	Gesamtmortalität	LCPVT	0,015	2,571 (1,199-5,512)	0,012

Tabelle 23 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach PSMA-Sarkopenie mit den anhand des Youden-Index bestimmten Dichotomie-Grenzwerten.

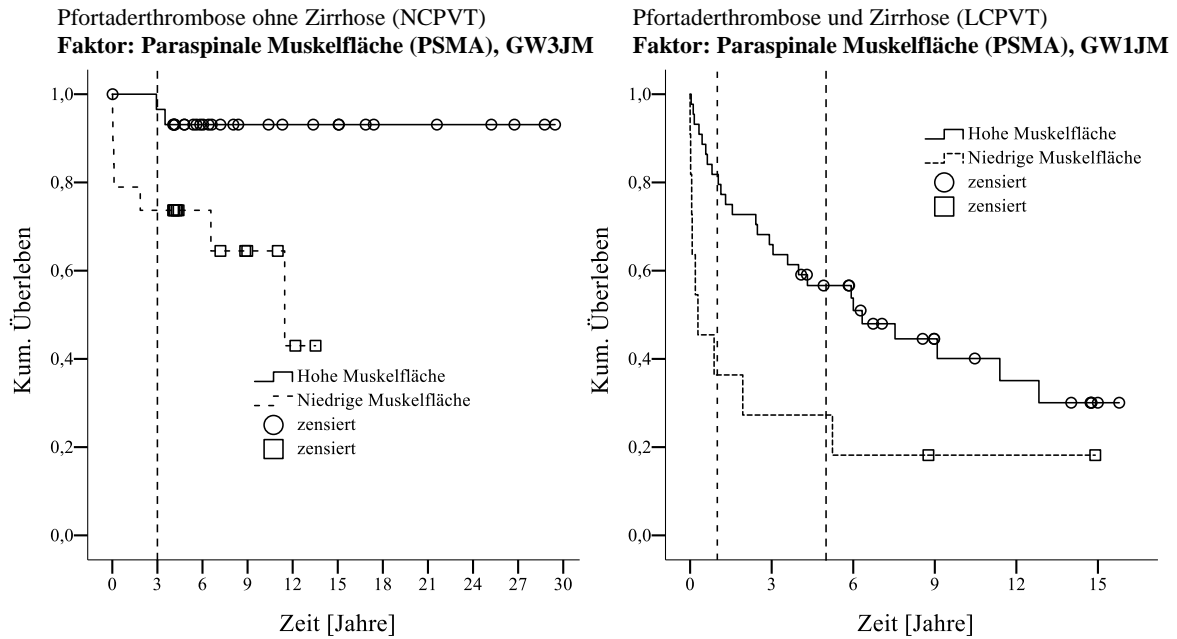


Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Überlebens. Dichotomisierung nach Grenzwerten der 3-Jahres-Mortalität (GW3JM, NCPVT) und Grenzwerten der 1-Jahres Mortalität (GW1JM, LCPVT). Die gestrichelten Parallelen der Y-Achse markieren den Wert von drei (NCPVT) sowie einem und fünf Jahren (NCPVT).

Geringe Muskelfläche nach totaler Psoas-Muskelfläche (PMA) konnte Youden-dichotomisiert, im Rahmen einer LCPVT eine Übersterblichkeit anzeigen. Ohne Zirrhose (NCPVT) fand sich keine Assoziation zur Gesamtmortalität. Auch die Einordnung in die Sarkopenie-Gruppen nach medianer Muskelfläche (GWMED) wies auf eine höhere Gesamtmortalität bei Zirrhose-bedingter Pfortaderthrombose hin (LCPVT). Die Stratifizierung nach den aus der Literatur beschriebenen Grenzwerten für die Psoas-Muskelfläche zeigte keinen Unterschied in der Überlebenszeitanalyse. Das Überleben nach Gruppendifferenzierung anhand der gebildeten Psoas

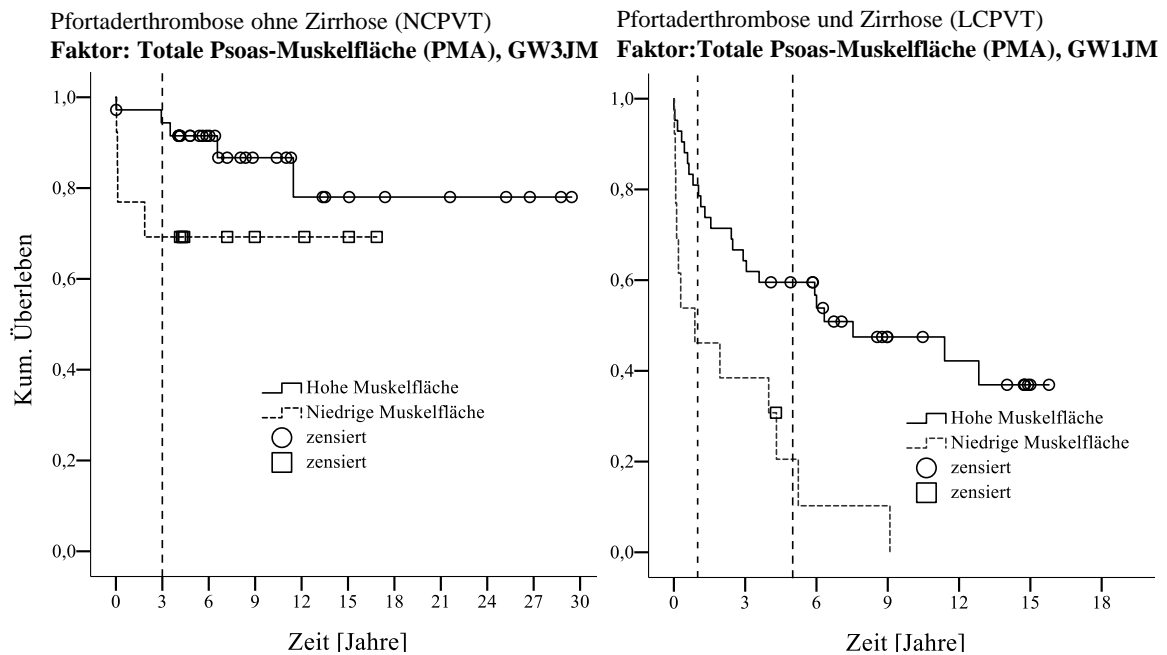


Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Überlebens, Dichotomisierung nach Grenzwerten der 3-Jahres-Mortalität (GW3JM, NCPVT) und Grenzwerte der 1-Jahres Mortalität (GW1JM, LCPVT). Die gestrichelten Parallelen der Y-Achse markieren den Wert von drei (NCPVT) sowie einem und fünf Jahren (LCPVT).

Muskel-Index-Grenzwerte (PMI) war für Patienten mit NCPVT nicht unterschiedlich. Bei vorliegender LCPVT war das Gesamtüberleben bei der Gruppe mit niedrigerem Muskelindex reduziert.

Faktor	GW	Univariate COX-Regression			LogRank	
		Endpunkt	Gruppe	P-Wert	P-Wert	
PMA	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,001	3,271 (1,584-6,754)	0,001
PMI	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,036	2,367 (1,060-5,283)	0,030
PMA	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,035	2,080 (1,053-4,108)	0,031

Tabelle 24 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen von totaler M. Psoas Muskelfläche (PMA) und Psoas-Muskelindex (PMI). GW bezeichnet die nach o.g. Grenzwerten dichotomisierten Werte.

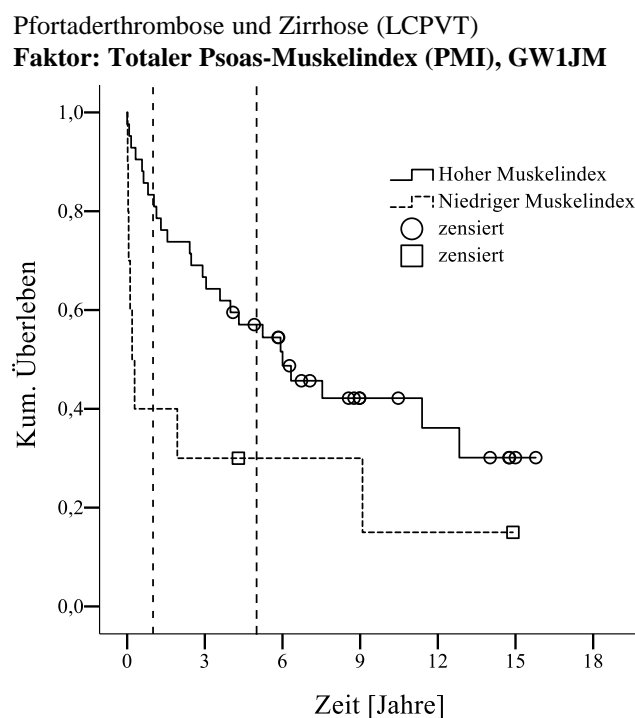


Abbildung 24 Kaplan-Meier-Kurve des kumulativen Überlebens. Risikogruppe definiert durch 1-Jahres-Mortalitäts-Grenzwerte des Psoas-Muskel-Index (PMI, LCPVT und GW1JM).

Unabhängig von einer Zirrhose konnte weder für die Risikogruppeneinteilung nach axialer Muskeldicke des M. Psoas (APMT) noch für den abgeleiteten Parameter von axialer Muskeldicke durch Patientengröße (APMTH) ein Unterschied im Überleben gezeigt werden. Ebenfalls konnte die Definition von Sarkopenie anhand der transversalen Psoas-Muskeldicke (TPMT) und dem abgeleiteten Höhenquotienten (TPMTH) in den Überlebenszeitanalysen für NCPVT und LCPVT keine Verbindung zur Gesamtmortalität zeigen.

4.9 Multivariate COX-Regressionen

Die zuvor mit Mortalität assoziierten Sarkopenie-Faktoren wurden in multivariate COX-RegreSSIONSmodelle eingeschlossen. Fallzahlenbedingt konnten die multivariaten RegreSSIONSanalysen nur für Zirrhose-Patienten (LCPVT) durchgeführt werden. Als Voraussetzung wurden Sarkopenie-Faktoren verwendet, die entsprechend der univariaten COX-RegreSSIONSanalysen signifikante Auswirkungen auf die Gesamtmortalität hatten.

Entsprechend wurden Sarkopenie nach M. erector Spinae-Fläche (ESA), der paraspinalen Muskelfläche (PSMA), totaler Psoas Muskelfläche (PMA) und dessen Index (PMI) eingeschlossen und in multivariaten Modellen verwendet.

Die genannten Sarkopenie-Faktoren wurden zusammen mit MELD bei Diagnose der PVT in multivariaten RegreSSIONSmodellen verwendet (Tabelle 25).

Endpunkt	Faktoren in multivariater Analyse	
M. erector spinae Fläche (ESA)		
Gesamtmortalität	MELD	p=0,002 HR 1,084 (1,031 – 1,140)
	Sarkopenie nach ESA	p=0,003 HR 3,337 (1,498 – 7,430)
M. psoas Fläche (PMA)		
Gesamtmortalität	MELD	p=0,004 HR 1,077 (1,024 – 1,133)
	Sarkopenie nach PMA	p=0,001 HR 3,893 (1,761 – 8,605)
Fläche der paraspinalen Muskulatur (PSMA)		
Gesamtmortalität	MELD	p=0,002 HR 1,082 (1,029 – 1,137)
	Sarkopenie nach PSMA	n.s. (p=0,154)
M. Psoas Muskelindex (PMI)		
Gesamtmortalität	MELD	p=0,002 HR 1,082 (1,029 – 1,137)
	Sarkopenie nach PMI	n.s. (p=0,411)

Tabelle 25 Ergebnisse der multivariaten COX-RegreSSIONSmodelle. Angegeben sind der p-Wert und die „Hazard Ratio“ (HR), sowie das zugehörige Konfidenzintervall. N.s. = nicht signifikant.

Sowohl Sarkopenie nach gesamter M. erector spinae Fläche (ESA) als auch totaler M. Psoas-Muskelfläche (PMA) konnten als MELD unabhängiger Risikofaktor für Gesamtmortalität bestätigt werden. Die Hazard Ratio für die Gesamtmortalität war für Sarkopenie nach PMA höher (HR 3,893 vs HR 3,337).

Die Einteilung in sarkopene Gruppen anhand der paraspinalen Muskelfläche (PSMA) und dem M. psoas Muskelindex (PMI) zeigte in multivariater Analyse keine Assoziation zum Gesamtüberleben.

Beim gemeinsamen Einschluss von Sarkopenie nach Erector spinae Fläche (ESA), totaler Psoas-Muskelfläche (PMA) und MELD-Score in ein multivariates Regressionsmodell waren sowohl MELD-Score als auch Sarkopenie nach Psoas-Muskelfläche (PMA) prognoserelevant (Tabelle 26).

Multivariates Cox-Regressionsmodell (MELD, ESA, PMA)	
MELD	p=0,005 HR 1,075 (1,021 – 1,131)
Sarkopenie nach PMA	p<0,001 HR 3,82 (1,730 – 8,436)

Tabelle 26 Multivariate COX-Regressionsanalyse der Gesamtmortalität.

5 Diskussion

5.1 Kollektive

Patienten mit NCPVT waren bei Erstdiagnose jünger. Der Median des Erstdiagnosealters entsprach mit 43 Jahren in etwa dem berichteten medianen Alter aus der Multicenter-Studie von *Plessier et al.* von 48 Jahren (32). Für einen Unterschied in der Geschlechterverteilung ergab sich keine statistische Signifikanz. Insgesamt starben im Beobachtungsintervall mehr Patienten mit gleichzeitig vorliegender Leberzirrhose, was durch die Zirrhose-typischen Komplikationen zu erklären ist. Die Zirrhose-bedingenden Grunderkrankungen waren vorwiegend nutritiv-toxischer und viraler Genese. Im Vergleich zu einem durchschnittlichen deutschen Kollektiv war die Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankung (engl. „Non-alcoholic fatty liver disease“, NALFD) seltener (75). Insbesondere in Hinblick auf die prothrombotische Diathese bei NASH überrascht dieser geringere Anteil. Grund hierfür könnte die seit Jahren zunehmende Inzidenz der NAFLD sein, sodass in dieser retrospektive Analyse die Erkrankung noch unterrepräsentiert war (121). Mehr als 80% wiesen mindestens eine Zirrhose mit einem Child-Tourcotte-Pugh-Wert von B oder C auf. Diametral dazu war der mediane MELD bei Diagnose der Pfortaderthrombose 13.

5.2 Muskelflächen und -Indizes

Nur für das männliche Geschlecht und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ließen sich relevante Gruppenunterschiede der Mediane für einige der Muskelmesswerte von Zirrhose und Nicht-Zirrhose Patienten mit PVT nachweisen. Die Flächen der gesamten Zirkumferenz von L3 und dessen Index war größer bei männlichen LCPVT-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Pfortaderthrombose. Entgegengesetzt waren die Flächen der totalen Psoas-Muskelfläche (PMA) und dessen Index (PMI) kleiner bei männlichen Zirrhose-Patienten.

Zusammenfassend konnten keine klinisch relevanten Gruppen- oder Zeitunterschiede gefunden werden, die vor allem auch in der explorativen Analyse eine Risikoabschätzung zugelassen hätten. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeitspannen ist zudem keine sinnvolle statistische Aufarbeitung bezüglich der Wertigkeit von Muskelflächenänderungen möglich.

5.3 ROC-Analysen

Für Patienten mit NCPVT wurden ROC-Analysen anhand der 3-Jahres-Mortalität gebildet. Hier wiesen die Analysen der Erector spinae Fläche (ESA) und -Index (ESI) sowie paraspinaler Muskelfläche (PSMA) und dessen Index (PSMI) für beide Geschlechter kombiniert die größten Flächen unter der Kurve (AUC) auf. Dabei zeigten sich bis auf die Werte von L3 (L3A, L3I) und PSMI größere Werte der AUC für männliche Probanden. Die größte AUC mit 0,840 wurde

für ROC-Analysen der transversalen Psoas-Muskeldicke (TMPT) bei männlichem Geschlecht ermittelt, die größte kombinierte AUC für den PSMI (0,745 weiblich und 0,684 männlich).

Im Fall von LCPVT zeichnete sich ein anderes Bild ab. Die ROC-Analysen wurden analog der Arbeit von *Golse et al.* in Korrelation zur 1-Jahres-Mortalität berechnet. Die kombinierten Flächen unter der Kurve waren angeführt von der Paraspinalen Muskelfläche (PSMA) sowie der Erector spinae Muskelfläche (ESA), totalen Psoas-Muskelfläche (PMA) und deren Indizes (ESI, PSMI, PMI) am größten. Dabei wiesen weibliche Patienten eine noch höhere AUC auf. Die AUC der ROC-Analysen der PSMA mit 0,857 war bei weiblichen Patienten mit LCPVT am größten.

Während die ROC-Analysen vorwiegend als mathematisches Mittel zur Grenzwertbestimmung durch die angeschlossene Youden-Index Bestimmung verwendet wurden, zeigten sich geschlechterspezifisch in Subgruppen gute AUC Werte hinsichtlich der Bewertung von Sensitivität und Spezifität für die Mortalität durch Muskelflächen oder -Dicken.

Die Werte der AUC von 1-Jahres-Mortalität und totaler Psoas-Muskelfläche (PMA) von 0,857 bei weiblichem Geschlecht und 0,622 bei männlichem Geschlecht waren in etwa im Bereich der Arbeit von *Golse et al.* (verglichen mit 0,70 und 0,764) (106).

5.4 Youden-Index und Grenzwertbestimmung

Bis auf die Gesamtquerschnittsfläche der Muskelfläche von L3 (L3A), inkonsistent dem zugehörigen Index und der totalen Psoasmuskelfläche sowie dessen Index (PMA und PMI) bei NCPVT waren die männlichen Grenzwerte zur Dichotomisierung höher. Dies entspricht der gängigen Annahme, dass das männliche Geschlecht nach Eintritt der Pubertät im Schnitt über größere Muskelkraft und -querschnittsfläche verfügt (122). Die Abweichungen bei NCPVT und den Grenzwerten des M. psoas (PMA, PMI) sind durch eine mögliche Verzerrung des Versuchskollektivs zu erklären (Nur wenige Sterbefälle in 3 Jahren), sowie der methodenbedingten, möglicherweise nicht optimalen Auftrennung durch den über Youden-Index bestimmten Schwellenwert (Tabellen umfangsbedingt nicht aufgeführt).

5.5 Univariate COX-Regressionen und Überlebenszeitanalysen

In univariaten COX-Regressionen konnte ein höheres Alter im Rahmen der Erstdiagnose bei NCPVT als prognoserelevant identifiziert werden. Diese Assoziation konnte bei Patienten mit LCPVT nicht gezeigt werden. Hier war ein höherer MELD-Score bei Erstdiagnose mit einer höheren Gesamtletalität vergesellschaftet, was dem gegenwärtigen Stand des Wissens entspricht und die Wertigkeit des MELD-Scores auch bei PVT unterstreicht.

Nach Dichotomisierung in Sarkopenie-Gruppen anhand von Muskeldaten zeigten sich abhängig von vorliegender Zirrhose unterschiedliche mit der Prognose assoziierte Muskelgruppen. Bei NCPVT-Patienten waren eine niedrige Muskelfläche der gesamten paraspinalen Muskulatur (PSMA) und ein niedrigerer Index der M. Erector spinae - Fläche (ESI) nach univariater Cox-Regressionsanalyse signifikant mit höherer Mortalität assoziiert.

Patienten mit LCPVT hatten mit einem p-Wert $<0,01$ eine Assoziation von Sarkopenie nach M. erector spinae Fläche (ESA) mit höherer Gesamtmortalität nach univariaten COX-Regressionsanalysen. Auch eine niedrigere totale Muskelfläche des Psoas (PMA) zeigte eine Assoziation zur Mortalität mit einem Signifikanzniveau von ebenfalls $p<0,01$. Ähnlich, mit jedoch etwas geringer signifikanter Korrelation zur Gesamtmortalität, war auch die Kombination aus niedriger M. erector spinae und M. Psoas Fläche (Paraspinale Muskelfläche, PSMA) ein Marker für Mortalität. Da dieser Wert rechnerisch aus den bereits signifikant assoziierten ESA und PMA-Flächen besteht, ist das wenig überraschend. Die Dichotomisierung nach dem Index der PMA-Fläche (PMI) konnte laut univariaten COX-Regressionsanalysen ebenfalls Mortalität in der Niedrig-Muskelgruppe anzeigen, ohne das Signifikanzniveau nach Sarkopenie anhand der PMA zu erreichen. Die Einteilung in Sarkopenie-Gruppen nach den recherchierten Literaturwerten konnte für keine gemessene Muskelgruppe und Index einen signifikanten Bezug zur Mortalität herstellen. Die Aufteilung der gemessenen Werte in zwei Gruppen anhand des Medians als Grenzwert zeigte für die gesamte Querschnittsfläche nach L3 (L3A) und die totale Psoasfläche (PMA) einen signifikanten Risikobezug zur Mortalität. Paradoxerweise war eine kleine L3A Fläche ein protektiver Faktor. Hier sind mehrere Erklärungen anzuführen, die nicht nur maligne Adipositas einschließen, sondern auch die Tatsache, dass es sich im Wesentlichen nicht um eine Muskel-, sondern um eine reine Querschnittsfläche durch den gesamten Körper handelt. Weitere Muskelindizes und -flächen waren teils in LogRank-Testung nach Dichotomisierung mit Mortalität in Einklang zu bringen, ohne in den entsprechenden univariaten Regressionsanalysen das geforderte Signifikanzniveau von $p<0,05$ zu erreichen.

5.6 Multivariate COX-Regression

Fallzahlbedingt waren multivariate COX-Regressionsanalysen nur für Patienten mit PVT und Zirrhose möglich (LCPVT).

Nach Identifizierung der zwei wichtigsten Parameter wurde in einem finalen multivariaten Regressionsmodell gezeigt, dass in dem untersuchten Kollektiv Sarkopenie nach totaler Psoas-Muskelfläche (PMA) ein MELD-unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität war ($p<0,001$, Hazard Ratio 3,82, KI 1,73 – 8,44).

5.7 Einordnung der Ergebnisse

Sarkopenie konnte retrospektiv CT-morphologisch bewertet und mit Mortalität assoziiert werden. Diese Assoziation gelang sowohl bei Patienten mit LCPVT als auch NCPVT.

Ohne Leberzirrhose (NCPVT) waren eine niedrige paraspinale Muskelfläche (PSMA, $p=0,016$, HR 6,93, KI 1,43 – 33,6) und ein niedriger Index der M. erector spinae Fläche (ESI, $p=0,046$, HR 8,46, KI 1,03 – 62,2) relevant mit höherer Mortalität assoziiert. Die paraspinale Muskelmasse als Summe der M. erector spinae Fläche (ESA) und der totalen Psoas-Muskelfläche (PMA) war möglicherweise gegenüber den -durch die geringeren Fallzahlen bedingten- statistischen Schwankungen robust. Hinweise hierfür finden sich in den Youden-bestimmten Grenzwerten der totalen Psoas-Muskelmasse (Männer hatten nicht-konklusiv niedrigere Grenzwerte). Dies deckt sich mit der Annahme der EWGSOP nach der Sarkopenie am als Goldstandard über das Messen der gesamten Muskelmasse auf einem Querschnitt zu definieren ist (L3SMI). Dass die einzelnen Elemente des PSMA selbst auch einen Gruppenunterschied aufzeigen konnten, wurde für die ESA mit LogRank-Testung gezeigt. Eine Index-Bildung konnte hier ebenfalls mit Mortalität assoziiert werden. Für die Gruppe der NCPVT-Patienten sind weitere Beobachtungen und größere Fallzahlen notwendig. Die Bewertung in einem multifaktoriellen Regressionsmodell ist erstrebenswert und sollte in zukünftigen Untersuchungen erreicht werden.

Im Fall einer LCPVT konnten die Verknüpfung von Übersterblichkeit mit niedrigerer totaler Psoasmuskelfläche (PMA) und der totalen paraspinalen Muskelfläche (PSMA) gezeigt werden. Aufgrund der höheren Fall- und Endpunktzahlen war zudem die Beurteilung in einem kompetitiven multifaktoriellen Cox-Regressionsmodell möglich. Hier zeigte sich die totale Psoas-Fläche (PMA) als MELD unabhängiger signifikanter Marker für die Gesamtmortalität in der Sarkopenie-Gruppe. Dabei unterschieden sich die festgelegten Sarkopenie-Grenzwerte deutlich von denen der Literatur. Die Gründe hierfür sind vielschichtig und komplex (5.8). Im Besonderen sind jedoch Unterschiede in der Messhöhe sowie die verwendeten Kontrastmittelphasen von Bedeutung, die in unterschiedlichen Messwerten resultierten. So wurden die Grenzwerte für die transversale Psoas-Muskeldicke beispielsweise auf Höhe des Bauchnabels erhoben, was in der Vergangenheit aufgrund der erheblichen Varianz kritisch diskutiert wurde (115).

Im Literaturvergleich war Sarkopenie nach totaler Psoas-Muskelfläche analog der Arbeit aus dem Jahr 2017 von *Golse et al.* mit erhöhter Mortalität assoziiert (106). Die Grenzwerte unterschieden sich hier jedoch methodenbedingt, da die Arbeit von *Golse et al.* die Muskelflächenmessung nicht auf einen klaren Messpunkt definierte, sondern variabel entweder im Bereich des dritten oder vierten Lumbalwirbels bestimmt wurde. Dass die totale Psoas-Muskel-Fläche

eine relevante prognostische Bedeutung hat, konnten zuvor in unterschiedlicher Konstellation auch *Dolgin et al.*, *Toptas et al.* und *Englesbe et al.* zeigen (123),(124),(97). Bemerkenswert ist, dass die prognostische Wertigkeit der Psoas-Muskeldicke der Arbeiten von *Durand et al.* und *Gu et al.* nicht bestätigt werden konnte (114).

Die Bildung des Index brachte in dieser Arbeit bis auf den ESI bei NCPVT keinen Mehrwert, sondern verschlechterte sogar die prognostische Wertigkeit. Dass die Ergebnisse statistisch schlechter abschnitten, liegt unter anderem an fehlenden Werten zur Größenbestimmung der Patienten und damit einer Fallzahlreduktion. Auch, ob es sich bei den ermittelten Werten um Selbsteinschätzung, oder gar um durch Personal geschätzte Größen handelte, konnte retrospektiv nicht mehr herausgearbeitet werden. Entsprechende Einflüsse sind auch für die Arbeit von *Ebadi et al.* zu beachten (117).

Für NCPVT konnte eine Assoziation von CT-morphologisch reduzierter Muskelmasse im Sinne einer Sarkopenie mit höherer Mortalität gezeigt werden. Zusätzlich konnten mögliche Grenzwertvorschläge für ein monozentrisches deutsches Kollektiv gegeben werden, die möglicherweise eine relevante Sarkopenie anzeigen. Die Grenzwerte unterschieden sich von denen des Zirrhose-Kollektivs. Sarkopenie nach PSMA lag zu 38,8% im NCPVT-Kollektiv vor. *Lattanzi* berichtete 2019 über eine ähnliche Rate an Patienten mit klinisch relevanter Sarkopenie nach L3SMI ohne Zirrhose und PVT (übertragen etwa 35%) (118). Die Rollen der gesamten paraspinalen Muskelfläche (PSMA) und der Erector Spinae Muskelfläche (ESA) als Surrogat-Parameter für L3SMA bzw. L3SMI wurde bisher nicht untersucht.

Nach totaler Psoas-Muskelfläche (PMA) waren 27,3% aller Patienten mit LCPVT sarkopen. Damit ist der Anteil der Patienten mit Sarkopenie und Zirrhose etwas höher als die von *Golse et al.* berichteten 22%, beinhaltet jedoch vorwiegend hospitalisierte Patienten mit höherer Rate an Dekompensationen (106). Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose wurden Sarkopenie-Raten von bis zu 58% beschrieben (118).

Die Bedeutung von Sarkopenie auf das Outcome von Patienten mit LCPVT wurde unterstrichen. Hierbei zeigte sich die totale Psoas Muskelfläche als exklusiver MELD-unabhängiger Risikofaktor für einen letalen Verlauf. Im Kontext einer Zirrhose konnte die möglicherweise funktionell übergeordnete Rolle des M. psoas bestätigt werden, die zuvor bereits in anderen Arbeiten postuliert wurde (106, 114, 124).

5.8 Limitationen und Ausblick

Muskelmasse und -qualität sind erheblich von Ethnie und Herkunft abhängig (125). Weder die in der Literatur erhobenen Grenzwerte noch die in der aktuellen Arbeit eingeschlossenen Fälle

wurden ethnienpezifisch bestimmt. Auch innerethnische, lokale Einflüsse auf die Muskelmasse sind denkbar und kaum herauszufiltern. Zudem spielt das Alter eine tragende Rolle im Kreislauf des Muskelabbaus (126, 127). Unklar ist ferner das Zusammenspiel von unterschiedlichen chronischen Erkrankungen und einer Pfortaderthrombose auf die Muskelmasse und dem kritischen Wert für die prognostische Wertung.

Durch das Dichotomisieren anhand von Lagemaßen wie dem Median konnte bis auf die totale Psoas-Muskelfläche keine Risikostratifizierung erreicht werden. Weitere Lagemaßparameter könnten in Folgeuntersuchungen hinsichtlich ihrer prognostischen Wertbarkeit evaluiert werden. Die meisten der Sarkopenie-definierenden Grenzwerte dieser Arbeit wurden durch Youden-Indexbildung festgelegt. Fallzahlbedingt wurden LCPVT-Grenzwerte anhand der 1-Jahres-Mortalität und NCPVT-Grenzwerte unter Verwendung der 3-Jahres-Mortalität gebildet. Eine Angleichung der Verfahren wäre zur besseren Vergleichbarkeit anzustreben.

Die Anwendbarkeit der univariaten COX-Regression war grenzwertig für Patienten mit NCPVT. Eine multivariate Untersuchung war fallzahlbedingt nur bei Patienten mit LCPVT möglich. Im gleichen Sinne ist eine multivariate Analyse auch für Patienten mit NCPVT anzustreben und die Ergebnisse der univariaten Analysen zu validieren. Hierfür ist eine Fallzahlsteigerung notwendig, die unter anderem durch einen multizentrischen Ansatz ermöglicht werden kann.

Zur weiteren Differenzierung des Einflusses einer Pfortaderthrombose auf Patienten mit Leberzirrhose sollte ein möglichst angeglichenes Zirrhose-Kollektiv herangezogen und die kritische Sarkopenie verglichen werden. Hier wäre auch eine Bewertung über mögliche Subgruppeneffekte bei sarkopenen Patienten auf eine mögliche prognostische Wertung einer Pfortaderthrombose auf den natürlichen Verlauf einer Leberzirrhose möglich. Zu erwähnen ist, dass es sich bei den untersuchten Patienten um ein Zirrhose-Kollektiv mit fortgeschrittener Lebererkrankung handelte, was durch das vorwiegend hospitalisierte Patienten Klientel begründet ist. Der Modus der CT-Evaluation zur Diagnosestellung begünstigt diesen Sachverhalt, da Schnittbildgebungen nicht in den normalen Behandlungspfaden von ambulant geführten Zirrhose-Patienten vorgesehen sind. Die Ergebnisse müssen entsprechend ihrer Übertragbarkeit auf diese Klientel überprüft werden. Ein größerer Einfluss von Sarkopenie bzw. Frailty auf Patienten mit höherem MELD-Stadium wurde berichtet (105).

Zu klären ist, ob an der alleinigen Messung der Mm. psoas und der Mm. erector spinae festzuhalten ist oder ob die Ausweitung auf die gesamte Muskelfläche auf L3 (L3SMA) einen Mehrwert bietet. Eine klare Einordnung ist in der Literatur bisher nicht gegeben. Methodisch lässt

sich durch die Messung eines Muskels eine einfachere Messmethode postulieren, die durch neuere Methoden von Machine-Learning oder im Geringeren automatisierter Software auch in großer Fallzahl zügig durchgeführt werden kann. Ein möglicher Algorithmus wurde bereits untersucht (128). Der M. psoas wurde im Kontext einer Leberzirrhose zudem als sehr sensitiv für das Anzeigen von Sarkopenie beschrieben und ist damit möglicherweise der Messung der gesamten Muskelfläche überlegen (106, 114, 124). In der Vertikalen erweiterte, volumetrische und qualitative Einschätzungen könnten einen Mehrwert bieten und sind bei einer einzigen Muskelgruppe deutlich einfacher zu realisieren. Zu beachten sind hier die möglichen Effekte einer Hüft- oder Knie-Operation auf die Muskelmasse des Psoasmuskels, während Aszites einen Effekt auf die Bauchmuskeln und damit die komplette skelettale Muskelfläche hat (117). Der Abgleich mit dem L3SMI wäre zudem erstrebenswert.

Ob die Koinzidenz von Pfortaderthrombose und Zirrhose Auswirkungen auf den Grenzwert der kritischen Muskelmasse für die Prädiktion eines letalen Ausgangs hat, ist eine zu klärende Fragestellung. Die nur schlechte Korrelation mit den zuvor berichteten Literaturwerten schließt eine solche These ein.

Unklar ist weiterhin, ob ein Zusammenhang von Sarkopenie und Ausmaß der Pfortaderthrombose besteht – und inwiefern sich die bisher geltenden beschreibenden Klassifikationen für die Darstellung dieses Zusammenhangs eignen. In diesem Themenkomplex ist eingewoben, die Rolle des chronischen Bestehens und der kavernösen Transformation als direkten Takt- und Einflussgeber für den natürlichen Verlauf und Sarkopenie zu klären.

Der retrospektive Charakter und das Versuchsdesign bedingten nicht klar definierte Untersuchungsintervalle, sowie die limitierte Aussagekraft mit rein explorativem Charakter. Eine prospektive Studie mit zeitlich definierten CT-Untersuchen sowie die Ergänzung von weiteren Frailty oder Sarkopenie definierenden Untersuchungen mit Erfassung weiterer Endpunkte ist sinnvoll. Durch die Messung von Muskelflächen aus Schnittbildgebungen ist keine objektivierbare Korrelation zur Funktion, qualitativen Muskelkraft oder nutritivem Status möglich. Damit werden Kernaspekte des Gebrechlichkeit-Konzeptes nicht erfasst. Funktionelle Parametererhebung wie beispielsweise „Gehtests“ in einer prospektiven Studie sollten in Korrelation gesetzt werden. Über solche Untersuchungen wäre nicht nur eine weitere Differenzierung hinsichtlich dieser Parameter möglich, sondern sie könnten auch Zusatzinformationen darüber liefern, ob ein kritischer Schwellenwert, ein linearer oder anderweitiger Zusammenhang zwischen Muskelfläche und Mortalität besteht. Weiterhin sollten klare Kriterien über die zu analysierende CT-Phase und Messhöhe festgelegt werden.

6 Zusammenfassung

Sarkopenie ist ein Epiphänomen und Kernelement von Gebrechlichkeit. Für verschiedene Erkrankungen konnte bereits eine Assoziation von Sarkopenie und kompliziertem, schwereren oder letalen Verlauf nachgewiesen werden. Auch für die Endstrecke von chronischen Lebererkrankungen, der Leberzirrhose, konnte ein solcher Zusammenhang gezeigt werden. Offener Diskurs besteht darüber, Gebrechlichkeit oder Sarkopenie klinisch sinnvoll und objektivierbar zu erfassen. Die Messung von Muskelflächen in Schnittbildgebungen nimmt einen wichtigen Stellenwert ein. Unklar ist, welche Muskeln und Messparameter die prognostisch höchste Wertigkeit besitzen und welche Grenzwerte für die Definition von Sarkopenie insbesondere im Kontext von Lebererkrankungen gelten. Für Patienten mit NCPVT gibt es bisher kaum Untersuchungen hinsichtlich kritischer Sarkopenie und dem Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Durch die pathophysiologischen Auswirkungen einer Pfortaderthrombose und der Ähnlichkeit zum treibenden Pathomechanismus einer Leberzirrhose ist ein Zusammenhang zu postulieren.

In dieser Arbeit wurden verschiedene CT-morphologisch erhobene Sarkopenie-Parameter bestimmt, kritische Sarkopenie-Grenzwerte nach Grunderkrankung definiert und auf ihre prognostische Wertung für einen letalen Verlauf überprüft. Retrospektiv wurden 49 Patienten mit NCPVT und 55 Patienten mit LCPVT mit vorwiegend hospitalisiertem Verlauf in die Auswertung aufgenommen. Solide Tumoren waren ein Ausschlusskriterium. Sarkopenie nach totaler M. Psoas Fläche wies für Zirrhose Patienten mit PVT (LCPVT) eine prognostische Relevanz auf. Entsprechend galt dies für die Fläche der paraspinalen Muskulatur (PSMA) im Fall einer nicht-zirrhosischen Pfortaderthrombose (NCPVT). Die analog der Arbeit von *Golse et al.* bestimmten Sarkopenie Grenzwerte betragen 41,5 cm² und 48,5 cm² (♀/♂, PSMA) bei NCPVT- und 9,5 cm² sowie 10,6 cm² (♀/♂, PMA) bei LCPVT-Patienten(106). Sarkopenie nach den so bestimmten Grenzwerten lag in 38,8% (NCPVT) beziehungsweise 27,3% (LCPVT) vor. Das Unterschreiten der Schwellenwerte war bei NCPVT-Patienten mit einem p-Wert von 0,016 mit einer Übersterblichkeit (Hazard Ratio 6,93) assoziiert. Bei einer LCPVT zeigte sich in der Gruppe mit niedriger Muskelfläche eine mehr als dreifache Wahrscheinlichkeit für einen letalen Ausgang mit einer Hazard Ratio von 3,82 (p<0,001).

Zum ersten Mal konnten Grenzwerte für Sarkopenie nach paraspinaler Skelettmuskelfläche (PSMA) im Fall einer NCPVT in einem unizentrischen, nationalen Kollektiv vorgeschlagen werden. Darüber hinaus wurde eine prognostische Relevanz für die Gesamtmortalität gezeigt. Die Bedeutung der totalen Psoas-Muskelfläche als MELD-unabhängiger prognostischer Risikofaktor der Sarkopenie für Mortalität wurde für Patienten mit LCPVT bestätigt. Zusätzlich

wurden für dieses Kollektiv ebenfalls Grenzwerte bei einer eindeutigen und definierten Untersuchungshöhe publiziert und der Stellenwert des M. Psoas bei Leberzirrhose als möglicher Kennmuskel unterstrichen.

Limitationen in Fallzahl, Zentrumsbindung und Versuchsdesign sowie zum Teil fehlendes Follow-Up schränken die Wertigkeit der Ergebnisse ein. Prospektive und um funktionelle Parameter ergänzte Untersuchungen sind zur Bestätigung und Schärfung der Ergebnisse nötig.

7 Literaturverzeichnis

1. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG et al. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 151(4):574-577.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.033.
2. CC by 3.0. Yerdel-Klassifikation. Verfügbar unter: [Web] https://www.researchgate.net/publication/283236597_Imaging_Diagnosis_of_Splanchnic_Venous_Thrombosis/figures?lo=1.
3. Drenckhahn D, Hrsg. Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem. 17., durchgesehene Auflage. München: Elsevier; 2008. (Anatomiemakroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie / Benninghoff; Drenckhahn ; Bd. 1).
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64(1):179–202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
5. Nery F, Chevret S, Condat B, Raucourt E de, Boudaoud L, Rautou P-E et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61(2):660–7. doi: 10.1002/hep.27546.
6. Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, Riccardi L, Garcovich M, Gasbarrini A et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World J Gastroenterol* 2019; 25(31):4437–51. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4437.
7. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9(9):1713–23. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04429.x.
8. Mantaka A, Augoustaki A, Kouroumalis EA, Samonakis DN. Portal vein thrombosis in cirrhosis: diagnosis, natural history, and therapeutic challenges. *Ann Gastroenterol* 2018; 31(3):315–29. doi: 10.20524/aog.2018.0245.
9. Turco L, Schepis F, Villa E. The Role of Anticoagulation in Treating Portal Hypertension. *Curr Hepatol Rep* 2018; 17(3):200–8. doi: 10.1007/s11901-018-0406-x.
10. Stine JG, Shah NL, Argo CK, Pelletier SJ, Caldwell SH, Northup PG. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transpl* 2015; 21(8):1016–21. doi: 10.1002/lt.24134.
11. Chan SL, Chong CCN, Chan AWH, Poon DMC, Chok KSH. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016. *World J Gastroenterol* 2016; 22(32):7289–300. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7289.
12. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Esposito F, Giorgio A, Sorrentino P et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging* 2006; 31(5):537–44. doi: 10.1007/s00261-005-0150-x.
13. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(1):22–40. doi: 10.1016/j.jceh.2014.12.008.
14. Akkiz H, Carr BI, Kuran S, Karaoğullarından Ü, Üsküdar O, Tokmak S et al. Macroscopic Portal Vein Thrombosis in HCC Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018:3120185. doi: 10.1155/2018/3120185.
15. Piscaglia F, Gianstefani A, Ravaioli M, Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E et al. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16(5):658–67. doi: 10.1002/lt.22044.
16. Abbitt PL. Portal vein thrombosis: Imaging features and associated etiologies. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 1992; 21(4):117–47. doi: 10.1016/0363-0188(92)90036-F.

17. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12(13):2115–9. doi: 10.3748/wjg.v12.i13.2115.
18. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 2002; 34(7):535–8. doi: 10.1055/s-2002-33210.
19. Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, Oguz D, Ozcan M, Bahar K et al. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(3):339–43.
20. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156(6):1582–1599.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.265.
21. Khanna R, Sarin SK. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatol Int* 2018; 12(Suppl 1):148–67. doi: 10.1007/s12072-018-9844-3.
22. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçın K, Olliff S, Buckels J et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69(9):1873–81. doi: 10.1097/00007890-200005150-00023.
23. Köckritz L von, Gottardi A de, Trebicka J, Praktiknjo M. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5(2):148–56. doi: 10.1093/gastro/gox014.
24. Suarez Artacho G, Barrera Pulido L, Alamo Martinez JM, Serrano Diez-Canedo J, Bernal Bellido C, Marín Gomez LM et al. Outcomes of liver transplantation in candidates with portal vein thrombosis. *Transplant Proc* 2010; 42(8):3156–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.057.
25. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 57(1):203–12. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.034.
26. Vogl TJ, Reith W, Rummeny E-J. *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10454854>.
27. Macsweeney JE, Cosgrove DO, Arenson J. Colour Doppler energy (power) mode ultrasound. *Clinical Radiology* 1996; 51(6):387–90. doi: 10.1016/S0009-9260(96)80155-3.
28. Furuse J, Maru Y, Mera K, Sumi H, Yoshino M, Yokoyama Y et al. Visualization of blood flow in hepatic vessels and hepatocellular carcinoma using B-flow sonography. *J. Clin. Ultrasound* 2001; 29(1):1–6. doi: 10.1002/1097-0096(200101)29:1<1::aid-jcu1>3.0.co;2-f.
29. Chen Y, Jin Z. Currents and Prospects of the Clinical Applications of the Third-generation Dual-source CT. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2017; 39(1):1–3. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.01.001.
30. Marin D, Boll DT, Mileto A, Nelson RC. State of the art: dual-energy CT of the abdomen. *Radiology* 2014; 271(2):327–42. doi: 10.1148/radiol.14131480.
31. Webb AG, van de Moortele PF. The technological future of 7 T MRI hardware. *NMR Biomed* 2016; 29(9):1305–15. doi: 10.1002/nbm.3315.
32. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010; 51(1):210–8. doi: 10.1002/hep.23259.
33. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40(5):736–41. doi: 10.1016/j.jhep.2004.01.001.
34. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:34. doi: 10.1186/1471-230X-7-34.
35. DeLeve LD, Valla D-C, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;

- 49(5):1729–64. doi: 10.1002/hep.22772.
36. Qi X, Guo X, Yoshida EM, Méndez-Sánchez N, Stefano V de, Tacke F et al. Transient portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *BMC Med* 2018; 16(1):83. doi: 10.1186/s12916-018-1069-8.
37. Quirk M, Kim YH, Saab S, Lee EW. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(12):3462–71. doi: 10.3748/wjg.v21.i12.3462.
38. Connolly GC, Chen R, Hyrien O, Mantry P, Bozorgzadeh A, Abt P et al. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thromb Res* 2008; 122(3):299–306. doi: 10.1016/j.thromres.2007.10.009.
39. Noronha Ferreira C, Seijo S, Plessier A, Silva-Junior G, Turon F, Rautou P-E et al. Natural history and management of esophagogastric varices in chronic noncirrhotic, nontumoral portal vein thrombosis. *Hepatology* 2016; 63(5):1640–50. doi: 10.1002/hep.28466.
40. Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Dilawari JB, Suri S. Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007; 56(7):1001–8. doi: 10.1136/gut.2006.103606.
41. Llop E, Juan C de, Seijo S, García-Criado A, Abraldes JG, Bosch J et al. Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history. *Gut* 2011; 60(6):853–60. doi: 10.1136/gut.2010.230201.
42. Chandra R, Kapoor D, Tharakan A, Chaudhary A, Sarin SK. Portal biliopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(10):1086–92. doi: 10.1046/j.1440-1746.2001.02562.x.
43. Sarin SK, Khanna R. Non-cirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2014; 18(2):451–76. doi: 10.1016/j.cld.2014.01.009.
44. Srivastava A, Yadav SK, Yachha SK, Thomas MA, Saraswat VA, Gupta RK. Pro-inflammatory cytokines are raised in extrahepatic portal venous obstruction, with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(6):979–86. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06706.x.
45. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6):1406–12. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01830.x.
46. D'Amico G, Franchis R de. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38(3):599–612. doi: 10.1053/jhep.2003.50385.
47. Dell'Era A, Iannuzzi F, Fabris FM, Fontana P, Reati R, Grillo P et al. Impact of portal vein thrombosis on the efficacy of endoscopic variceal band ligation. *Dig Liver Dis* 2014; 46(2):152–6. doi: 10.1016/j.dld.2013.08.138.
48. Stine JG, Shah PM, Cornella SL, Rudnick SR, Ghabril MS, Stukenborg GJ et al. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2015; 7(27):2774–80. doi: 10.4254/wjh.v7.i27.2774.
49. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010; 16(1):83–90. doi: 10.1002/lt.21941.
50. Berry K, Taylor J, Liou IW, Ioannou GN. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(3):585–93. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.010.
51. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012; 265(1):124–32. doi: 10.1148/radiol.12112236.
52. Anstee QM, Wright M, Goldin R, Thursz MR. Parenchymal extinction: coagulation and hepatic fibrogenesis. *Clin Liver Dis* 2009; 13(1):117–26. doi: 10.1016/j.cld.2008.09.013.
53. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21(5):1238–47.

54. Anstee QM, Goldin RD, Wright M, Martinelli A, Cox R, Thursz MR. Coagulation status modulates murine hepatic fibrogenesis: implications for the development of novel therapies. *J Thromb Haemost* 2008; 6(8):1336–43. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03015.x.
55. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143(5):1253-1260.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.018.
56. Vilaseca M, García-Calderó H, Lafoz E, García-Irigoyen O, Avila MA, Reverter JC et al. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatology* 2017; 65(6):2031–44. doi: 10.1002/hep.29084.
57. Cool J, Rosenblatt R, Kumar S, Lucero C, Fortune B, Crawford C et al. PORTAL VEIN THROMBOSIS PREVALENCE AND ASSOCIATED MORTALITY IN CIRRHOSIS IN A NATIONALLY REPRESENTATIVE INPATIENT COHORT. *J Gastroenterol Hepatol* 2018. doi: 10.1111/jgh.14501.
58. Ponziani FR, Zocco MA, Senzolo M, Pompili M, Gasbarrini A, Avolio AW. Portal vein thrombosis and liver transplantation: implications for waiting list period, surgical approach, early and late follow-up. *Transplant Rev (Orlando)* 2014; 28(2):92–101. doi: 10.1016/j.trre.2014.01.003.
59. Qi X, Dai J, Jia J, Ren W, Yang M, Li H et al. Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24(1):51-9, 4 p following 59. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.qix.
60. Benmassaoud A, AlRubaiy L, Yu D, Chowdary P, Sekhar M, Parikh P et al. A stepwise thrombolysis regimen in the management of acute portal vein thrombosis in patients with evidence of intestinal ischaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2019. doi: 10.1111/apt.15479.
61. Rodrigues SG, Sixt S, Abraldes JG, Gottardi A de, Klinger C, Bosch J et al. Systematic review with meta-analysis: portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49(1):20–30. doi: 10.1111/apt.15044.
62. Ville Goyet J de, D'Ambrosio G, Grimaldi C. Surgical management of portal hypertension in children. *Semin Pediatr Surg* 2012; 21(3):219–32. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.005.
63. Balducci G, Sterpetti AV, Ventura M. A short history of portal hypertension and of its management. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(3):541–5. doi: 10.1111/jgh.13200.
64. Lautz TB, Keys LA, Melvin JC, Ito J, Superina RA. Advantages of the meso-Rex bypass compared with portosystemic shunts in the management of extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Am Coll Surg* 2013; 216(1):83–9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.013.
65. Strunk H, Marinova M. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt (TIPS): Pathophysiologische Grundlagen, gegenwärtige Indikationen und Ergebnisse mit Review der Literatur. *Rofo* 2018; 190(8):701–11. doi: 10.1055/a-0628-7347.
66. Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60(6):846–52. doi: 10.1136/gut.2010.228023.
67. Ferrarese A, Zanetto A, Germani G, Burra P, Senzolo M. Rethinking the role of non-selective beta blockers in patients with cirrhosis and portal hypertension. *World J Hepatol* 2016; 8(24):1012–8. doi: 10.4254/wjh.v8.i24.1012.
68. Schultheiß M, Bettinger D, Praktijnjo M, Klinger C, Trebicka J, Mücke V et al. Therapie der akuten, ausgedehnten, nicht-zirrhatischen Pfortaderthrombose: Erste Ergebnisse einer deutschen Multizenterstudie. In: 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie – 13. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie gemeinsam mit den Arbeitsgemeinschaften der DGAV: Georg Thieme Verlag KG; 2019 (Zeitschrift für Gastroenterologie).
69. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;

- 153(2):480-487.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.042.
70. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; 70(1):151–71. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
71. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018; 392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
72. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44(1):217–31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
73. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(41):11567–83. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.
74. Friedman SL. Hepatic Fibrosis: Emerging Therapies. *Dig Dis* 2015; 33(4):504–7. doi: 10.1159/000374098.
75. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis: Part 1 of a Series on Liver Cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(6):85–91. doi: 10.3238/arztebl.2013.0085.
76. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015; 63(5):1272–84. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004.
77. Kim MY, Jeong WK, Baik SK. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2014; 20(15):4300–15. doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4300.
78. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5(2):79–89. doi: 10.1093/gastro/gox012.
79. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018; 68(3):563–76. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.020.
80. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(8):e2877. doi: 10.1097/MD.0000000000002877.
81. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45(3):797–805. doi: 10.1002/hep.21563.
82. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. *Dtsch Arztebl International* 2019; 116(38):1688-. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=209906>.
83. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2):464–70. doi: 10.1053/jhep.2001.22172.
84. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8):646–9. doi: 10.1002/bjs.1800600817.
85. Riemann JF, Fischbach W, Galle PR. Referenz Gastroenterologie; 2019.
86. Haj M, Rockey DC. Predictors of clinical outcomes in cirrhosis patients. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34(4):266–71. doi: 10.1097/MOG.0000000000000450.
87. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
88. Donatelli NS, Somes J. What is Frailty? *J Emerg Nurs* 2017; 43(3):272–4. doi: 10.1016/j.jen.2017.03.003.

89. Weltgesundheitsorganisation. World report on ageing and health. Geneva: WHO; 2015.
90. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
91. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 22:100–6. doi: 10.1016/j.coph.2015.04.003.
92. Angulo J, El Assar M, Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol Aspects Med* 2016; 50:1–32. doi: 10.1016/j.mam.2016.06.001.
93. Onder G, Vetrano DL, Marengoni A, Bell JS, Johnell K, Palmer K. Accounting for frailty when treating chronic diseases. *European Journal of Internal Medicine* 2018; 56:49–52. doi: 10.1016/j.ejim.2018.02.021.
94. Pedersen M, Cromwell J, Nau P. Sarcopenia is a Predictor of Surgical Morbidity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(10):1867–72. doi: 10.1097/MIB.0000000000001166.
95. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(10):1718–25. doi: 10.1093/ndt/gfv133.
96. Ryan E, McNicholas D, Creavin B, Kelly ME, Walsh T, Beddy D. Sarcopenia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(1):67–73. doi: 10.1093/ibd/izy212.
97. Toptas M, Yalcin M, Akkoc İ, Demir E, Metin C, Savas Y et al. The Relation between Sarcopenia and Mortality in Patients at Intensive Care Unit. *Biomed Res Int* 2018; 2018:5263208. doi: 10.1155/2018/5263208.
98. García-Pagàn JC, Santos C, Barberá JA, Luca A, Roca J, Rodríguez-Roisin R et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996; 111(5):1300–6. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898644.
99. Sinclair M. Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis-Moving from Research to Clinical Practice. *Nutrients* 2019; 11(10). doi: 10.3390/nu11102454.
100. Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A et al. Frailty in advanced liver disease. *Liver Int* 2018; 38(12):2117–28. doi: 10.1111/liv.13917.
101. Kok B, Tandon P. Frailty in Patients With Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16(2):215–25. doi: 10.1007/s11938-018-0179-x.
102. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2017; 66(2):564–74. doi: 10.1002/hep.29219.
103. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6:e102. doi: 10.1038/ctg.2015.31.
104. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, Gaspersz MP, Bot D, Darwish Murad S et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol* 2018; 68(4):707–14. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.030.
105. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012; 18(10):1209–16. doi: 10.1002/lt.23495.
106. Golse N, Bucur PO, Ciaccio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2017; 23(2):143–54.

- doi: 10.1002/lt.24671.
107. Buchar B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients* 2020; 12(1). doi: 10.3390/nu12010186.
108. Montgomery J, Englesbe M. Sarcopenia in Liver Transplantation. *Curr Transplant Rep* 2019; 6(1):7–15. doi: 10.1007/s40472-019-0223-3.
109. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2017; 23(5):625–33. doi: 10.1002/lt.24750.
110. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12(10):e0186990. doi: 10.1371/journal.pone.0186990.
111. Ooi PH, Hager A, Mazurak VC, Dajani K, Bhargava R, Gilmour SM et al. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transpl* 2019; 25(9):1422–38. doi: 10.1002/lt.25591.
112. van Vugt JLA, van den Coebergh Braak RRJ, Schippers HJW, Veen KM, Levolger S, Bruin RWF de et al. Contrast-enhancement influences skeletal muscle density, but not skeletal muscle mass, measurements on computed tomography. *Clin Nutr* 2018; 37(5):1707–14. doi: 10.1016/j.clnu.2017.07.007.
113. Pinto Dos Santos D, Kloeckner R, Koch S, Hoppe-Lotichius M, Zöller D, Toenges G et al. Sarcopenia as prognostic factor for survival after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019. doi: 10.1097/MEG.0000000000001552.
114. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014; 60(6):1151–7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.026.
115. Gu DH, Kim MY, Seo YS, Kim SG, Lee HA, Kim TH et al. Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24(3):319–30. doi: 10.3350/cmh.2017.0077.
116. Paternostro R, Lampichler K, Bardach C, Asenbaum U, Landler C, Bauer D et al. The value of different CT-based methods for diagnosing low muscle mass and predicting mortality in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2019; 39(12):2374–85. doi: 10.1111/liv.14217.
117. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, Dasarathy S, Kappus MR, Dunn MA et al. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(6):1053–62. doi: 10.1002/jcsm.12349.
118. Lattanzi B, Gioia S, Di Cola S, D'Ambrosio D, Nardelli S, Tavano D et al. Prevalence and impact of sarcopenia in non-cirrhotic portal hypertension. *Liver Int* 2019. doi: 10.1111/liv.14160.
119. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou L-Q, Yeh BM et al. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation* 2016; 100(8):1692–8. doi: 10.1097/TP.0000000000001232.
120. WHO World Health Organization. Body mass index - BMI. In: .
121. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; 69(4):896–904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
122. Högl W, Blimkie CJR, Cowell CT, Inglis D, Rauch F, Kemp AF et al. Sex-specific developmental changes in muscle size and bone geometry at the femoral shaft. *Bone* 2008; 42(5):982–9. doi: 10.1016/j.bone.2008.01.008.
123. Dolgin NH, Smith AJ, Harrington SG, Movahedi B, Martins PNA, Bozorgzadeh A. Association Between Sarcopenia and Functional Status in Liver Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*

2018. doi: 10.6002/ect.2018.0018.
- 124.Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C et al. Sarcopenia and Post-Liver Transplant Mortality. *J Am Coll Surg* 2010; 211(2):271–8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039.
- 125.Jensen B, Moritoyo T, Kaufer-Horwitz M, Peine S, Norman K, Maisch MJ et al. Ethnic differences in fat and muscle mass and their implication for interpretation of bioelectrical impedance vector analysis. *Appl Physiol Nutr Metab* 2019; 44(6):619–26. doi: 10.1139/apnm-2018-0276.
- 126.Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison E. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol* 2015; 230(11):2618–25. doi: 10.1002/jcp.25001.
- 127.Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50 Spec No:11–6. doi: 10.1093/gerona/50a.special_issue.11.
- 128.Miller BS, Ignatoski KM, Daignault S, Lindland C, Doherty M, Gauger PG et al. Worsening central sarcopenia and increasing intra-abdominal fat correlate with decreased survival in patients with adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2012; 36(7):1509–16. doi: 10.1007/s00268-012-1581-5.

8 Anhang

<i>Faktor</i>	<i>Grenzwert</i>	<i>Endpunkt</i>	<i>Gruppe</i>	<i>P-Wert</i>	<i>HR (95% KI)</i>
L3A	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,906	0,961 (0,494-1,867)
L3A	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,048	0,505 (0,256-0,994)
L3I	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,099	0,532 (0,251-1,127)
L3I	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,054	0,502 (0,249-1,011)
ESA	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,004	3,104 (1,421-6,779)
ESA	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,790	1,095 (0,561-2,138)
ESA	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,920	1,036 (0,515-2,087)
ESI	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,899	1,047 (0,520-2,108)
ESI	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,827	0,926 (0,466-1,842)
ESI	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,327	0,703 (0,348-1,422)
PSMA	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,015	2,571 (1,199-5,512)
PSMA	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,354	1,371 (0,703-2,671)
PSMA	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,959	0,982 (0,480-2,006)
PSMI	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,769	1,108 (0,557-2,204)
PSMI	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,786	1,100 (0,553-2,189)
PSMI	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,259	0,433 (0,101-1,852)
PMA	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,001	3,271 (1,584-6,754)
PMA	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,035	2,080 (1,053-4,108)
PMA	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,287	1,476 (0,721-3,022)
PMI	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,036	2,367 (1,060-5,283)
PMI	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,619	1,190 (0,600-2,362)
PMI	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,202	1,682 (0,757-3,737)
APMT	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,349	1,437 (0,672-3,073)
APMT	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,748	1,116 (0,571-2,182)
APMTH	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,701	1,159 (0,545-2,465)
APMTH	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,921	0,966 (0,487-1,918)
TPMT	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,194	1,557 (0,798-3,037)
TPMT	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,136	1,667 (0,851-3,267)
TPMTH	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,278	1,467 (0,733-2,936)
TPMTH	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,225	1,532 (0,769-3,054)
TPMTH	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,230	1,578 (0,749-3,326)
L3A	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,068	3,411 (0,913-12,755)
L3A	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,790	0,836 (0,244-3,120)
L3I	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,787	1,218 (0,291-5,106)
L3I	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,928	0,938 (0,234-3,760)
ESA	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,069	6,906 (0,863-55,263)
ESA	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,310	2,053 (0,513-8,223)
ESI	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,046	8,459 (1,034-69,219)
ESI	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,177	2,708 (0,638-11,491)
PMA	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,159	2,578 (0,690-9,629)
PMA	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,830	0,866 (0,232-3,235)
PMI	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,088	4,029 (0,812-19,981)
PMI	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,646	0,715 (0,170-2,996)
PSMA	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,016	6,930 (1,429-33,596)
PSMA	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,747	1,242 (0,333-4,632)
PSMI	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,134	3,426 (0,683-17,178)
PSMI	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,793	0,825 (0,196-3,464)
APMT	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	NB	NB
APMT	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,496	0,630 (0,167-2,378)
APMTH	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	NB	NB
APMTH	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,407	0,546 (0,130-2,285)
TPMT	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,083	3,203 (0,857-11,965)
TPMT	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,675	1,328 (0,352-5,008)

TPMTH	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,175	2,616 (0,653-10,488)
TPMTH	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,956	1,040 (0,257-4,200)

Tabelle 27 Ergebnisse univariate COX-Regressionen nach Dichotomisierung. Der Terminus „Grenzwert“ bezieht sich auf die in Tabelle 17 und Tabelle 18 berichteten Sarkopenie-definierenden Werte, die als Korrelationsfaktor verwendet wurden um Gruppenunterschiede zu untersuchen. 3JM = 3-Jahres Überleben, 1JM = 1-Jahres Überleben, LIT = Literatur, MED = Median, NB = Nicht bestimmbar.

<i>Item</i>	<i>Grenzwert</i>	<i>Endpunkt</i>	<i>Gruppe</i>	<i>Chi-Quadrat</i>	<i>P-Wert</i>
APMT	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,886	0,347
APMT	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,103	0,748
APMT	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	17,52	0,000
APMT	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,472	0,492
APMTH	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,148	0,701
APMTH	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,01	0,921
APMTH	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	19,774	0,000
APMTH	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,709	0,400
ESA	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	8,949	0,003
ESA	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,071	0,790
ESA	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,01	0,920
ESA	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	4,481	0,034
ESA	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	1,078	0,299
ESA	LIT	Gesamtmortalität	NCPVT	4,059	0,044
ESI	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,016	0,899
ESI	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,048	0,827
ESI	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,969	0,325
ESI	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	5,662	0,017
ESI	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	1,971	0,160
L3A	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,014	0,906
L3A	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	4,066	0,044
L3A	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	3,761	0,052
L3A	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,071	0,789
L3I	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	2,8	0,094
L3I	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	3,869	0,049
L3I	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	0,073	0,787
L3I	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,008	0,928
PMA	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	11,453	0,001
PMA	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	4,636	0,031
PMA	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	1,148	0,284
PMA	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	2,136	0,144
PMA	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,046	0,830
PMI	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	4,693	0,030
PMI	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,248	0,619
PMI	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	1,665	0,197
PMI	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	3,410	0,065
PMI	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,213	0,644
PSMA	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	6,324	0,012
PSMA	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,865	0,352
PSMA	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	0,003	0,959
PSMA	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	7,755	0,005
PSMA	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,105	0,746
PSMI	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	0,086	0,769
PSMI	MED	Gesamtmortalität	LCPVT	0,074	0,786
PSMI	LIT	Gesamtmortalität	LCPVT	1,351	0,245
PSMI	3JM	Gesamtmortalität	NCPVT	2,523	0,112
PSMI	MED	Gesamtmortalität	NCPVT	0,069	0,792
TPMT	1JM	Gesamtmortalität	LCPVT	1,711	0,191

TPMT	MED	Gesamt mortalität	LCPVT	2,268	0,132
TPMT	3JM	Gesamt mortalität	NCPVT	3,347	0,067
TPMT	MED	Gesamt mortalität	NCPVT	0,177	0,674
TPMTH	1JM	Gesamt mortalität	LCPVT	1,188	0,276
TPMTH	MED	Gesamt mortalität	LCPVT	1,493	0,222
TPMTH	LIT	Gesamt mortalität	LCPVT	1,465	0,226
TPMTH	3JM	Gesamt mortalität	NCPVT	1,988	0,159
TPMTH	MED	Gesamt mortalität	NCPVT	0,003	0,956

Tabelle 28 Ergebnisse LogRank-Testung nach Dichotomisierung. Der Terminus „Grenzwert“ bezieht sich auf die in Tabelle 17 und Tabelle 18 berichteten Sarkopenie-definierenden Werte, die als Korrelationsfaktor verwendet wurden um Gruppenunterschiede zu untersuchen. 3JM = 3-Jahres Überleben, 1JM= 1-Jahres Überleben, LIT=Literatur, MED=Median.