

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

**Die nicht-tumoröse Pfortaderthrombose
bei Patienten mit Leberzirrhose
- klinischer Verlauf und Risikoanalyse**

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

vorgelegt von

Simon Weigel
aus Straubing

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.- Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M.-A. Wörns

2. Gutachter: PD Dr. med. C. Labenz

Tag der Promotion: 06. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Leberzirrhose	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie.....	1
1.1.3 Diagnostik.....	3
1.1.4 Komplikationen der Leberzirrhose	5
1.2 Pfortaderthrombose.....	10
1.2.1 Definition und Epidemiologie	10
1.2.2 Ätiologie.....	10
1.2.3 Klassifikation.....	12
1.2.4 Diagnostik.....	14
1.2.5 Komplikationen der Pfortaderthrombose	16
1.2.6 Therapie der Pfortaderthrombose	17
2 Literaturdiskussion.....	20
3 Zielsetzung und Fragestellung	22
4 Methoden	23
4.1 Studiendesign.....	23
4.2 Datenerfassung	24
4.3 Ein- und Ausschlusskriterien	24
4.4 Erfasste Parameter	24
4.5 Statistische Auswertung	25
5 Ergebnisse.....	27
5.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs	27
5.1.1 Allgemeine Charakteristika	27
5.1.2 Klinische Präsentation	28
5.1.3 Laborparameter	29
5.1.4 Komplikationen	33

5.1.5	Therapie	37
5.2	Überlebensanalyse.....	39
5.3	Multivariate Cox-Regression	42
6	Diskussion	43
6.1	Patientenkollektiv	43
6.2	Klinische Präsentation.....	43
6.3	Laborparameter.....	44
6.4	Komplikationen.....	46
6.5	Therapien	48
7	Zusammenfassung	52
8	Literaturverzeichnis	54
9	Danksagung.....	61
10	Lebenslauf	62

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akut-auf-chronisches-Leberversagen
ADH	Antidiuretisches Hormon
AIH	Autoimmunhepatitis
AP	Alkalische Phosphatase
APS	Anti-Phospholipid-Syndrom
AT-III	Anti-Thrombin-III
CA	Karzinom
CCA	Cholangiozelluläres Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HRS	Hepatorenales Syndrom
INR	International Normalized Ratio
LCI	Leberzirrhose
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LE	Lungenembolie
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NMH	Niedermolekulare Heparine
PBC	Primäre Biliäre Cholangitis
PVT	Pfortaderthrombose

RA	Rheumatoide Arthritis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	Spontan-bakterielle Peritonitis
TEA	Thrombendarteriektomie
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
TIPSS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Überblick über die Ätiologien der Leberzirrhose in Deutschland.

Tab. 2: Kombinationstests mit Serum-Marker.

Tab. 3: Child-Pugh-Klassifikation.

Tab. 4: Klassifikation der hepatischen Enzephalopathie nach den West Haven Kriterien.

Tab. 5: Zusammenfassung der Ursachen einer Pfortaderthrombose.

Tab. 6: Baveno VI-Klassifikation.

Tab. 7: Prävalenz und relatives Risiko für die Thromboseentstehung bei Thrombophilien.

Tab. 8: Zusammenfassung der allgemeinen Charakteristika.

Tab. 9: Klinische Präsentation.

Tab. 10: Laborparameter.

Tab. 11: Zusammenfassung der Komplikationen im untersuchten Kollektiv.

Tab. 12: Zusammenfassung der Therapien im untersuchten Kollektiv.

Tab. 13: Ergebnisse der Log-Rank-Testungen für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Tab. 14: Schätzer in Bezug auf das Überleben in Wochen nach Kaplan-Meier.

Tab. 15: Univariate Cox-Regression.

Tab. 16: Multivariate Cox-Regression.

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Yerdel Klassifikation der Pfortaderthrombose.
- Abb. 2: CT-Bild mit akuter Pfortaderthrombose.
- Abb. 3: Algorithmus zur Behandlung einer Pfortaderthrombose bei Leberzirrhose.
- Abb. 4: Überblick über den Prozess der Patientenselektion.
- Abb. 5: GOT-Werte zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 6: Bilirubin-Werte zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 7: Albumin-Werte zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 8: Thrombozyten zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 9: Kreatinin-Werte zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 10: MELD-Scores zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 11: Aszites zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 12: SBP zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 13: HRS-Werte zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 14: Varizen zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .
- Abb. 15: Maximales Stadium der Varizen.
- Abb. 16: Historie mindestens einmaliger Varizenblutung, t_1 und t_2 .
- Abb. 17: Therapeutische Interventionen im Überblick.
- Abb. 18: Thromboseverlauf.
- Abb. 19: Überlebenszeit der Patienten mit und ohne Antikoagulation.
- Abb. 20: Überlebenszeit der Patienten mit und ohne Historie einer SBP.
- Abb. 21: Überlebenszeit der Patienten mit und ohne Aszites bis zum Zeitpunkt t_1 .

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Entstehung einer Leberzirrhose ist ein chronisch verlaufender Prozess, der mit einem langsamen, aber stetig progredienten Untergang der Läppchen- und Gefäßstruktur einhergeht und sich über eine zunehmende Fibrosierung und knotige Regeneration definiert [1]. Die Leberzirrhose gilt als das Endstadium der meisten Leberschädigungen, wobei chronischer Alkoholmissbrauch, die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und die chronischen Virushepatitiden zu den führenden Ursachen in Deutschland gehören.

Durch die Einschränkung der Leberfunktion (insbesondere fehlende Metabolisierung und Syntheseleistung) und die Komplikationen der portalen Hypertension, ist mit einer signifikant kürzeren Lebenserwartung zu rechnen [2]. Chronische Lebererkrankungen sind ein zunehmendes Gesundheitsproblem unserer Gesellschaft und waren im Jahr 2015 weltweit für ca. 2% aller Todesfälle verantwortlich [3]. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Leberzirrhose in Europa für 170.000 Todesfälle jährlich verantwortlich, wobei länderspezifische Unterschiede zum Tragen kommen [4].

Man geht in Deutschland von einer Prävalenz der Leberzirrhose von 250 Patienten pro 100.000 Einwohner aus, wobei Männer aufgrund des Risikoverhaltens mindestens doppelt so häufig betroffen sind. Es wird geschätzt, dass derzeit ungefähr 400.000 Menschen in Deutschland an einer Leberzirrhose erkrankt sind. Jedoch ist aufgrund des asymptomatischen Beginns und einer oft späten Diagnostik von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. In einer Obduktionsstudie konnte eine Prävalenz von bis zu 9,5% nachgewiesen werden [5].

1.1.2 Ätiologie

Die führenden Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose sind ein langjähriger chronischer Alkoholmissbrauch, die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und chronisch verlaufende Infektionen mit den Hepatitisviren B, C oder D. Europa ist weltweit gesehen die Region, in der am meisten Alkohol konsumiert wird. Mehr als

20% aller Menschen über 14 Jahre trinken regelmäßig ≥ 5 alkoholische Getränke (bzw. ≥ 50 g reinen Alkohol) an mindestens einem Abend der Woche [4].

Auch Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) sind in Europa in diesem Kontext von Bedeutung. Man schätzt, dass in Europa 14 Millionen Menschen mit HBV und 9 Millionen Menschen mit HCV infiziert sind und eine Vielzahl der Betroffenen nichts von ihrer Infektion wissen [6]. In 20-30% der Fälle kommt es im Verlauf von Jahrzehnten zur Entwicklung einer Leberzirrhose, die wiederum mit einem jährlichen Risiko von 3-8% mit der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) assoziiert ist [7].

Mit einem Anteil von 10% stellt auch die kryptogene Leberzirrhose eine relevante Gruppe dar. Hierbei lässt sich trotz umfangreicher Diagnostik keine eindeutige Ursache ermitteln. Nicht selten verbirgt sich dahinter jedoch auch eine nicht-alkoholische-Steatohepatitis (NASH), die vor allem durch die beiden Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas im Rahmen eines metabolischen Syndroms begünstigt wird. Seltene Ursachen einer Leberzirrhose sind hereditäre und autoimmunologisch-bedingte Lebererkrankungen. Tabelle 1 fasst die verschiedenen Ätiologien der Leberzirrhose in Deutschland zusammen.

URSACHEN	PROZENTUALER ANTEIL
NUTRITIV-TOXISCH	Alkoholabusus 60 - 70 %
CHRONISCH-VIRAL	Virushepatitiden B, C, D ca. 20 %
- KRYPTOGEN	Kryptogen / NASH 10%
AUTOIMMUN	PBC, PSC, AIH gering
METABOLISCH, HEREDITÄR	Hämochromatose, M. Wilson, a1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose gering
VASKULÄR	Chronische Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz, Budd-Chiari-Syndrom gering

Tabelle 1: Überblick über die Ätiologien der Leberzirrhose in Deutschland [8].

1.1.3 Diagnostik

1.1.3.1 Symptome

Da die Leberzirrhose zu Beginn häufig asymptomatisch verläuft, bleibt sie oft jahrelang unentdeckt bzw. wird meist (in ca. 75% der Fälle) erst im Rahmen einer hydropen Dekompensation entdeckt. Allgemein macht sich die Leberzirrhose allenfalls bemerkbar durch unspezifische Beschwerden wie eine Minderung der Leistungsfähigkeit, Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Druck- oder Völlegefühl im Oberbauch. Später treten sogenannte Leberhautzeichen wie Teleangiektasien (Spider naevi), Palmar- und Plantarerytheme, Lacklippen und Lackzunge, Kratzspuren bei Prurigo simplex (Juckreiz) und Leukonychie (Weißnägel) auf. Als Folge der Testosteron- und Östrogendysbalance kommt es zu Gynäkomastie, Bauchglatze und Potenzstörungen beim Mann sowie zur Amenorrhö bei der Frau [2]. Bei der körperlichen Untersuchung ist häufig neben einer knotigen und höckrigen Leber auch eine vergrößerte Milz zu tasten sowie bei Aszites ein gespanntes Abdomen.

1.1.3.2 Labor

Laborchemisch sind im fortgeschrittenen Stadium vor allem eine Synthesestörung sowie eine Einschränkung der Metabolisierungsleistung zu verzeichnen. Zeichen einer verringerten Lebersynthese sind eine Abnahme der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X), des Albumins und des Antithrombinspiegels. Zeichen einer eingeschränkten Metabolisierung ist vor allem die Zunahme der Bilirubinkonzentration. Eine Erhöhung der Transaminasen (ALT/GPT, AST/GOT), GLDH und γ GT weist auf einen hepatischen Zellschaden hin, und eine Hyperammonämie kann bei der hepatischen Enzephalopathie (HE) beobachtet werden. Darüber hinaus zeigen sich häufig Blutbildveränderungen. Neben einer Anämie tritt vor allem eine Thrombo- und Leukozytopenie auf. Ursächlich hierfür ist vor allem das Hyperspleniesyndrom aufgrund der bestehenden Splenomegalie (infolge der portalen Hypertension), additiv sind rezidivierende Blutungen, eine eventuelle Mangelernährung sowie eine Knochenmarkschädigung im Rahmen eines Alkoholmissbrauchs möglich [2].

Zu beachten ist im Rahmen der Labordiagnostik, dass ein einzelner Serum-Marker wenig aussagekräftig in Bezug auf die Ursache oder den Schweregrad der Leberschädigung bzw. den Fibrosegrad ist, jedoch in Kombination mit anderen

Markern deutlich sensitiver und spezifischer wird [9]. Der bekannteste und älteste kombinierte Serum-Marker stammt von *Ritis et al* und beschreibt das Verhältnis von AST/ALT (De-Ritis-Quotient) [10]. APRI (AST/Thrombozyten-Ratio-Index), FIB-4 (Fibrosis-4-Index) und FibroTest (Fibrosure in den USA) sind derzeit die validiertesten, nicht-invasiven Marker in diesem Kontext. Sie bestehen aus einer Verknüpfung verschiedener Laborwerte und konnten in Kombination mit weiteren Tests die Anzahl der Leberbiopsien deutlich reduzieren [11]. Tabelle 2 fasst die häufigsten Kombinationstests zusammen.

TEST	PARAMETER
APRI	AST, Thrombozytenzahl
FIB-4	AST, ALT, Alter, Thrombozytenzahl
FIBROTEST	Bilirubin, γ GT, Apolipoprotein 1, α 2-Makroglobulin, Haptoglobin
FORNS-INDEX	Cholesterin, Alter, Thrombozytenzahl, γ GT
HA	Hyaluronsäure
FIBROMETER	Bilirubin, γ GT, α 2-Makroglobulin, Hyaluronsäure, Geschlecht, Alter
HEPASCORE	α 2-Makroglobulin, Hyaluronsäure, Thrombozytenzahl, AST, Harnstoff, Prothrombin, Alter

Tabelle 2: Kombinationstests mit Serum-Marker [12].

PARAMETER	1	2	3
ASZITES	kein	mäßig	viel
BILIRUBIN	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
ENZEPHALOPATHIE	keine	Grad I-II	Grad III-IV
ALBUMIN	>3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	<2,8 g/dl
QUICK	>70%	40-70%	<40%
AUSWERTUNG	Stadium A: 5-6 Punkte Stadium B: 7-9 Punkte Stadium C: 10-15 Punkte		

Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation [13].

Die Einteilung der Leberzirrhose in verschiedene Stadien wird anhand der Child-Pugh-Klassifikation vorgenommen [13]. Mit zunehmender Verschlechterung (höhere Punktzahl) sinkt die 1-Jahres-Überlebensrate deutlich von nahezu uneingeschränkt auf unter 40%. Der MELD-Score, welcher sich aus INR, Kreatinin und Bilirubin ergibt, bestimmt ebenfalls den Schweregrad der Lebererkrankung und außerdem die Dringlichkeit zur Organtransplantation.

1.1.3.3 Bildgebung

Durch die weite Verbreitung und geringen Kosten ist die Abdomensonographie zur Diagnosefindung und Verlaufskontrolle einer Leberzirrhose von besonderer Bedeutung. Typisch für eine Leberzirrhose sind ein inhomogenes Parenchym mit Regeneratknoten und unregelmäßiger Oberfläche. Das Organ ist verplumpt, nach initialer Vergrößerung verkleinert und weist rarefizierte Lebervenen auf. Zeichen einer portalen Hypertension sind Aszites, eine Rekanalisation der V. umbilicalis und die Erweiterungen bzw. Vergrößerungen der Pfortader, der Milz und des Lobus caudatus [14]. Mit Hilfe von Doppler, CEUS (Kontrastverstärkter Ultraschall) und vor allem der transienten Elastographie kann die konventionelle Sonographie in ihrer diagnostischen Aussagekraft deutlich verbessert werden [15]. Auch MRT und CT werden zur Beurteilung der Zirrhose und ihrer Komplikationen verwendet. Besonderes Augenmerk liegt hierbei jedoch auf der Beurteilung des Gefäßsystems und in der Bestätigung eines HCCs [16].

1.1.3.4 Biopsie

Die histologische Untersuchung der Leber in Form einer Biopsie stellt nach wie vor den Goldstandard in der Diagnostik der Leberzirrhose dar [17]. Sie ermöglicht die Beurteilung des Fibrose- und Entzündungsgrades. Häufig gibt sie zudem Hinweise auf die Ätiologie der Lebererkrankung.

1.1.4 Komplikationen der Leberzirrhose

Im Verlauf einer Leberzirrhose kann eine Vielzahl an Komplikationen entstehen. Nach einer anfänglich asymptomatischen Phase beginnt der Prozess der zunehmenden Dekompensation. Die häufigsten sind eine hydrope (Bildung von Aszites und peripheren Ödemen) bzw. enzephalopathische Dekompensation (HE), Blutungen im gastrointestinalen Bereich (zumeist aus Ösophagus- oder Fundusvarizen bzw. aus einer portal-hypertensiven Gastropathie) sowie ein

progredienter Ikterus als Ausdruck der zunehmenden metabolischen Dekompensation [18]. Außerdem kommt es zu Elektrolytveränderungen (vor allem Hyponatriämie), bakteriellen Infektionen (Spontan-bakterielle Peritonitis [SBP]), hepatorenalem (HRS) und hepato-pulmonalem Syndrom, die letztlich in ein Multiorganversagen münden können. Zudem erkranken 3-8% aller Patienten mit einer Leberzirrhose pro Jahr an einem HCC, welches dadurch in der westlichen Welt die häufigste Todesursache bei Patienten mit einer Leberzirrhose darstellt [6].

1.1.4.1 Portale Hypertension

Die meisten Komplikationen einer Leberzirrhose stehen im Zusammenhang mit der portalen Hypertension. Darunter versteht man eine Erhöhung des portosystemischen Druckgradienten (hepatic venous pressure gradient; Druckdifferenz zwischen der V. portae und der Lebervene) auf mehr als 5 mmHg. Ab 10 mmHg spricht man von einer relevanten portalen Hypertension mit Gefahr der Ausbildung von Ösophagusvarizen [19]. Der hepato-venöse Rückstau wird dabei vorrangig durch noduläre Fibrosierung mit parenchymatösem Umbau (Zirrhose) der Leber und einer strukturellen Veränderung der Blutgefäße (Architekturstörung) mit pathologischer Vasoregulation erwirkt [20]. Infolgedessen entstehen Kollateralkreisläufe mit ösophagealen und gastralen Varizen, eine Splenomegalie, aber auch Aszites (additiv durch die Hypalbuminämie bedingt) oder eine enzephalopathische Dekompensation (additiv durch die fehlende Entgiftung von z.B. Ammoniak bedingt). Die Pfortaderthrombose hat in diesem Kontext eine besondere Bedeutung. Sie kann sowohl infolge der portalen Hypertension entstehen als auch diese mit all ihren Komplikationen aggravieren.

1.1.4.2 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist ein komplexes, neuropsychiatrisches Syndrom. Unzureichende Entgiftung von neurotoxischen Substanzen, wie z.B. Ammoniak, und vermehrte portosystemische Shunts beeinträchtigen die zerebrale Gehirnfunktion und führen in der Folge zu einer großen Bandbreite an Symptomen, die von Konzentrationsstörungen über Persönlichkeitsveränderungen bis zum Koma reichen [21].

Die klinische Klassifikation der HE erfolgt nach den West Haven Kriterien in vier Stadien (Tabelle 4) [22]. Therapeutisch wichtig ist es, auslösende Faktoren wie

gastrointestinale Blutungen, Infektionen, eine zu eiweißreiche Ernährung oder sedierende Medikamente frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Medikamentös und diätetisch wird vor allem der Protein- und Ammoniakstoffwechsel behandelt. Eingesetzt werden abführende Maßnahmen (Lactulose), schwer resorbierbare Antibiotika sowie verzweigt-kettige Disaccharide und Aminosäuren [23].

STADIUM	SYMPTOME
I	Konzentrationschwächen, beginnende Schläfrigkeit, Stimmungsschwankungen, Verlangsamung
II	Teilnahmslosigkeit, stärkere Schläfrigkeit, Persönlichkeitsveränderung, zeitliche Desorientierung, „flapping tremor“
III	Ausgeprägte Somnolenz, jedoch noch erweckbar, erhaltene Schutzreflexe, Foetor hepaticus
IV	Coma hepaticum

Tab. 4: Klassifikation der hepatischen Enzephalopathie nach den West Haven Kriterien [22].

1.1.4.3 Aszites

Aszites beschreibt die freie Flüssigkeitsansammlung in der peritonealen Bauchhöhle. Die Bildung von Aszites ist die häufigste Komplikation der Leberzirrhose. Innerhalb von 10 Jahren ist jeder zweite Patient mit Leberzirrhose davon betroffen [24]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Patienten, die einmal Aszites entwickelt haben, mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% die nächsten zwei Jahre ohne Lebertransplantation nicht überleben werden [25]. Neben der portalen Hypertension und Hypalbuminämie spielt die fehlgeleitete Wasser- und Natriumretention in der Entstehung des Aszites eine wichtige Rolle. Durch volumenregulierende Hormone wie Katecholamine, RAAS und ADH wird das Blutvolumen erhöht, mit der Folge einer Verdünnungshyponatriämie und hydropen Dekompensation des gesamten Organismus.

Therapiert wird Aszites entsprechend seiner Ausprägung [26]. Im ersten Stadium ist Aszites nur bildgebend nachweisbar und dementsprechend wird zumeist auch keine Behandlung oder allenfalls ein mildes Diuretikum empfohlen. Das zweite Stadium beschreibt eine moderate Aszitesbildung, die im ambulanten Setting mit Natriumrestriktion und Diuretika behandelt werden kann. Im dritten Stadium sollte bei massiver Distension des Abdomens initial punktiert und anschließend diätetisch (reduzierte Trinkmenge bei Hyponatriämie) und medikamentös (Diuretika) therapiert werden.

Eine häufige und ernstzunehmende Komplikation, die bei jeder therapeutischen und diagnostischen Punktion (Paracentese) unbedingt abgeklärt werden muss, ist die spontan-bakterielle Peritonitis (SBP) [27]. Dank zügiger Diagnostik und Therapie konnte die Mortalität bei diesem Krankheitsbild von historischen 90% auf 20% gesenkt werden [28]. Auch das hepatorenale Syndrom (HRS) sollte in diesem Zusammenhang genannt werden. Es ist eine Ausschlussdiagnose, die nur bei Vorliegen eines Nierenversagens infolge einer Lebererkrankung und ohne Vorliegen einer eigenständigen renalen Ursache gestellt werden darf [29].

1.1.4.4 Varizenbildung

Varizen sind Erweiterungen submuköser Venen und stellen nach Aszites die zweithäufigste Komplikation einer Leberzirrhose dar. Sie finden sich insbesondere als Ösophagus- und Fundusvarizen, sind aber auch im rektalen und periumbilikalen Bereich zu lokalisieren. Infolge der starken Wandspannung, bedingt durch die portale Hypertension, können Varizen perforieren und zu lebensbedrohlichen Blutungen führen [18]. In ihrem Schweregrad werden diese Blutungen additiv durch eine eingeschränkte plasmatische Gerinnung und oftmals bestehende Thrombozytopenie beeinflusst.

70% aller Blutungen im oberen GI-Trakt gehen bei diesem Patientenkollektiv auf eine Varizenblutung zurück und stellen damit weiterhin eine der schwerwiegendsten und lebensbedrohlichsten Komplikationen dar [30]. Auch wurde beobachtet, dass es bereits früh im Krankheitsverlauf einer Leberzirrhose zur Ausbildung von Varizen kommt. So weisen Patienten mit Stadium Child-Pugh A in 42% der Fälle Varizen auf und im Stadium Child-Pugh B oder C sogar in bis zu 72% [31].

Neben unspezifischen Symptomen wie abdominellen Schmerzen, Aufstoßen und Übelkeit sind schwallartiges Erbrechen von Blut oder Hämatin bzw. Absetzen von Teerstuhl und der konsekutive hämorrhagische Schock bei entsprechender Blutmenge charakteristisch. Ziel der Akuttherapie ist es, Kontrolle über die Blutung zu erlangen und die hohe Mortalitätsrate, besonders in den darauf folgenden 6 Wochen, zu senken [32]. Mittel der Wahl für die Blutstillung ist die endoskopische Multi-Gummibandligatur. Zusätzlich muss der Kreislauf stabilisiert und der portale Druck medikamentös mit Terlipressin i.v. gesenkt werden. Primärprophylaktisch werden Patienten mit Hoch-Risiko-Varizen nach *Baveno IV* und der *American Association for the Study of Liver diseases (AASLD)* nicht-selektive Betablocker

empfohlen [32, 33]. Diese kommen ebenfalls in der Sekundärprophylaxe zum Einsatz und können in der Versorgung von Varizen zusätzlich zur Multi-Gummibandligatur eingesetzt werden.

Trotz der bestehenden Therapien ist bei 10-20% keine Blutstillung im Akutfall möglich oder es treten Nachblutungen auf [33]. Die ist vor allem der Fall, wenn ein portosystemischer Druckgradient von über 20 mmHg vorliegt [34]. In solchen Fällen kann zur Therapieeskalation eine TIPSS-Anlage erfolgen. Dabei wird eine artifizielle, intrahepatische Gefäßverbindung (Shunt) zwischen der V. portae hepatis und den Vv. hepaticae geschaffen, um die Perfusion der Leber und damit die portale Hypertension zu reduzieren [35]. Die Studie von *Rudler et al* konnte zeigen, dass eine frühzeitige Therapie mit TIPSS-Anlage bei Hoch-Risiko-Patienten mit stattgehabter Varizenblutung eine Nachblutung effektiv verhindern kann [36]. Als weitere Indikation für eine TIPSS-Anlage gilt der therapierefraktäre Aszites, wenn medikamentöse und interventionelle Verfahren (Paracentesen) erfolglos waren. Neben Herzvitien und Herzinsuffizienz sind vor allem eine bestehende deutliche hepatische Enzephalopathie sowie ein Bilirubinwert > 5mg/dl (relative bzw. absolute) Kontraindikationen hinsichtlich einer TIPSS-Anlage [37].

1.2 Pfortaderthrombose

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Die Pfortaderthrombose (PVT) ist nach den Leitlinien der europäischen Lebergesellschaft (*EASL Clinical Practice Guidelines*) definiert als ein partieller oder vollständiger Verschluss der Pfortader aufgrund eines Blutgerinnsels mit möglicher Ausdehnung in die Vena mesenterica superior (SMV) oder die Vena splenica (SV) [38]. Die Pfortader, welche sich aus dem Zusammenfluss dieser beiden Blutgefäße bildet, mündet nach einer Gesamtlänge von ca. 6-8 cm in den Leberhilus und teilt sich dort in ihren linken und rechten Pfortaderast auf. Dabei sorgt sie mit ungefähr 75% für den Großteil der Blutversorgung der Leber [39, 40]. Die Prävalenz der Pfortaderthrombose wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben und reicht von 0,6 bis 26% [41-43]. Für die Allgemeinbevölkerung wird eine Prävalenz von 1% angenommen, für Patienten mit Leberzirrhose von bis zu 25% [42, 44]. Zudem wird durch sensitivere diagnostische Methoden bedingt, eine Zunahme der Diagnose in den letzten Jahren beobachtet [40, 45]. Insgesamt ist die Pfortaderthrombose in der Allgemeinbevölkerung eine eher seltene Erkrankung, die aber mit einer hohen Mortalität verbunden sein kann [42].

1.2.2 Ätiologie

Ätiologisch wichtig für die Entstehung einer Pfortaderthrombose sind die Grundsätze der Thromboseentstehung wie sie schon Virchow mit seiner Trias - Endothelschädigung, Hypozirkulation und Hyperkoagulabilität - formulierte [46]. Als relevant endothelschädigend gelten intraabdominelle Entzündungen wie Pankreatitis und Cholezystitis. Maligne Tumore wie HCC, CCA und Pankreaskarzinom sorgen durch vaskuläre Infiltrationen oder Kompression von außen für eine Hypozirkulation. Speziell im Kontext einer nicht-tumorösen Pfortaderthrombose, die auf Grundlage einer Leberzirrhose entstanden ist, sind vorrangig die portale Hypertension, eine eventuell vorliegende Thrombophilie sowie eine bakterielle Translokation bzw. Endotoxinämie von Bedeutung [43].

Die portale Hypertension führt zu einem reduzierten Blutfluss in der V. portae. *Zocco et al* konnten in einer Studie zeigen, dass Flussraten von weniger als 15 cm/s einen Hauptrisikofaktor für eine Thrombosierung der Pfortader darstellen [45]. Die Hämostase, bedingt durch den gleichzeitigen Synthesemangel an pro- und antikoagulatorischen Proteinen, bleibt anfänglich im Gleichgewicht. Mit Fortschreiten

der Leberzirrhose treten insbesondere Veränderungen der Thrombozyten, ein Protein-C-Mangel sowie eine Faktor-VIII-Zunahme auf und verlagern das Gleichgewicht zugunsten einer gesteigerten Gerinnbarkeit des Blutes [40]. Zugleich erhöht sich auch das Risiko für lebensgefährliche Blutungen, in besonderem Maße durch blutungsgefährdete Varizen [47]. Auch wird ein erhöhter Plasmaspiegel an Endotoxinen mit zunehmender Verschlechterung der Leberfunktion beobachtet, welcher in einer gestörten Bakterienabwehr der intestinalen Mukosa begründet ist und zu einer bakteriellen Translokation führt [48]. Dies erhöht wiederum den portalen Druck und damit das Risiko für eine Pfortaderthrombose [40]. Abgesehen von einer Leberzirrhose sind für die Entstehung der Pfortaderthrombose weitere Ursachen zu erwähnen. Diese sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

RISIKOFAKTOREN	URSACHEN
LOKAL	1.) Leberzirrhose 2.) Tumorerkrankung mit lokaler Nähe zur Pfortader: - HCC, CCA, Pankreas- und Magen-Karzinom, u.a. 3.) Entzündungen im GI-Trakt: - Cholezystitis, Divertikulitis, Appendizitis, Ulcera 4.) Sonstige: - Z.n. abdominalen Operationen - Z.n. nach Intervention im Bereich der Leber und dem biliären System bzw. iatrogene Verletzung
SYSTEMISCH	5.) Thrombophilie: - Myeloproliferative Erkrankungen - Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, Protein-C/S-Mangel, APS, AT-III-Mangel - Hyperhomocysteinämie, Plasminogenmangel 6.) Autoimmunologisch und rheumatologisch - AIH, PBC, SLE, RA 7.) Sonstige - Schwangerschaft, Einnahme von Kontrazeptiva

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ursachen einer Pfortaderthrombose [42].

1.2.3 Klassifikation

Die Pfortaderthrombose lässt sich zeitlich in eine akute und chronische Form einteilen. Erstere stellt das Ereignis eines akuten Verschlusses dar, während letztere durch eine reaktive und zunehmende Bildung von venösen Kollateralen, meist innerhalb von Wochen und Monaten, charakterisiert ist und als kavernöse Transformation bezeichnet wird [40].

Die Einteilung in ein Klassifikationssystem für klinische Zwecke gestaltet sich schwierig. Bisher wurden neun dieser Systeme entwickelt, oftmals in Rahmen von Studien, zumeist fehlt die klinische Praktikabilität [49]. Für das anatomische Verständnis eignet sich jedoch insbesondere die Yerdel-Klassifikation gut (s. Abb. 1).

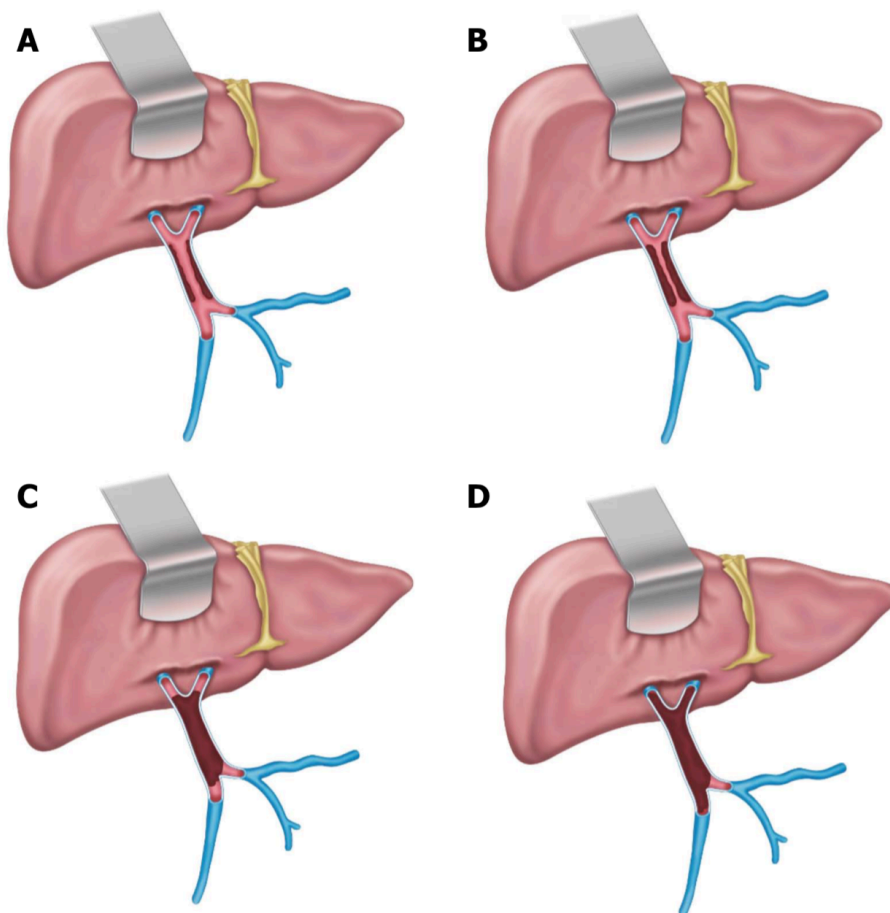


Abb. 1: Yerdel Klassifikation der Pfortaderthrombose [50].

A: Partieller Verschluss der Pfortader (<50% des Lumens) mit oder ohne Ausdehnung in die V. mesenteria sup. B: Partieller Verschluss der Pfortader (>50% des Lumens). C: Kompletter Verschluss der Pfortader mit Beteiligung der proximalen V. mesenteria sup., distale V. mesenteria sup. jedoch offen. D: Kompletter Verschluss der Pfortader mit Beteiligung der proximalen und distalen V. mesenteria sup.

Die Baveno VI-Klassifikation (Tabelle 6) eignet sich besser für wissenschaftliche Zwecke, da sie neben der räumliche Ausdehnung der Pfortaderthrombose auch den Entstehungszeitraum berücksichtigt sowie die verschiedenen Ätiologien und den Grad der Thrombose unterscheidet [32]. *Sarin et al* merkten hierbei an, dass trotz aller Parameter funktionelle Folgen in dieser Klassifikation nicht ausreichend berücksichtigt werden [49].

KATEGORIE

AUSDEHNUNG	Typ 1: Thrombose lediglich im Stamm der Pfortader Typ 2: Thrombose lediglich in einem Zweig der Pfortader 2a: ein Zweig. 2b: beide Zweige. Typ 3: Stamm und Zweig
GEFÄSS	S: V.splenica M: V.mesenterica sup. SM: beide
VERLAUF	R: akut Ch: chronisch
ÄTIOLOGIE	C: Zirrhose N: Nicht-zirrhatische Lebererkrankung L: Z.n. Lebertransplantation A: ohne Lebererkrankung
VERSCHLUSS	I: Unvollständig T: Vollständig

Tabelle 6: Baveno VI-Klassifikation [32].

1.2.4 Diagnostik

1.2.4.1 Symptome

Wie die klinischen Zeichen der Leberzirrhose, kann auch die Pfortaderthrombose sehr variabel in ihrer Ausprägung und Symptomatik sein. Vom asymptomatischen Zufallsbefund bis zum hochakuten intensivmedizinischen Verlauf ist alles möglich. Tendenziell neigt jedoch ein akutes Geschehen, im Gegensatz zum chronischen, eher zu klinischen Auffälligkeiten, und auch ein vollständiger Verschluss macht sich eher bemerkbar als ein unvollständiger [43].

Neben einem Großteil an Fällen mit asymptomatischen Verläufen, äußert sich die Pfortaderthrombose durch GI-Blutungen aus Varizen oder einer portal-hypertensiven Gastropathie, (un-)blutiger Diarrhoe, Ileus und vor allem abdominellen Schmerzen, die sich bis zum akuten Abdomen entwickeln können. Meist liegt dann ein Verschluss der Mesenterialvenen mit nachfolgender hämorrhagischer Infarzierung zu Grunde, ausgelöst durch die Ausweitung des Thrombus bis in die V. mesenterica superior [51]. Besonders bei massiven abdominellen Schmerzen, die länger als 24 Stunden bestehen, fehlenden Zeichen einer peritonealen Reizung und einem SIRS ohne abdominellen Infektfokus, sollte differentialdiagnostisch an eine akute Pfortaderthrombose gedacht werden [52, 53]. Des Weiteren sind Übelkeit, Erbrechen, Hämatemesis, Meläna, Laktatazidose, Splenomegalie mit Hypersplenismus, eine enzephalopathische und hydrope Dekompensation, Sepsis, Fieber oder ein Ikterus bei Cholestase und Cholangitis begleitend möglich [42, 54, 55].

1.2.4.2 Labor

Eine Pfortaderthrombose bleibt laborchemisch meistens stumm. Die Leberfunktion bleibt in den meisten Fällen erhalten und es kommt lediglich bei einigen Patienten zur leichten Transaminasenerhöhung [54]. Vermutet wird, dass der eingeschränkte Fluss im Bereich der portalen Gefäße über eine Dilatation der arteriellen Gefäße der Leber und die frühzeitige Kollateralenbildung ausgeglichen wird [56]. Am ehesten ist noch eine leichte Verringerung des Prothrombins und weiterer Gerinnungsfaktoren zu messen sowie eine Erhöhung der D-Dimere [57]. Typischerweise sind Laborwertauffälligkeiten in diesem Kontext vielmehr auf die Lebergrunderkrankung selbst sowie auf begleitende Komplikationen zurückzuführen.

1.2.4.3 Bildgebung

Die Diagnose einer Pfortaderthrombose wird in der Regel mit Hilfe der Bildgebung gestellt. Das Mittel der ersten Wahl ist bei einer Sensitivität und Spezifität von 60-100% in der Regel die Farbduplexsonographie [58]. Hier zeigt sich die Pfortaderthrombose echogen, im betroffenen Abschnitt ist die Pfortader erweitert und ohne messbaren Fluss [53]. Bei chronischen Verschlüssen ist eine kavernöse Transformation zu beobachten [59]. Durch Kontrastmittel-verstärkte Ultraschallverfahren kann die Sensitivität weiter erhöht und zusätzlich echoarme Thromben diagnostiziert werden [60]. Zudem wird die Endosonographie vermehrt zur Diagnostik eingesetzt und erweitert dadurch das Gebiet der strahlungsfreien Diagnostik [61]. Ältere und deutlich invasivere Verfahren wie die Angiographie und Splenoportographie verlieren zunehmend an Bedeutung.

Auch das Kontrastmittel-verstärkte CT und die MRT werden für die Diagnostik eingesetzt. Laut Literatur verfügen das CT über eine Sensitivität von 86% und Spezifität von 100% und die MRT von 100% bzw. 98% [62, 63]. Damit sind beide Verfahren sensitiver und spezifischer als der Ultraschall und weder vom Untersucher abhängig noch durch den Habitus des Patienten eingeschränkt. Insbesondere bei intrahepatischer Lokalisation der Thrombose ist hier eine deutliche Überlegenheit gegeben.

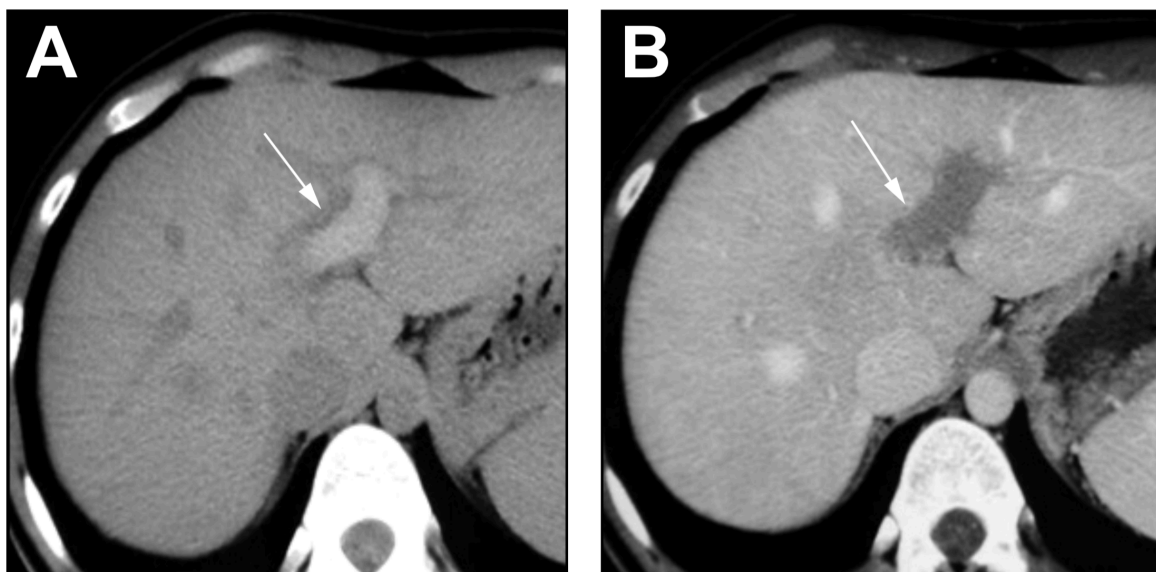


Abb. 2: CT-Bild mit akuter Pfortaderthrombose [53].

(A) Die Überkontrastierung des linken Pfortaderlumens stellt den akuten Thrombus (Pfeil) in der nicht-Kontrastmittel-gestützten Computertomographie dar. (B) Die Aussparung der Kontrastierung in der portal-venösen Phase (Pfeil) zeigt den akuten Thrombus im linken Pfortaderlumen.

1.2.4.4 Thrombophilie

Wichtig ist es, die Ursache der Pfortaderthrombose zu klären. Die verschiedenen bildgebenden Verfahren ermöglichen es bereits, eine große Anzahl an lokalen und systemischen Risikofaktoren auszuschließen. Dabei muss vor allem an Malignome, eine Leberzirrhose und Entzündungen/Abszesse gedacht werden. Gibt es bildgebend keinen Hinweis auf die etwaige Ätiologie, muss ein Thrombophilie-Screening erfolgen. Nur wenn keine anderen Ursachen zu eruieren sind, spricht man von einer idiopathischen Pfortaderthrombose. Tabelle 7 fasst die wichtigsten Thrombophilien mit ihren Prävalenzen und relativem Risiko für die Entstehung einer Thrombose zusammen. Studien haben gezeigt, dass Gendefekte, die im besonderen Maße mit einer allgemeinen Thromboseneigung einhergehen, nicht dasselbe Risiko für die Entstehung einer Pfortaderthrombose aufweisen [64, 65]. Beispielsweise sind die G20210A-Prothrombin-Mutation, MTHFR-C677-T-Mutation und Faktor-V-Leiden-Mutation mit einem höheren Risiko behaftet, im Rahmen einer Leberzirrhose eine Pfortaderthrombose zu entwickeln als der Mangel an Protein C, S oder Antithrombin, die kein relevantes Risiko in diesem Zusammenhang darstellen.

DEFEKT	PRÄVALENZ	RELATIVES RISIKO
FAKTOR-V-LEIDEN (HOMOZYGOT)	<1% ⁽¹⁾ 5% ⁽²⁾	8x ⁽¹⁾ 80x ⁽²⁾
FAKTOR-III-ERHÖHUNG	5%	7x
PROTEIN-C-MANGEL	<1%	8x
PROTEIN-S-MANGEL	1%	8x
AT-III-MANGEL	0,1%	8x
PROTHROMBIN-MUTATION	2-3%	3x ⁽¹⁾ 50x ⁽²⁾
HYPERHOMOCYSTEINÄMIE	5%	3x
ANTIPHOSPHOLIPIDSYNDROM	-	8x

Tab. 7: Prävalenz und relatives Risiko für die Thromboseentstehung bei Thrombophilien [66].

(1) Homozygot | (2) Heterozygot

1.2.5 Komplikationen der Pfortaderthrombose

Die Komplikationen korrelieren häufig mit dem Ausmaß der Pfortaderthrombose. Dabei ist entscheidend, ob die Obstruktion vollständig oder unvollständig sowie ausgedehnt oder lokal begrenzt ist und, ob eine begleitende Infektion bzw. Sepsis vorliegt oder nicht [57]. Prinzipiell geht man davon aus, dass eine akute Pfortaderthrombose das Potential hat, sich (zumindest funktionell) vollständig zurückzubilden. Sei es durch Auflösung des Thrombus oder zumindest in ihren Auswirkungen durch Bildung von Kollateralen [40]. Zu den häufigsten Komplikationen einer Pfortaderthrombose gehören Aszites, GI-Blutungen aus ösophagealen oder

gastralen Varizen und die hepatische Ischämie [42]. Gefürchtet ist zudem eine Ausdehnung der Thrombose in Richtung der Mesenterialvene, da dies eine hämorrhagische Infarzierung des Darms zur Folge haben kann [67]. Hinweise darauf geben blutige Diarrhoe, Aszites, abdominelle Schmerzen über 7 Tage hinweg und eine Laktaterhöhung mit metabolischer Azidose [57]. Bei persistierendem Gefäßverschluss droht die Gefahr einer Perforation des betroffenen Darmabschnitts mit konsekutiver Peritonitis, des Schocks und eines Multiorganversagens mit Todesfolge [68].

1.2.6 Therapie der Pfortaderthrombose

Das Therapieziel in Bezug auf eine Pfortaderthrombose ist primär immer die vollständige Rekanalisation und die Abwendung von Komplikationen wie sie unter 1.2.5 beschrieben sind. Dabei unterscheiden sich die therapeutischen Maßnahmen entsprechend der jeweiligen zugrunde liegenden Ätiologie. Auch der Entstehungszeitraum ist für die Behandlung und somit auch die Prognose bedeutsam, genauso wie die Ausprägung der Komplikationen. Obwohl in der Literatur bereits spontane Rekanalisationen mit Erfolgsraten bis zu 50% berichtet worden sind, stellen diese nicht den Regelfall dar und scheinen eher initial unvollständigen Pfortaderthrombosen vorbehalten zu sein [69-71]. Umgekehrt wird berichtet, dass es in einem Zeitraum von 2 Jahren in 48% bis 70% der Fälle zu einem Fortschreiten der Pfortaderthrombose kommen kann [69]. Gegenwärtig stützt sich die Therapie im besonderen Maße auf die Antikoagulation. Weitere Maßnahmen wie TIPSS, mechanische und medikamentöse Thrombolyse sind deutlich seltener in ihrer Anwendung und bedürfen einer Einzelfallentscheidung.

1.2.6.1 Antikoagulation

Die antikoagulatorische Therapie der Pfortaderthrombose gestaltet sich durch die Hoch-Risiko-Gruppe der Leberzirrhotiker häufig schwierig. Viele Patienten haben infolge der Leberzirrhose bereits eine Vielzahl von Komplikationen, insbesondere eine eingeschränkte plasmatische Gerinnung, eine Thrombozytopenie und häufig zudem höhergradige und damit blutungsgefährdete Varizen [72]. Aus diesem Grund gibt es derzeit keine einheitliche Meinung darüber, in welchem Ausmaß oder ob überhaupt eine Antikoagulation erfolgen sollte.

In den *EASL*-Leitlinien von 2016 wird empfohlen, frühzeitig und ausreichend lange zu antikoagulieren, da hiermit hohe Rekanalisationsraten verbunden sind und ein Thrombuswachstum verhindert werden kann [38, 73]. Der Beginn einer Therapie im Zeitraum der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung scheint mit einer der wichtigsten Faktoren für eine erfolgreiche Behandlung zu sein [74]. Thrombozytopenien unter 50.000/ μ l, eine Progression der Lebergrunderkrankung und begleitende Nierenerkrankungen verschlechtern hingegen das Outcome und die Prognose bei antikoagulierten Patienten [75]. Zudem sollten vorab Hochrisiko-Varizen endoskopisch ligiert und zusätzlich nicht-selektive Betablocker verordnet werden. *Christol et al* konnten zeigen, dass das Blutungsrisiko bei einer Antikoagulation nicht erhöht ist, wenn die Varizen im Vorfeld ausreichend endoskopisch behandelt worden sind [76].

Unklarheit besteht weiterhin darüber, ob ein bereits vollständiger thrombotischer Verschluss der Pfortader mittels Antikoagulation rekanalisiert werden kann [74, 77]. Zudem ist die Wahl des Antikoagulans von Bedeutung. Pharmakologisch möglich sind niedermolekulare (NMH) und unfractionierte Heparine (UFH), Vitamin-K-Antagonisten und direkte orale Antikoagulantien (DOAK). Sinnvoll sind in erster Linie NMH. Sie haben das geringste Blutungsrisiko, sind weniger als UFH anfällig für das Ausbilden einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) und müssen nur ein- bzw. zweimal täglich subkutan verabreicht werden [72]. Vitamin-K-Antagonisten sind zwar oral applizierbar, jedoch ist ihr INR-Zielbereich häufig schwer adjustierbar, was wiederum ein geringes therapeutisches Fenster bedeutet. Zusätzlich ist unklar, inwieweit der klassische INR-Wert im klinischen Setting einer Leberzirrhose verwendet werden kann [78].

DOAKs werden derzeit nicht allgemein empfohlen, versprechen aber eine deutlich bessere klinische Handhabung. Zum jetzigen Zeitpunkt entbehren sie allerdings noch langjähriger klinischer Erfahrung, kamen mit Zulassungsverfahren für andere Indikationen auf den Markt und benötigen spezifische Antagonisten, die kostenbedingt nicht flächendeckend eingesetzt werden [79, 80]. Zudem gibt es Fallberichte mit leberschädigender Wirkung (z.B. Rivaroxaban) [81]. Vor allem im Kontext einer dekompensierten Leberzirrhose ist ihr Einsatz daher problematisch zu sehen. Abgesehen von Patienten mit einer Thrombophilie (Indikation zur lebenslangen Antikoagulation) gibt es hinsichtlich der Dauer der Antikoagulation keine ausreichenden Empfehlungen.

1.2.6.2 Therapiealternativen

Zu den Therapiealternativen zählen die TIPSS-Anlage, mechanische und medikamentöse Thrombolyseverfahren sowie Kombinationen beider Verfahren [82]. Besonders durch zunehmende Expertise und technische Weiterentwicklung ist die TIPSS-Therapie eine Alternative, insbesondere für Patienten, die für eine Antikoagulation nicht infrage kommen. So konnten *Luca et al.* zeigen, dass eine TIPSS-Anlage in diesem Kontext nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist und weder mit vermehrten Komplikationen bei der Anlage noch mit vermehrten postinterventionellen Verschlüssen zu rechnen ist [83]. Auch berichteten sie im Falle einer erfolgreichen Implantation über Rekanalisationsraten von bis zu 80%. Gleichwohl bleibt es derzeit nur eine Therapiealternative und es muss abgewartet werden, wie die weiteren Entwicklungen verlaufen. Abbildung 3 zeigt einen möglichen Algorithmus für den Einsatz von Antikoagulation und TIPSS-Anlage bei Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderthrombose.

Thrombolyseverfahren zählen zu den Reservetherapien. Da auch hier eine breite klinische Evidenz fehlt, bleiben sie Patienten mit Beteiligung der V. mesenterica sup. und intestinalen Ischämien vorbehalten [42].

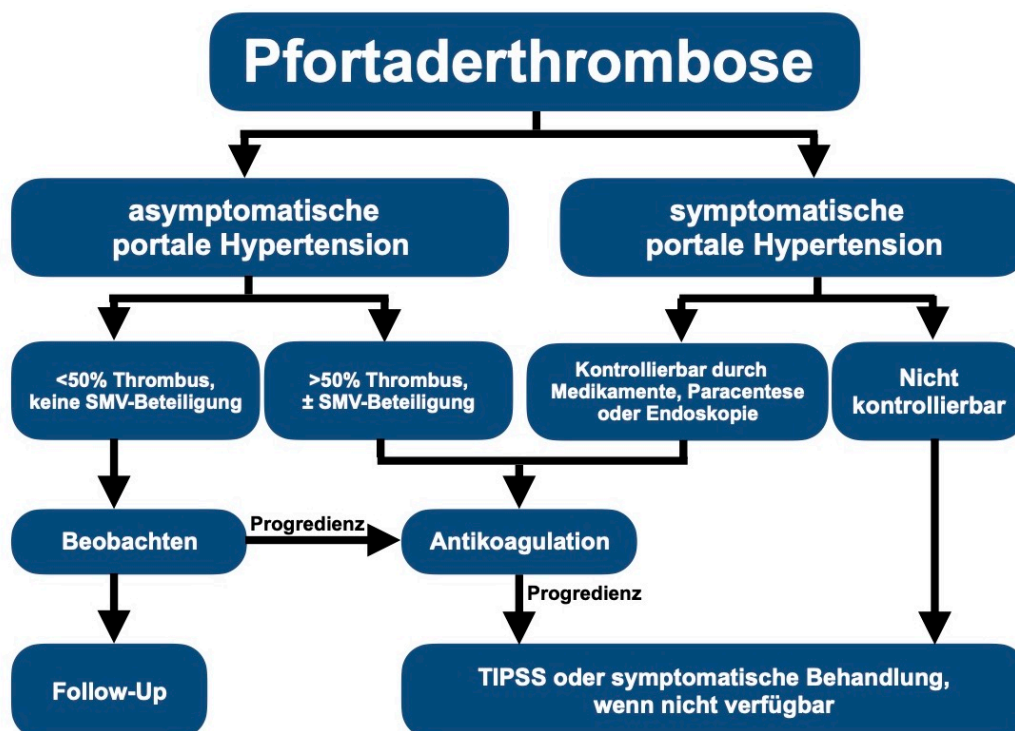


Abbildung 3: Algorithmus zur Behandlung einer Pfortaderthrombose bei Leberzirrhose [84].

2 Literaturdiskussion

Die Leberzirrhose ist eine relevante Erkrankung und mit Komplikationen verbunden, die einen beträchtlichen Einfluss auf das Überleben haben. In diesem Zusammenhang ist auch die Pfortaderthrombose mit ihrer zunehmenden Prävalenz zu nennen. Sie stellt einen wichtigen prognostischen Faktor da, der zu eigenständigen Komplikationen führen oder bereits bestehende Komplikationen einer Leberzirrhose aggravieren kann.

Die Rolle der Pfortaderthrombose im natürlichen Verlauf einer Leberzirrhose ist sowohl in Bezug auf etwaige Komplikationen wie zum Beispiel Blutungen, als auch auf die Mortalität, noch nicht abschließend geklärt. So ist unklar, ob die Pfortaderthrombose an sich in direktem Zusammenhang mit der Mortalität steht oder oftmals nur als ein Zeichen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung zu werten ist.

Zur Klärung dieser Sachverhalte liegen nur wenige Daten aus neuerer Zeit vor, insbesondere auch bezüglich Symptomatik und Klinik. Die im Rahmen von Studien beschriebene Kollektive waren oftmals nur von kleiner Fallzahl und beinhalteten meist sowohl tumoröse als auch nicht-tumoröse Pfortaderthrombosen. Aufgrund dieser heterogenen Kollektive waren spezifische Aussagen über den Zusammenhang zwischen einer Leberzirrhose und einer Pfortaderthrombose nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus bestehen nur unzureichende Informationen über den weiteren klinischen Verlauf, insbesondere auch für Patienten aus westlichen Kollektiven wie beispielsweise aus Deutschland. Ebenso können kaum Aussagen über die Auswirkung von (etablierten) Therapien auf die weiteren klinischen Verläufe getroffen werden.

In der gegenwärtigen Literatur wird der Einfluss der Pfortaderthrombose auf den natürlichen Verlauf der Leberzirrhose und der damit einhergehenden Mortalität kontrovers diskutiert. Während einige Autoren keinen Einfluss auf das Überleben durch das Auftreten einer Pfortaderthrombose sehen [85-87], sprechen sich andere Autoren für ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko aus [88]. *Cool et al* analysierten hierbei 3.045.098 Krankenhausentlassungen über einen Untersuchungszeitraum von 17 Jahren hinweg und konnten erstmalig retrospektiv an einem großen Kollektiv demonstrieren, dass das Auftreten einer Pfortaderthrombose bei stationären Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose statistisch signifikant mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [88]. Die multivariate Analyse gab zusätzlich

ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines HRS an. Darüber hinaus war die Prävalenz der Pfortaderthrombose insgesamt zunehmend (0,7% auf 2,4%), die Sterblichkeitsrate jedoch abnehmend (11,9% auf 9,1%). Limitiert wird die Arbeit in erster Linie durch das retrospektiv angelegte Studiendesign. Zudem fanden sich die Mortalitätsunterschiede insbesondere dann, wenn ältere Fälle eingeschlossen wurden. Hierbei könnte weniger die Pfortaderthrombose an sich ursächlich gewesen sein und stattdessen eher Neuerungen in den Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten.

Berry et al zeigten dagegen auf, dass das Auftreten einer Pfortaderthrombose nicht mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose einhergeht. Limitiert wird diese Arbeit durch den Umstand, dass Patienten inkludiert wurden, die zur Listung für eine Lebertransplantation vorgesehen waren. Möglicherweise lag durch die Auswahlkriterien für eine Transplantation ein Selektionsbias vor, der schwer kranke Patienten nicht berücksichtigte. Auch sollte die Ätiologie der Pfortaderthrombose stärker berücksichtigt werden, da bei heterogenen Kollektiven Vergleiche nur eingeschränkt möglich sind. Insbesondere Patienten mit einem HCC weisen aufgrund der malignen Erkrankung eine deutlich schlechtere Prognose auf.

3 Zielsetzung und Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollten Patienten mit gesicherter Leberzirrhose und nicht-tumoröser Pfortaderthrombose ohne das Vorliegen einer Thrombophilie, die in den Jahren 2006-2016 an der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, eingehend beschrieben werden. Es sollte insbesondere die Klinik beim Auftreten der Pfortaderthrombose und beim letzten Patientenkontakt beleuchtet sowie relevante Komorbiditäten und etwaige Komplikationen erfasst werden. Weiterhin sollte dokumentiert werden, welche therapeutischen Maßnahmen gewählt wurden und wie sich hierunter das Outcome der Patienten und der Verlauf der Pfortaderthrombose entwickelte. Zudem sollte statistisch ermittelt werden, inwiefern einzelne Parameter mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Es wurde angenommen, dass hierdurch eine Risikostratifizierung für eine Hochrisikogruppe in Bezug auf die Mortalität möglich ist.

4 Methoden

4.1 Studiendesign

Die vorliegende retrospektive Auswertung wurde an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt und umfasste alle Patienten mit gesicherter Leberzirrhose, bei denen bildgebend die Diagnose einer Pfortaderthrombose im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2016 gestellt wurde. Dabei wurden Patienten, bei denen zusätzlich ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vorlag, explizit ausgeschlossen, ebenso wie andere solide Tumorerkrankungen.

In den digitalen Akten der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz wurden zunächst alle computertomographischen (n=27.747) und kernspintomographischen (n=3.215) Befunde auf den Suchbegriff - Pfortaderthrombose - hin gescreent und anschließend aufgearbeitet. Hieraus resultierten 191 Patienten mit der Diagnose - Pfortaderthrombose -. Im Weiteren wurden 20 Patienten aufgrund intrahepatischer Tumorerkrankung (z.B. CCA, HCC) sowie 66 Patienten aufgrund extrahepatischer Tumorerkrankungen ausgeschlossen. Außerdem schieden 49 Patienten mit vorrangiger Thrombophilie aus, um die Bedeutung der Leberzirrhose an sich besser bewerten zu können sowie ein weiterer Patient aufgrund unzureichender Datenqualität. Der finalen statistischen Auswertung liegen damit 55 Patienten mit gesicherter Leberzirrhose und einer nicht-tumorösen Pfortaderthrombose ohne Nachweis einer Thrombophilie zugrunde.

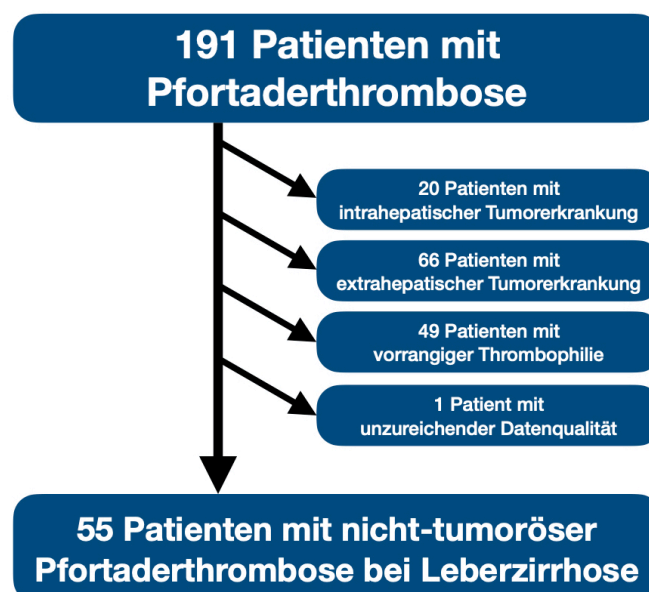


Abb. 4: Überblick über den Prozess der Patientenselektion.

4.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung beinhaltete die Durchsicht der digitalen Patientenakten im SAP-Programm, der analogen Krankenakten aus dem Archiv der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz sowie den Labordaten aus dem Programm *Lauris Client*. Mit Hilfe des von PD Dr. med. Arndt Weinmann erstellten Datenbanksystems *Register* wurden die erhobenen Daten pseudonymisiert gesammelt. Die spezielle graphische Benutzeroberfläche (Datenbank-Frontend) ermöglichte es, die Daten zu kategorisieren und ergänzende Information in Freitextfeldern hinzuzufügen.

4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patienten, die gesichert an einer Leberzirrhose erkrankt waren und im oben genannten Zeitraum eine nicht-tumoröse Pfortaderthrombose entwickelten. Ausgeschlossen wurden dagegen alle Patienten ohne Leberzirrhose, die anderweitige Ursachen einer Pfortaderthrombose wie maligne intra- und extrahepatische Erkrankungen oder eine Thrombophilie aufwiesen. Eine im Verlauf durchgeführte Lebertransplantation stellte kein Ausschlusskriterium dar. Sichergestellt wurde, dass bei allen Patienten eine radiologische Bildgebung (CT oder MRT) vorlag, um die Diagnose der Pfortaderthrombose eindeutig zu sichern.

4.4 Erfasste Parameter

Bei allen Patienten wurde das Geschlecht, das Geburtsdatum (Alter), das etwaige Todesdatum, das Datum und das Alter bei Erstdiagnose der Leberzirrhose und der Pfortaderthrombose, die Art der Diagnostik (CT oder MRT) und die Dauer der Beobachtung erfasst. Neben bestehenden Vorerkrankungen wurden bereits stattgehabte thrombembolische Ereignisse wie tiefe Beinvenenthrombosen (TVT), Lungenembolien (LE) und sonstige Thrombosen sowie eine entsprechende Vorbehandlung mit Antikoagulantien dokumentiert.

Des Weiteren erfolgte die Untersuchung zusätzlicher Merkmale und Variablen zu zwei fest definierten Zeitpunkten. Der erste Zeitpunkt (t_1) stellte die Erstdiagnose der Pfortaderthrombose dar und der zweite Zeitpunkt (t_2) den letzten Kontakt mit dem Patienten. Hier wurden Körpergröße und Gewicht, Laborparameter (GOT, GPT, γ GT, AP, Bilirubin, Albumin, Haptoglobin, CRP, Leukozyten, Thrombozyten, Quick, INR,

Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, LDH) und die Leberscores Child-Pugh und MELD sowie die klinische Symptomatik erfasst. Es wurde differenziert, ob die Patienten asymptomatisch oder symptomatisch (z.B. Übelkeit, Fieber, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust) waren. In Anlehnung an die ECOG-PS-Stadien erfolgte eine Unterteilung in beschwerdefrei, leicht erkrankt (ECOG-PS ≤ 2), schwer erkrankt (ECOG-PS > 2) und intensivpflichtig.

Außerdem wurden die Komplikationen der Pfortaderthrombose erfasst (laborchemische Hepatopathie, Ödeme, Aszites, SBP, HRS, HE, Hyperspleniesyndrom, portal-hypertensive Gastropathie, Infarzierung der Leber, der Milz oder des Intestinums, rektale, ösophageale oder gastrale Varizenblutungen und Nicht-Varizenblutungen mit bzw. ohne Kreislaufassoziation, Infektion, Sepsis, akutes Abdomen, Ileus, Diarrhoen, Intensivaufenthalte, Pankreatitis).

Im Rahmen der Therapie wurde neben der Antikoagulation, der Zeitpunkt und die Art von Interventionen dokumentiert. Hierunter fielen operative kausale Interventionen (Thrombendariektomie, Shuntanlage, Lebertransplantation), eine interventionelle TIPSS- oder Stent-Anlage sowie eine mechanische oder systemische Lysetherapie. Erfasst wurden neben der Dauer der Vollantikoagulation auch eine eventuell darauffolgende prophylaktische Antikoagulation. Zusätzlich wurden Komplikationen als Folge einer Therapie (z.B. Verschlussraten bei TIPSS- und Shunt-Anlage, Komplikationen unter Antikoagulation) erfasst. Der Therapieerfolg unterteilte sich in komplette und anhaltende Rekanalisation, partielle Rekanalisation, intermittierende Rekanalisation, stabile Erkrankung oder Progress der Thrombose. Bei Stigmata einer kavernen Transformation wurde die Pfortaderthrombose als chronisch klassifiziert.

4.5 Statistische Auswertung

Die Rohdaten aus der oben genannten Datenbank wurden in *Excel* (Microsoft Corp., Redmond, USA) exportiert und anschließend mit *SPSS* (SPSS Inc., Version 26.0) ausgewertet. Im Vorfeld wurde die Auswahl der statistischen Tests durch einen Statistiker des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz getroffen. Die deskriptive Statistik zur Beschreibung des Kollektivs ergab sich aus den jeweiligen Mittelwerten und Häufigkeiten, wobei anhand der Tests auf Normalverteilung auf Median oder Mittelwert entschieden wurde. Als Referenzwerte galten die Angaben des Zentrallabors des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz.

Zum Vergleich kategorialer Merkmale wurde der exakte Fisher-Test angewandt. Mittels Kolmogorow-Smirnow-Test fand die Prüfung stetiger Variablen auf Normalverteilung statt. Bei fehlender Normalverteilung wurde zur Signifikanztestung auf den Wilcoxon-Test zurückgegriffen. Eine Normalverteilung fand sich für die Albumin-, die Haptoglobin-, die Quick-, die Natrium- und die Kaliumwerte, sodass hier der t-Test zur Signifikanztestung gewählt wurde.

Anschließend erfolgte eine univariate Überlebenszeitanalyse. Hierfür wurden die aufgeführten Variablen mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Test bewertet. Parameter mit einem p-Wert $< 0,05$ wurde in eine multivariate Analyse (Cox-Regressionsmodell) aufgenommen. Um Graphiken und Tabellen visuell darzustellen, wurde das Computerprogramm SPSS (SPSS Inc., Version 26.0) verwendet. Hierfür wurden kategoriale Daten mit Balken- und Kreisdiagrammen versehen sowie Überlebenszeitdaten mit Kaplan-Meier-Kurven.

Die Analyse der hier beschriebenen Kollektivs ist primär explorativer Natur. Daher ist jegliche Interpretation der p-Werte vornehmlich gemeinsam mit dem Effektschätzer zu werten.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

5.1.1 Allgemeine Charakteristika

Die deskriptive Analyse des finalen Patientenkollektivs umfasste 55 Patienten. Diese wiesen alle eine radiologisch gesicherte Diagnose einer Pfortaderthrombose und als Grunderkrankung eine Leberzirrhose auf. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 32 Monate (\pm 52 Monate). Nach Ende des Follow-Ups waren 63,6% (n=35) der untersuchten Patienten verstorben.

Das Kollektiv war zu 69,1% (n=38) männlich sowie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Pfortaderthrombose (t_1) im Median 57,63 Jahre alt. Der mediane BMI lag bei 26,4 kg/m². Als ätiologisch führende Ursache der Leberzirrhose fand sich eine ethyltoxische Genese (55,6%). Überwiegend stellte sich die Pfortaderthrombose als Zufallsbefund dar (90,9%). Dabei erfolgte die Sicherung der Diagnose zumeist mittels einer Computertomographie (78,2%). Anamnestisch wiesen 5,5% (n=3) Patienten weitere thromboembolische Ereignisse auf. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Pfortaderthrombose standen 10,9% (n=6) bereits unter einer therapeutischen Antikoagulation.

	n \pm SD (%)
Eingeschlossene Patienten	55
Mediane Beobachtungszeit [Monate]	32,3 \pm 52,01
Medianes Alter bei Einschluss [Jahre]	53,81 \pm 10,04
Geschlecht	♀ 17 (30,9) / ♂ 38 (69,1)
Verstorben	35 (63,5)
Todesursache	
Mit PVT Assoziiert	15 (42,9)
Nicht mit PVT assoziiert	8 (22,9)
Unklare Ursache	12 (34,3)
Ätiologie der Leberzirrhose	
Ethyltoxisch	30 (55,6)
Virushepatitiden	11 (20,4)
BMI [kg/m²] median t_1	26,4 \pm 6,9
BMI [kg/m²] median t_2	25,2 \pm 7,7
Sicherung der Diagnose	
CT	43 (78,2)
MRT	6 (10,9)
Ultraschall	4 (7,3)
Erstdiagnose:	
Zufallsbefund	50 (90,9)
Ursächlich für Beschwerden	4 (7,3)

Tab 8.: Zusammenfassung der allgemeinen Charakteristika.

5.1.2 Klinische Präsentation

In der klinischen Präsentation war ein Drittel des Kollektivs beschwerdefrei, ein Drittel leicht erkrankt und ein weiteres Drittel schwer erkrankt bzw. intensivpflichtig. Blutungen und Aszites traten als spezifische Komplikationen (Ikterus, Hydropie, Blutungen) mit 72,7% (t₁) bzw. 65,5% (t₂) am häufigsten auf. Bei 32,7% (t₁) und 38,2% (t₂) fanden sich ein klinisch fassbarer Ikterus. Mit höchstens 10% und weniger traten jeweils Gewichtsverlust, Fieber, Übelkeit und abdominelle Schmerzen auf. Im weiteren Verlauf war insbesondere eine Zunahme der intensivpflichtigen Patienten zu beobachten (p=0,002) bei gleichzeitiger Abnahme des Anteils der beschwerdefreien Patienten (p<0,001).

	Zeitpunkt t ₁ n (%)	Zeitpunkt t ₂ n (%)	p-Wert (exakter Fischer-Test)
Klinische Präsentation			
Beschwerdefrei	21 (38,2)	17 (30,9)	<0,001
Intensivpflichtig, Schock	5 (9,1)	17 (30,9)	0,002
Unspezifische Beschwerden	16 (29,1)	13 (23,6)	0,037
Übelkeit	2 (3,6)	2 (3,6)	0,072
Abdominelle Schmerzen	6 (10,1)	3 (5,5)	0,082
Fieber	1 (1,8)	3 (5,5)	0,055
Gewichtsverlust	7 (12,7)	14 (25,5)	1
Spezifische Komplikationen			
Hydropie, Blutungen	40 (72,7)	36 (65,5)	<0,001
Klinischer Ikterus	18 (32,7)	21 (38,2)	0,001

Tab. 9.: Klinische Präsentation.

5.1.3 Laborparameter

Zu beiden Zeitpunkten spiegelte sich laborchemisch der Leberparenchymschaden wider. Es fanden sich erhöhte Mediane für die Lebertransaminasen (Abb. 5). Im Vergleich der medianen GOT-Werte zwischen den Zeitpunkten t_1 und t_2 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,05$ bzw. $p=0,141$). Das mediane Gesamtbilirubin zeigte ebenfalls eine Erhöhung (t_1 : 1,94mg/dl, t_2 2,63mg/dl) mit weiterem Anstieg im Verlauf ($p<0,001$).

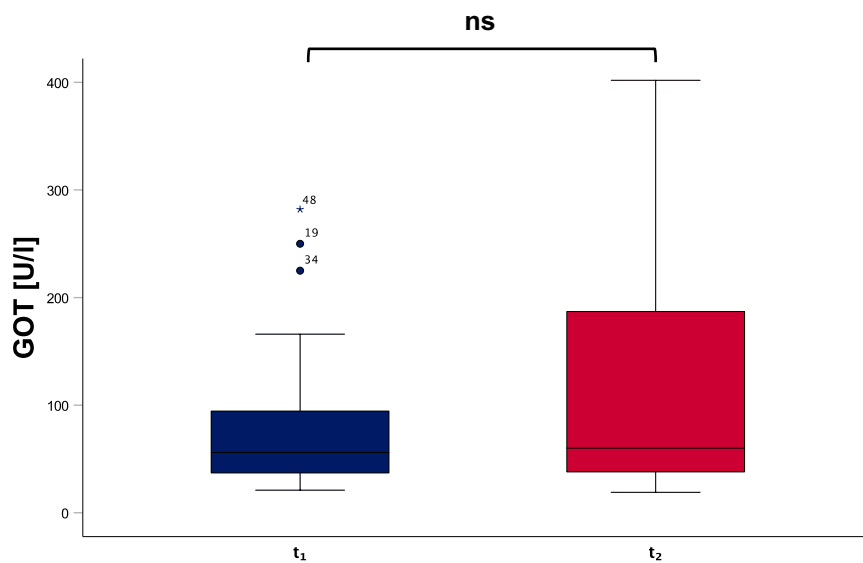


Abb. 5: GOT-Werte zu den Zeitpunkten $t_{1,2}$.

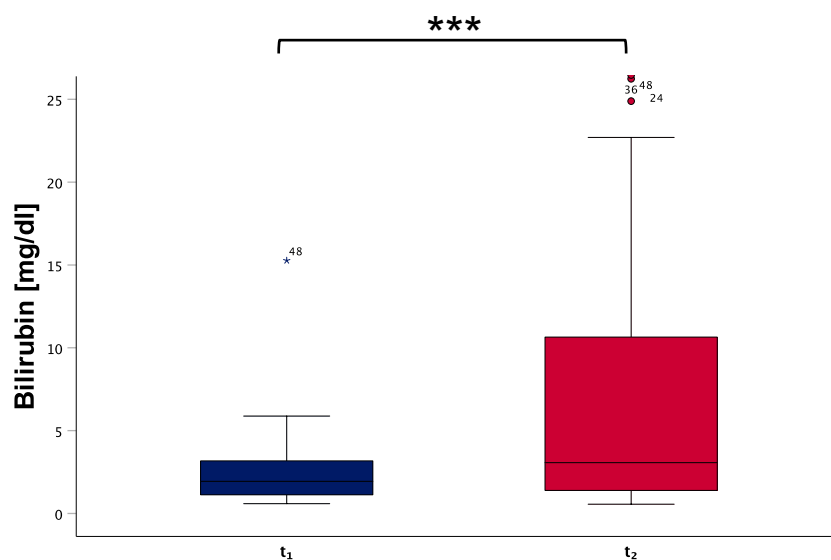


Abb. 6: Bilirubin-Werte zu den Zeitpunkten $t_{1,2}$.

Als Ausdruck der Lebersynthesestörung ergaben sich erniedrigte Quick- (t_1 : 68,67%, t_2 : 54,72%) und Albumin-Mediane (t_1 : 28,82 mg/dl, t_2 : 27,25 mg/dl) (Abb. 7). Zwischen den Zeitpunkten t_1 und t_2 verschlechterten sich die Quickwerte ($p < 0,001$), wohingegen die Albuminwerte auf niedrigem Niveau stabil blieben ($p = 0,116$).

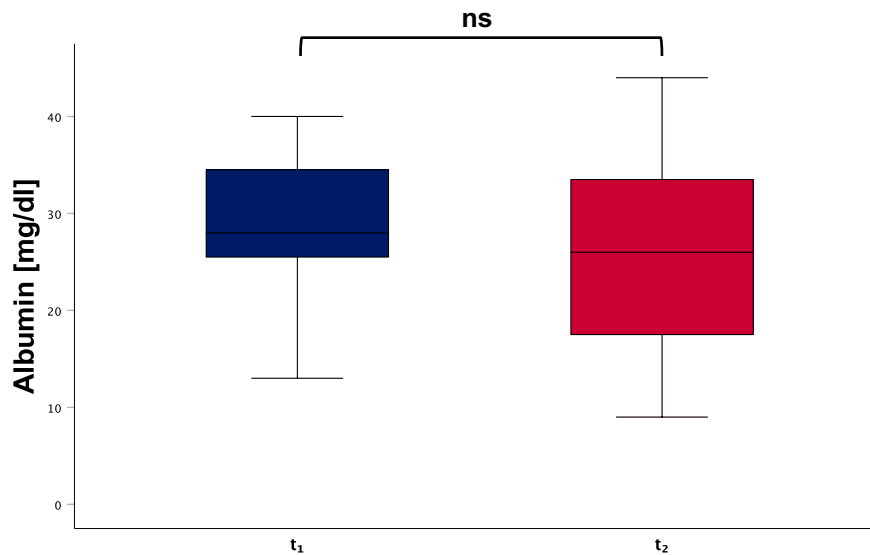


Abb. 7: Albumin-Werte zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .

Das mediane Serumnatrium und Serumkalium zeigten sich normwertig. Hinsichtlich des Blutbildes waren die Thrombozytenzahlen initial im Median erniedrigt (Abb. 8). Im Verlauf kam es zu einem weiteren Abfall ($p = 0,015$). Das Kreatinin stieg im Median von 0,9 mg/dl auf 1,20 mg/dl an (Abb. 9, $p < 0,001$). Die LDH lag im Median ohne relevante Änderung zu beiden Zeitpunkten im erhöhten Bereich ($p = 0,071$).

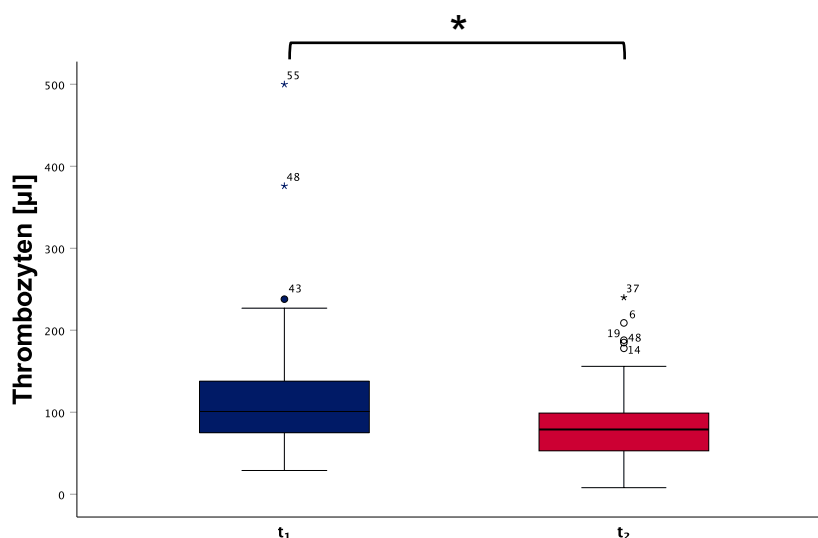


Abb. 8: Thrombozytenzahlen zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .

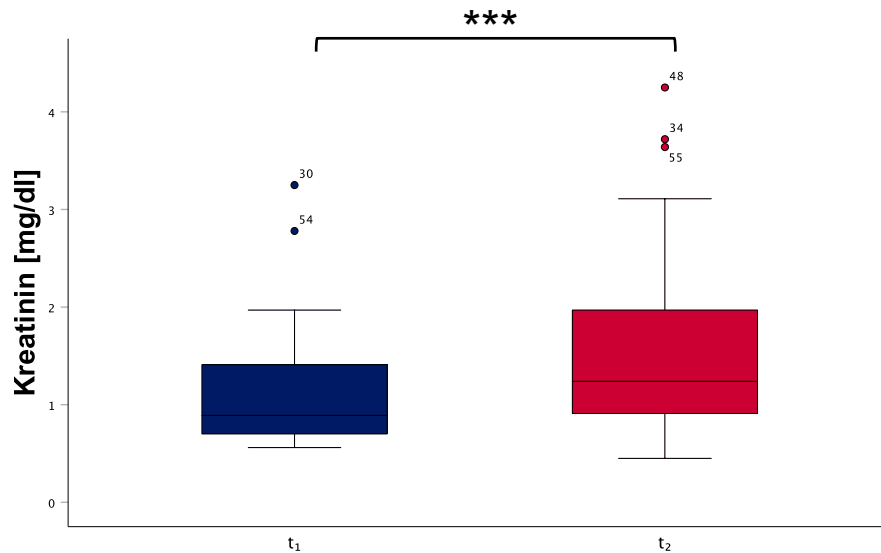


Abb. 9: Kreatinin-Werte zu den Zeitpunkten t₁ und t₂.

Im Median wiesen die Patienten mit dem Auftreten einer Pfortaderthrombose (t₁) ein Child-Pugh Stadium B auf. Zum Ende des Follow-Up (t₂) fand sich zumeist ein Child-Pugh Stadium C. Der MELD-Score zeigte im Median einen Anstieg von 13 (t₁) auf 18 (t₂) Punkte (p<0,001) an (Abb. 10).

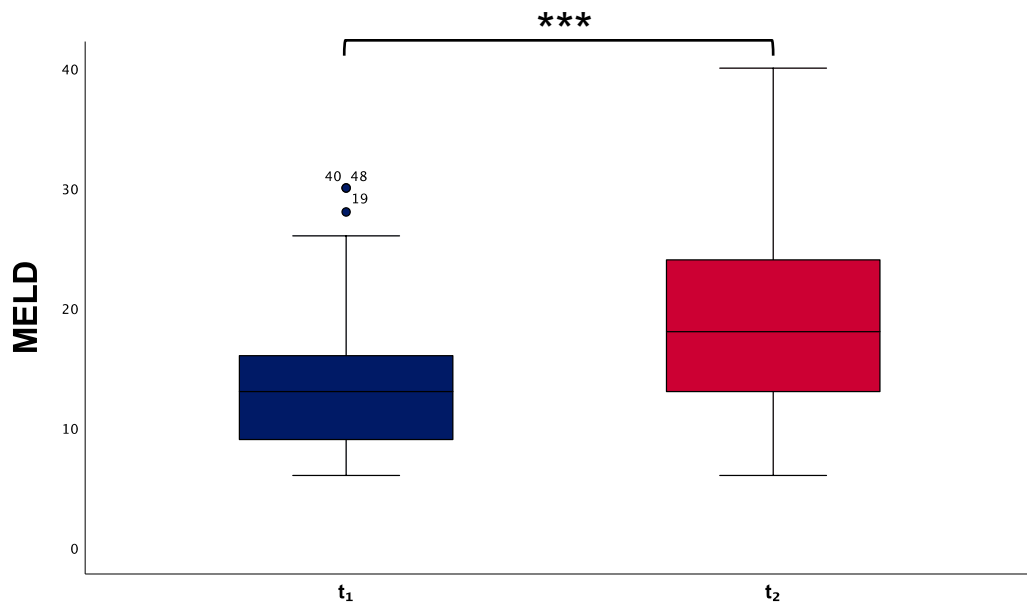


Abb. 10: MELD-Score zu den Zeitpunkten t₁ und t₂.

	Zeitpunkt t ₁ n ±SD	Zeitpunkt t ₂ n ±SD	p-Wert (Wilcoxon-/ t-Test)	Referenzwerte des Zentrallabors
Child-Pugh-Stadium	B ±0,71	C ±0,69	<0,001	--
MELD-Score	13,00 ±5,87	18,00 ±9,41	<0,001	--
GOT [U/l]	56,00 ±82,45	54,00 ±4203,42	0,050	♀ 5-31 ♂ 5-35
GPT [U/l]	29,00 ±77,51	33,00 ±654,82	0,141	♀ <35 ♂ <55
γGT [U/l]	96,50 ±309,70	95,00 ±210,05	0,337	♀ 9-36 ♂ 12-64
AP [U/l]	133,00 ±340,32	123,50 ±133,81	0,856	♀ 35-104 ♂ 40-129
Bilirubin [mg/dl]	1,94 ±10,93	2,63 ±7,93	<0,001	0,2-1,2
Albumin* [mg/dl]	28,82 ±6,78	27,25 ±9,39	0,116	34-48
Haptoglobin* [g/l]	0,79 ±0,37	0,81 ±0,75	0,238	♀ 0,63-2,73 ♂ 0,4-2,68
CRP [mg/l]	17,50 ±37,63	22,00 ±54,41	0,712	<5
Leukozyten [/μl]	6,000 ±4,458	6,625 ±8,908	0,004	3.500-10.000
Thrombozyten [/μl]	101,00 ±131,16	83,00 ±83,84	0,015	150-360
Quick* [%]	68,67 ±17,58	54,72 ±25,66	<0,001	70-120
Kreatinin [mg/dl]	0,94 ±0,58	1,20 ±1,17	<0,001	♀ 0,6-1,1 ♂ 0,7-1,3
Harnstoff [mg/dl]	17,00 ±18,73	26,00 ±29,26	0,041	♀ 10-20 ♂ 8-26
Natrium* [mmol/l]	136,48 ±5,46	137,91 ±6,03	0,194	136-145
Kalium* [mmol/l]	3,97 ±0,51	4,33 ±0,68	0,008	3,5-5,1
LDH [U/l]	247,50 ±98,15	325,00 ±8577,91	0,071	<245

Tab. 10.: Laborparameter.

Wert als Median angegeben; bei Normalverteilung (*) als Mittelwert angegeben.

5.1.4 Komplikationen

Im Mainzer Kollektiv ergaben sich im Zusammenhang mit einer Pfortaderthrombose multiple Komplikationen. 6 (t_1) bzw. 24 (t_2) Patienten entwickelten ein akut-auf-chronisches Leberversagen. Im Vordergrund standen Aszites- und Ödembildung als Zeichen einer hydropen Dekompensation ($n=44$, 80,0%, $p<0,001$). Zum Zeitpunkt t_1 wiesen 56,4% ($n=31$) der Patienten Aszites auf (Abb. 11). Bei etwa der Hälfte der Patienten war eine Parazentese erforderlich ($n=27$, 49,1%) und bei 21% ($n=38,2$) galt der Aszites als intractabel. Der Anteil der Patienten mit durchgemachter SBP stieg im Verlauf von 7,3% ($n=4$) auf 30,1% ($n=17$) an ($p=0,007$, Abb. 12).

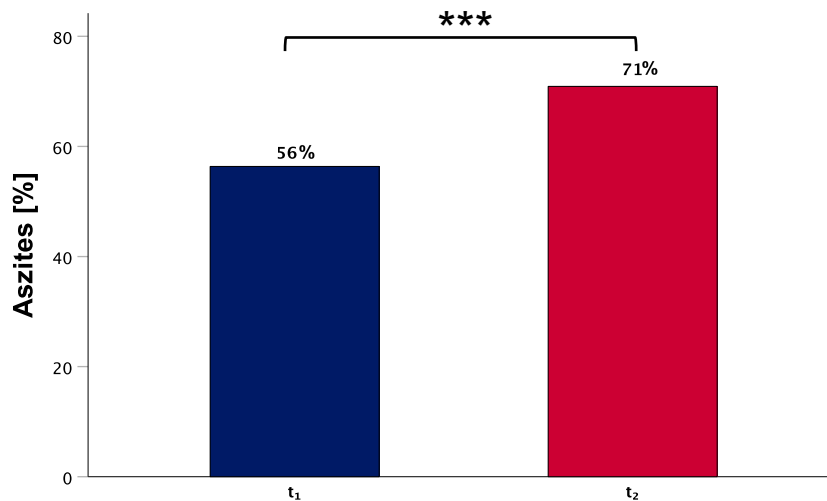


Abb. 11: Aszites zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .

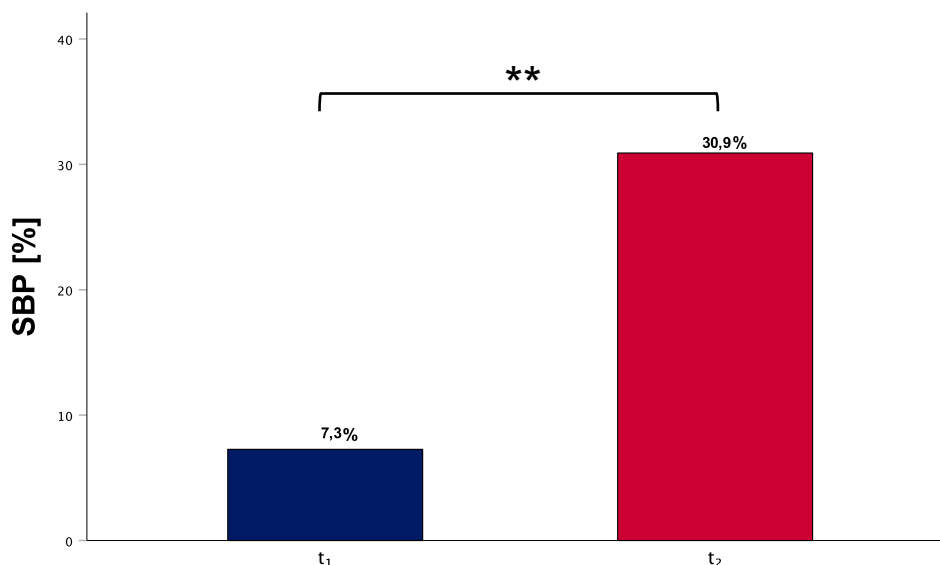


Abb. 12: SBP zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .

27,3% (n=15) der Patienten präsentierten sich zum Zeitpunkt t_1 mit einer overtren HE. Sowohl Häufigkeit (52,7%, n=29, $p<0,001$) als auch Schweregrad nahmen im Verlauf zu, sodass bei t_2 insbesondere der Anteil der Patienten mit einer durchgemachten hochgradigen HE (III-IV°) um das Vierfache erhöht war (21,8%, n=12). Mehr als die Hälfte, der an einer HE erkrankten Patienten, waren mehrfach in stationärer Behandlung (50,9%, n=28). Eine Sepsis konnte bei 5,5% (n=3) bzw. 32,7% (n=18) der Patienten zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 erfasst werden. Intensivaufenthalte waren bei 23,6% (n=13) bzw. bei 61,8% (n=34) der Patienten notwendig. Lag der Anteil der Patienten mit einem HRS bei Erstdiagnose einer Pfortaderthrombose bei 3,6% (n=2), so stieg er zum Ende des Follow-Up auf 34,5% (n=19, $p=0,115$, Abb. 13) an. 20% (n=11) erhielten dabei eine intermittierende Hämodialyse. Bis auf zwei Patienten, die bereits vor Erstdiagnose der Pfortaderthrombose dialysepflichtig waren, trat keine weitere chronische Dialysepflichtigkeit auf.

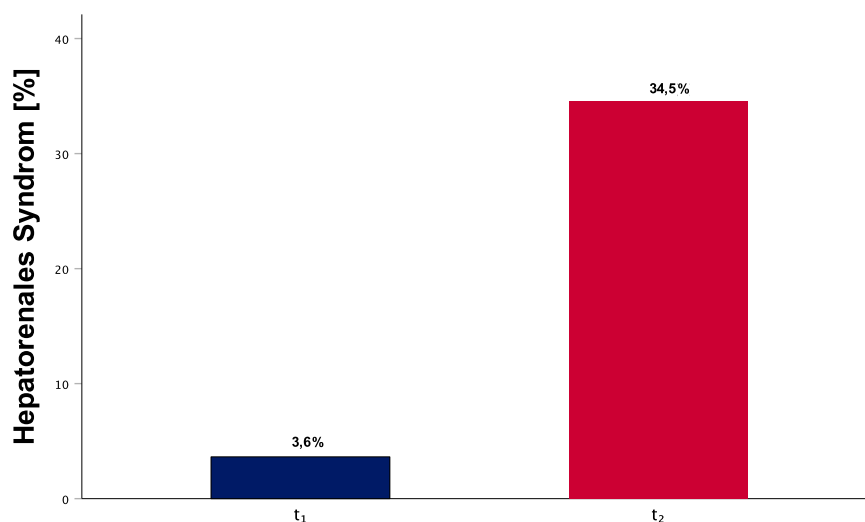


Abb. 13: HRS zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 .

Bei ca. 80% der Patienten zeigte sich endoskopisch zu beiden Zeitpunkten eine portal-hypertensive Gastropathie. Der Großteil der dokumentierten Varizen bestand bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Pfortaderthrombose (Abb. 14). Zuletzt lagen bei 87,3% (n=48) der Patienten Varizen vor, wobei 36,4% (n=20) davon als hochgradig eingestuft wurden. Das maximale Stadium der Varizen blieb hierbei über die Zeit gleich verteilt (Abb. 18). 56,4% (n=31) aller Patienten erhielten im Untersuchungszeitraum mindestens einmal und 45,5% (n=25) auch mehrfach Varizeninterventionen. Die Blutungsrate der Varizen lag bei 30,1% (n=17) (Abb. 16). Keine dieser Blutungen endete primär letal.

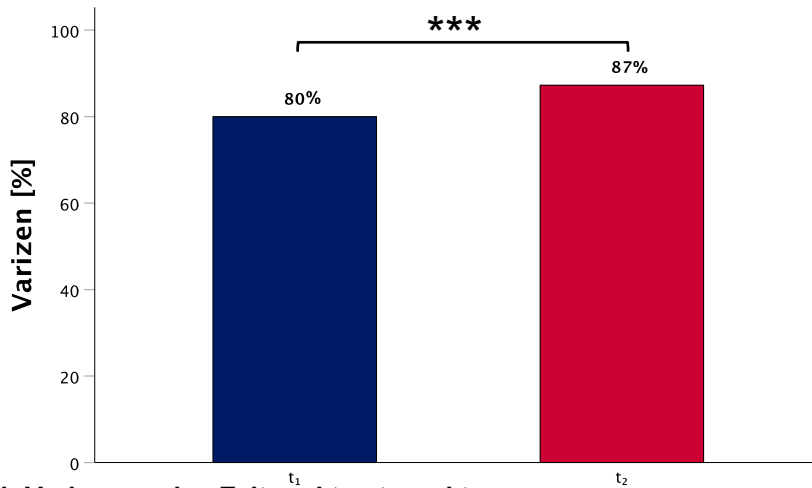


Abb. 14: Varizen zu den Zeitpunkten t₁ und t₂.

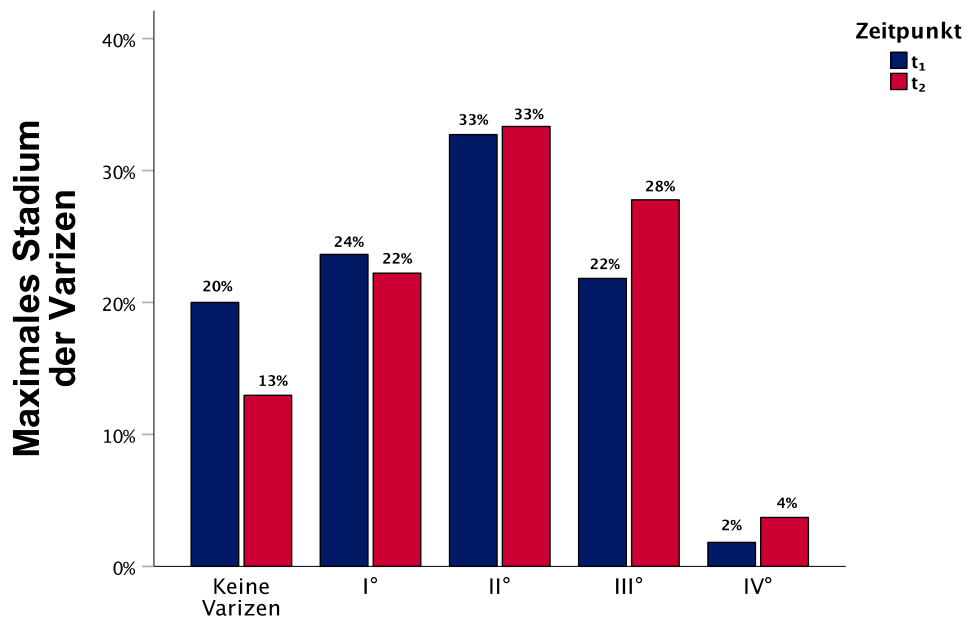


Abb. 15: Maximales Stadium der Varizen zu den Zeitpunkten t₁ bis t₂.

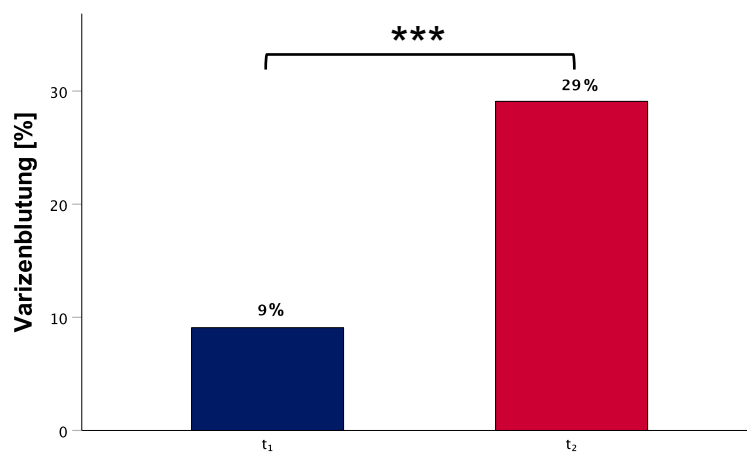


Abb. 16: Historie mindestens einmaliger Varizenblutung, t₁ und t₂.

	t ₁ n (%)	t ₂ n (%)	p-Wert (exakter Fischer-Test)
Hepatorenales Syndrom	2 (3,6)	19 (34,5)	0,115
Hepatische Enzephalopathie	15 (27,3)	29 (52,7)	<0,001
- Grad 0-2	12 (21,8)	17 (30,1)	<0,001
- Grad 3-4	3 (5,5)	12 (21,8)	0,008
Aufenthalte wegen Episoden von HE		28 (50,9)	
- einfach		12 (21,8)	
- mehrfach		16 (29,1)	
Hepatopathie	49 (89,1)	53 (96,4)	0,010
Sepsis	3 (5,5)	18 (32,7)	0,247
SBP	4 (7,3)	17 (30,1)	0,007
SBP Behandlungen		19 (34,5)	
Gastropathie (intestinale Hypertension)	41 (74,5)	45 (81,8)	<0,001
Blutungen	6 (10,9)	18 (32,7)	0,001
- Anale Varizenblutungen	2 (3,6)	2 (3,6)	0,001
- ösophageale/ gastrale Varizenblutung	2 (3,6)	8 (14,5)	0,019
- Nicht-Varizenblutung	1 (1,8)	5 (9,1)	0,091
- Mehrere Lokalisationen	1 (1,8)	3 (5,5)	0,055
Blutung	4 (7,3)	12 (21,8)	0,001
- ohne Kreislaufassoziation	4 (7,3)	12 (21,8)	0,001
- hämorrhagischer Schock	0	0	
- letale Blutung	0	0	
Aszites	31 (56,4)	39 (70,9)	<0,001
Aszites Interventionen		33 (60,0)	
- einfach		6 (10,1)	
- mehrfach		27 (49,1)	
Aszites inoperabel		21 (38,2)	
Hypersplenismus	22 (40,0)	39 (70,9)	<0,001
- leichte Thrombopenie (<100/ nl)	13 (23,6)	19 (34,5)	<0,001
- schwere Thrombopenie (<50/ nl)	5 (9,1)	13 (23,6)	<0,001
- Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	4 (7,3)	7 (12,7)	<0,001
Akutes Abdomen	2 (3,6)	4 (7,3)	0,004
Ileus (mechanisch)	0	3 (5,5)	---
Diarrhoe	4 (7,3)	6 (10,1)	<0,001
Intensivaufenthalt	13 (23,6)	34 (61,8)	0,204
Pankreatitis	5 (9,1)	6 (10,1)	<0,001
Rektale Varizen	5 (9,1)	8 (14,5)	<0,001
Gastrale Varizen	44 (80,0)	40 (72,7)	<0,001
- Ösophagus	30 (54,5)	22 (40,0)	<0,001
- Fundus	0	0	---
- Beides	14 (25,5)	18 (32,7)	<0,001
Maximales Stadium der Varizen			
- I	13 (23,6)	12 (21,8)	<0,001
- II	18 (32,7)	18 (32,7)	<0,001
- III	13 (23,6)	15 (27,3)	<0,001
- IV	1 (1,8)	3 (5,5)	0,055
Varizenintervention in Historie	36 (65,5)	38 (69,1)	<0,001
Anzahl der Varizeninterventionen		31 (56,4)	
- einfach		6 (10,1)	
- mehrfach		25 (45,5)	
Varizen inoperabel		13 (23,6)	

Tab. 11: Zusammenfassung der Komplikationen im untersuchten Kollektiv.

5.1.5 Therapie

Therapeutisch erhielt mit 49,1% (n=27) die Hälfte der Patienten eine medikamentöse Therapie. Eine Vollantikoagulation wurde in 43,6% (n=24) der Fälle eingeleitet. Hierunter kam es bei 20,0% (n=5) zu Blutungskomplikationen. Weiterhin wurden 25,5% (n=14) Patienten radiologisch-interventionell behandelt. Einer kombinierten Therapie wurden 18,2% (n=10) zugeführt. Keine akute Intervention im Rahmen der Erstdiagnose erhielten 56,4% (n=31). Im weiteren Verlauf präsentierte sich die Pfortaderthrombose bildmorphologisch nicht progredient (56,4%, n=31). Bei 3,6% (n=2) der Patienten kam es zur radiologisch fassbaren Progression. Zu jeweils 15% trat eine komplette, eine partielle oder eine intermittierende Remission auf (Abb. 18). 38,2% (n=21) der Patienten entwickelten im Verlauf eine kavernöse Transformation im Sinne einer Chronifizierung.

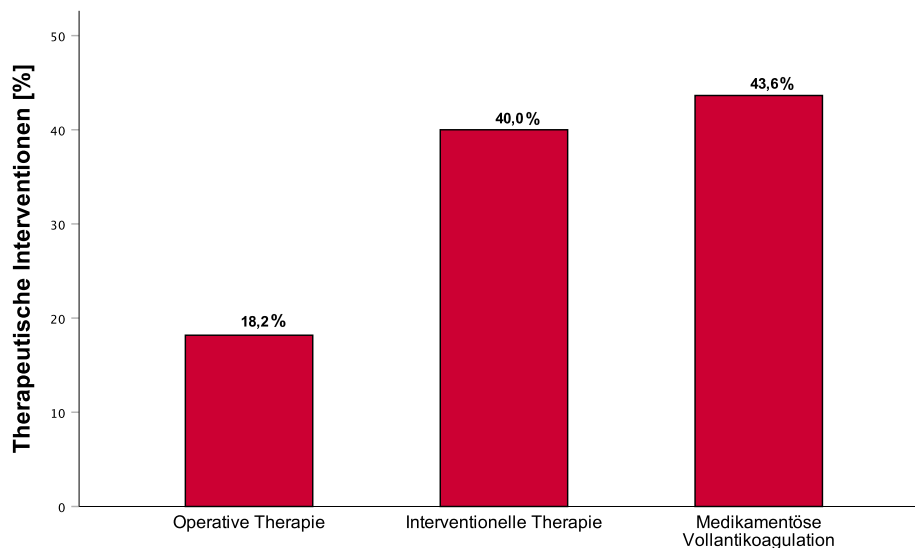


Abb. 17: Therapeutische Interventionen im Überblick.

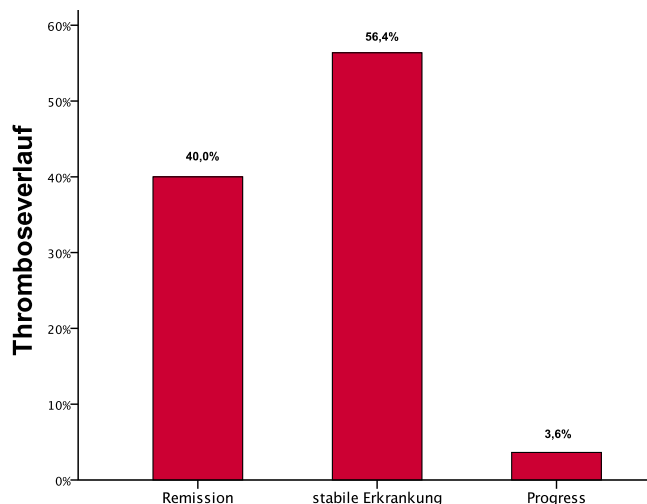


Abb. 18: Thromboseverlauf.

	n (%)
Kausale operative Intervention	10 (18,2)
- Thrombendarteriektomie	2 (3,6)
- Shuntanlage	2 (3,6)
- Lebertransplantation	5 (9,1)
- Lebertransplantation und interventionelles Verfahren	1 (1,8)
Interventionelle TIPSS-Anlage	12 (21,8)
Interventionelle Lyse	4 (7,3)
Mechanische Lyse (z.B. Fragmentierung)	4 (7,3)
Interventionelle Stent-Einlage	2 (3,6)
Mehrfach radiologische Interventionen	4 (7,3)
Interventionelle medikamentöse Voll-AK	24 (43,6)
- UFH	2 (8,3)
- NMH	16 (29,1)
- DOAK	0
- Cumarine	0
- Heparine + Cumarine im Anschluss	4 (7,3)
- DOAK + NMH oder UFH	2 (3,6)
Prophylaktische AK	16 (29,1)
- UFH	14 (23,6)
- NMH	2 (3,6)
Systemische Lysetherapie	0
Jegliche Art von Therapie	32 (58,2)
Dauer der Voll-AK	24 (43,6)
- weniger als 12 Monate	18 (75,0)
- mehr als 12 Monate	6 (25,0)
Nach Voll-AK prophylaktische AK erfolgt	11 (20,0)
Spezifische Komplikationen unter AK	5 (20,0)
Keine akute Intervention	31 (56,4)
Intervention im Verlauf	22 (40,0)
Intervention nach Symptomen bzw.	21 (38,2)
Verschlechterung	
Komplikationen i.R. TIPSS-Anlage und -Verlauf	9 (16,4)
TIPSS-Verschlussraten	
- früh (weniger als 12 Monate)	6 (50,0)
- spät (mehr als 12 Monate)	0
Komplikationen i.R. Shunt-Anlage	2 (10,0)
Shunt-Verschlussraten	2 (10,0)
Thromboseverlauf	
- komplette und anhaltende Remission	7 (12,7)
- partielle Remission	7 (12,7)
- intermittierende Remission	8 (14,5)
- stabile Erkrankung	31 (56,4)
- Progress	2 (3,6)
Bei intermittierender Remission bestmöglicher Status:	
- komplett kürzer als 6 Monate	3 (5,5)
- partiell kürzer als 6 Monate	1 (1,8)
- komplett länger als 6 Monate	0
- partiell länger als 6 Monate	1 (1,8)
Kavernöse Transformation im Verlauf	21 (38,2)

Tabelle 12: Zusammenfassung der Therapien im untersuchten Kollektiv.

5.2 Überlebensanalyse

Die explorative Überlebensanalyse erfolgte unter Zuhilfenahme von Kaplan-Meier-Kurven sowie anhand der Durchführung von Log-Rang-Testungen (bei gefordert $p < 0,05$). In der graphischen Auswertung ergaben sich Unterschiede in den Überlebenskurven für die Testvariablen Vollantikoagulation, allgemeines Auftreten einer SBP und Aszites t_1 . Mit Hilfe der Log-Rang-Testungen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in den Überlebensfunktionen für das Auftreten von Aszites t_1 ($p=0,027$), einer SBP ($p=0,017$) und einer HE ($p=0,003$) sowie für das Auftreten eines HRS ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt t_1 lag die geschätzte Überlebenszeit bei 101 ± 53 Wochen im Vergleich zu $594,00 \pm 219$ Wochen, wenn kein Aszites auftrat ($p=0,031$). Aus Übersichtsgründen wurde auf eine Darstellung nicht-signifikanter Werte verzichtet. Die Werte zum Zeitpunkt t_2 wurden ebenfalls ausgeschlossen, da eine Prädiktion in Folge des nicht einheitlich definierten Zeitpunktes nicht möglich war.

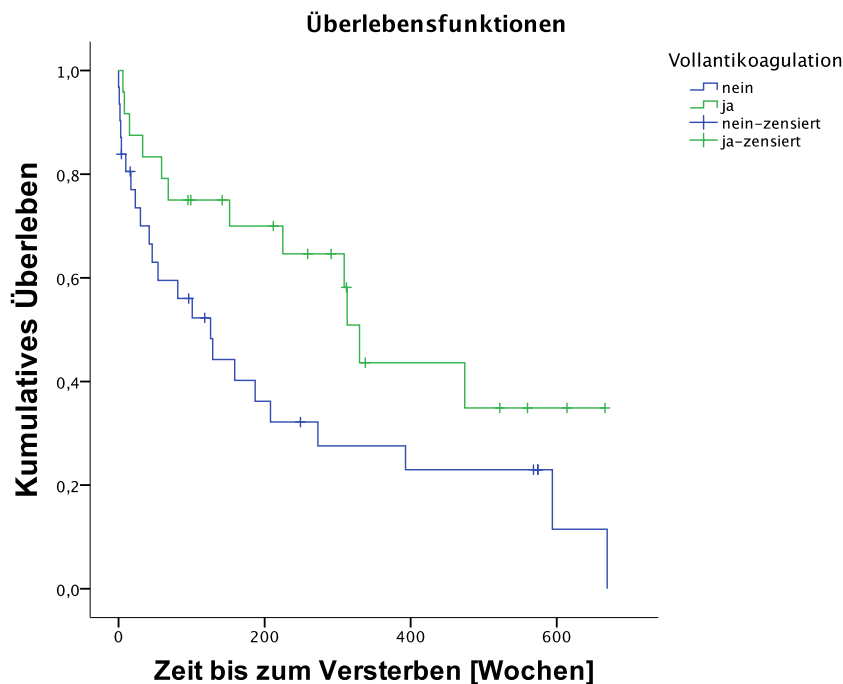


Abb. 19: Überlebenszeit der Patienten mit und ohne Vollantikoagulation.

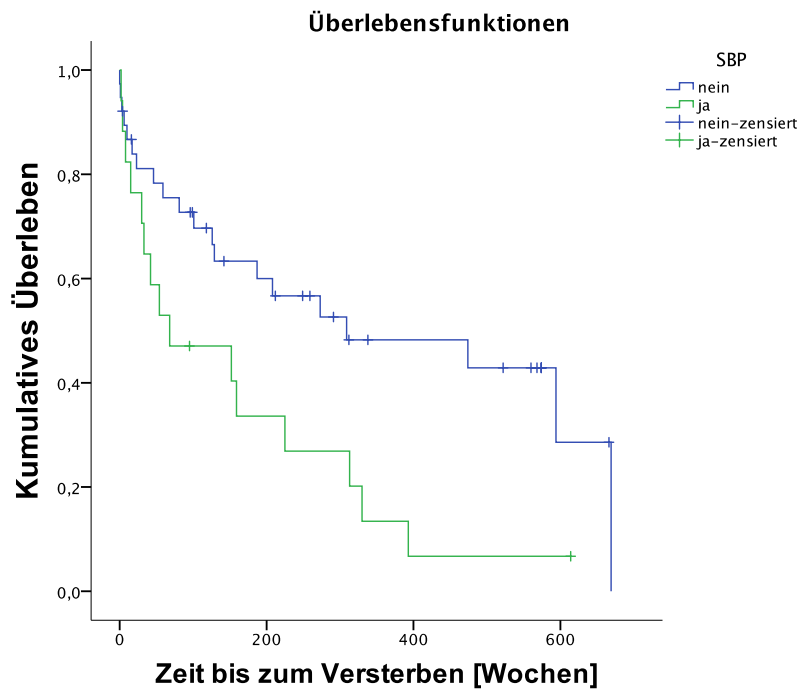


Abb. 20: Überlebenszeit der Patienten mit und ohne Historie einer SBP.

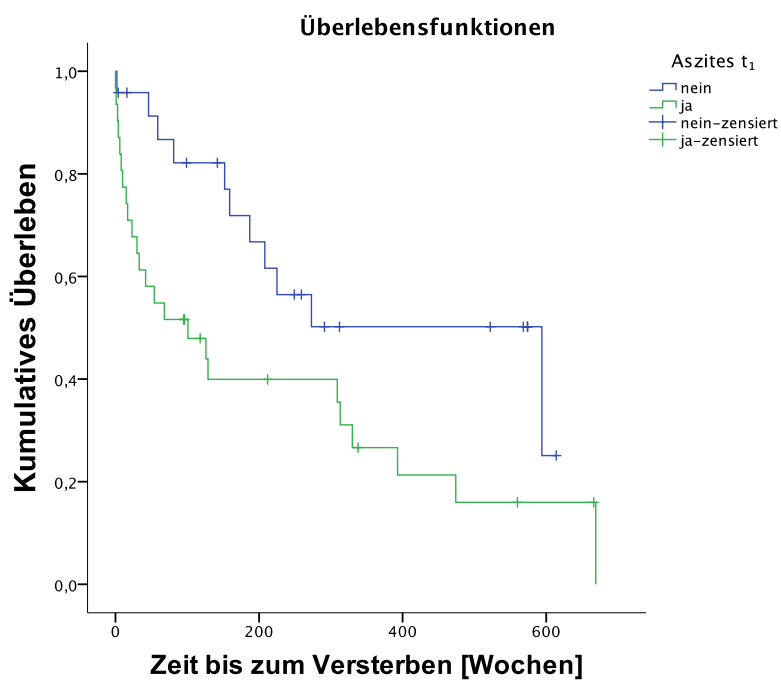


Abb. 21: Überlebenszeit der Patienten mit und ohne Aszites bis zum Zeitpunkt t_1 .

FAKTOR	CHI-QUADRAT	p-WERT
Antikoagulation	3,828	0,050
SBP	5,694	0,017
HE	8,723	0,003
HRS	12,481	<0,001
Aszites t_1	4,898	0,027

Tab. 13: Ergebnisse der Log-Rank-Testungen für den Endpunkt Gesamtmortalität.

		Mittelwert	Median
Aszites t ₁	N	376,70 ±52,69	594,00 ±219,33
	J	219,33 ±47,25	101,00 ±53,82
HE t ₁ und t ₂	N	451,82 ±66,44	669,00 ±0,00
	J	197,74 ±37,12	129,00 ±63,45
HRS t ₁ und t ₂	N	417,96 ±55,09	594,00 ±224,43
	J	145,82 ±30,84	101,00 ±44,82
Vollantikoagulation	N	222,94 ±48,38	317,77 ±126,00
	J	368,03 ±57,44	480,61 ±330,00

Tab. 14: Schätzer in Bezug auf das Überleben in Wochen nach Kaplan-Meier.

Zur weiteren Überlebensanalyse erfolgte die Ermittlung der möglichen Einflussfaktoren auf das Überleben mittels univariater Cox-Regression. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl das Auftreten eines HRS ($p=0,001$, HR 3,43 (1,66 – 7,07) sowie einer overtren HE ($p=0,001$, 3,11 (1,41 – 6,88) einen prognostisch negativen Einfluss auf das Überleben hatten. Die Hazard Ratio für Albumin t₁ betrug 0,89 (0,82 – 0,95) und stellte somit ebenfalls einen Prädiktor für das Gesamtüberleben dar ($p=0,001$).

Die Durchführung einer Antikoagulation hatte bei univariater Betrachtung keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Aufgrund der Tendenz und dem gemutmaßtem Effekt-Bias wurde sie in die angeschlossene multivariate Analyse mit einbezogen. Die univariaten Einflussfaktoren sind in Tab. 15 angegeben.

FAKTOR	HR	p-WERT
Vollantikoagulation	0,055 (0,24 – 1,02)	0,055
Albumin t ₁	0,89 (0,82 – 0,95)	0,001
MELD t ₁	1,07 (1,02 – 1,13)	0,009
Aszites t ₁	2,22 (1,08 – 4,56)	0,031
SBP	2,25 (1,14 – 4,45)	0,020
HE	3,11 (1,41 – 6,88)	0,005
HRS	3,43 (1,66 – 7,07)	0,001

Tab. 15: Univariate Cox-Regression

5.3 Multivariate Cox-Regression

FAKTOR	HR	p-WERT
Vollantikoagulation	0,13 (0,04 – 0,38)	<0,0001
Albumin t ₁	0,781 (0,70 – 0,87)	<0,0001
SBP	7,75 (2,75 – 21,85)	<0,001

Tab. 16: Multivariate Cox-Regression

In die multivariate Cox-Regression wurden der MELD-Score, eine Vollantikoagulation, das Auftreten einer SBP sowie der Albuminwert zum Zeitpunkt t₁ eingeschlossen.

Patienten mit Pfortaderthrombose und SBP hatten hierbei eine 7-fach höhere Wahrscheinlichkeit für einen letalen Verlauf (HR 7,75, p<0,001). Das Auftreten erniedrigter Albuminwerte war mit einer höheren Gesamtmortalität assoziiert (p>0,0001). Zudem zeigte die Einleitung einer Antikoagulation eine Risikoreduktion in Bezug auf die Gesamtmortalität (p<0,0001, HR 0,13).

6 Diskussion

6.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Dissertation umfasst die retrospektive Analyse eines Mainzer Patientenkollektivs mit Leberzirrhose, bei dem in den Jahren 2006 bis 2016 eine Pfortaderthrombose nachgewiesen wurde, die keine Thrombophilie aufwies und deren Diagnose CT-angiographisch gesichert wurde. Im untersuchten Kollektiv (n=55) waren nach Ende des Follow-Ups 63,6% der Teilnehmer verstorben. Bei fast der Hälfte der Verstorbenen konnte die Todesursache mit spezifischen Komplikationen einer Pfortaderthrombose assoziiert werden (42,9%, n=15). Die mediane Beobachtungszeit betrug $32,25 \pm 52,01$ Monate.

Englesbe et al berichteten in ihrem PVT-Kollektiv (n=148) von einer vergleichbaren Sterblichkeit (54,7%) bei einer längeren medianen Beobachtungszeit von $57,6 \pm 50,4$ Monaten [89]. Ohne Pfortaderthrombose zeigte sich eine geringere Mortalität von 37,2%. Somit waren die Mortalitätsraten im Rahmen einer Pfortaderthrombose ähnlich. Die MELD-Werte waren zum Zeitpunkt der PVT-Erstdiagnose auf ebenfalls ähnlichem Niveau ($13,3 \pm 8,3$ bzw. $15,2 \pm 9,0$). Die häufigste zugrunde liegende Ursache der Leberzirrhose war ethyltoxisch bedingt (55,6%) gefolgt von chronisch-viraler Genese (20,4%) und entsprach somit in etwa dem Verteilungsmuster in Deutschland [8].

Im Unterschied zu anderen Studien, die Patienten mit Tumorerkrankungen oder Thrombophilien ebenfalls inkludierten, wurden diese im Rahmen dieser Dissertation explizit ausgeschlossen [89]. Dies sollte sicherstellen, dass lediglich Patienten mit gesicherter Leberzirrhose und nicht-tumoröser Pfortaderthrombose, ohne das Vorliegen einer Thrombophilie, in ihrem natürlichen Verlauf berücksichtigt wurden.

6.2 Klinische Präsentation

Zwei Drittel der Patienten präsentierten sich asymptomatisch oder nur leicht erkrankt. Spezifische Komplikationen, wie Blutungen und Aszites, traten mit 72,7% (t_1) bzw. 65,5% (t_2) am häufigsten auf. Unspezifische Beschwerden, wie abdominelle Schmerzen (10,1%), fanden sich seltener.

Ähnliche Ergebnisse lieferten *Amitrano et al* mit ihrer Arbeit mit 79 eingeschlossenen Fällen von Patienten mit Pfortaderthrombose aus dem Jahr 2004. Hierbei ließen sich

Beschwerden wie abdominelle Schmerzen und Blutungen bei 18% bzw. 39% der Patienten dokumentieren [90]. Aufgrund der vielen asymptomatischen Verläufe (43%) wurde die Diagnose einer Pfortaderthrombose meist erst im Rahmen einer sonographischen Routinekontrolle gestellt. Auch im untersuchten Kollektiv dieser Arbeit war eine vorrangig zufällige Diagnosestellung im Rahmen bildgebender Verfahren zu beobachten. Dieser Umstand erschwerte in einigen Fällen die Bestimmung des genauen Krankheitsbeginns bzw. die exakte Datierung der Pfortaderthrombose. Aus pragmatischen Gründen wurde daher die erstmalige radiologische Dokumentation als Datum der Erstdiagnose der PVT gewählt. Dies schließt nicht aus, dass bei manchen Patienten die Pfortader schon vor t_1 über einen nicht definierten Zeitraum thrombosiert war. Bei Stigmata einer kavernösen Transformation wurde die Pfortaderthrombose als chronisch klassifiziert.

6.3 Laborparameter

In der Auswertung der Laborparameter fanden sich vorrangig erhöhte Transaminasen- und Bilirubinwerte sowie erniedrigte Quick- und Albuminmediane (t_1 : 68,67%, t_2 : 54,72% bzw. t_1 : 28,82mg/dl, t_2 : 27,25mg/dl). Neben reduzierten Erythrozyten- und Leukozytenzahlen waren insbesondere auch verschiedene Stadien einer Thrombozytopenie zu beobachten. Eine schwere Ausprägung ($<50/nl$) wiesen 13 Patienten (23,6%) zum Zeitpunkt t_2 auf. Das Auftreten erniedrigter Albuminwerte war in der multivariaten Analyse mit einer höheren Gesamtmortalität assoziiert ($p>0,0001$).

Mehrere Arbeiten hatten ebenfalls das fortgeschrittene Zirrhosestadium und Thrombozytopenien als Risikofaktoren für die Entstehung einer Pfortaderthrombose ausgemacht [41, 50, 77, 90]. Darüber hinaus zeigten sich dort männliches Geschlecht, vorangegangene Varizenblutungen sowie operative und interventionelle Behandlungen einer portalen Hypertension mit dem Auftreten einer Pfortaderthrombose assoziiert.

Basili et al erbrachten mit ihrer Arbeit den Hinweis, dass der Albuminwert invers mit dem Auftreten einer nicht-tumorösen Pfortaderthrombose assoziiert ist und zudem ein wichtiger Modulator der Hämostase über die Aktivierung der Thrombozyten darstellt [91]. Der nachgewiesene Mechanismus war die Inhibierung von Nox2-vermitteltem oxidativen Stress. Inwieweit eine therapeutische Substitution von Humanalbumin jedoch Auswirkungen auf die Entstehung bzw. Verhinderung einer

Pfortaderthrombose hat, ist auch anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilbar und bedarf prospektiver randomisierter Studien.

Sowohl zum Zeitpunkt t_1 als auch im weiteren Beobachtungszeitraum erlebten viele Patienten eine zunehmende Hepatopathie im Sinne einer Transaminasenerhöhung sowie eine Verschlechterung der Syntheseleistung mit einem Quickabfall. Sowohl das Fortschreiten der Lebergrunderkrankung als auch der thrombotische Verschluss der Pfortader können hierbei ursächlich gewesen sein. Inwieweit die Pfortaderthrombose als direkter Einflussfaktor für die Progression der Laborparameter verantwortlich ist, war im Rahmen dieser Dissertationsarbeit nicht eindeutig abgrenzbar. Darüber hinaus verbleibt unklar, welchen Einfluss eine laborchemische Verschlechterung wiederum auf harte Endpunkte nimmt. Hierzu werden weitere prospektive Arbeiten benötigt.

Zhang et al versuchten mit ihrer prospektiven Arbeit anhand von Serummarkern Vorhersagen über den weiteren Verlauf einer Pfortaderthrombose zu treffen [92]. Sowohl D-Dimere als auch Protein C/S waren hierbei Gegenstand ihrer Untersuchungen. Sie konnten zeigen, dass im Rahmen einer Leberzirrhose und funktionell eingeschränkter Gerinnungsleistung, die D-Dimere signifikant erniedrigt und Protein C/S signifikant erhöht waren. Mit dem Auftreten der Pfortaderthrombose kam es zu einer Umkehr der Werte mit Anstieg der D-Dimere und Abfall des Protein Cs. Da D-Dimere im Allgemeinen nur unspezifische Marker für eine Gerinnungsaktivierung darstellen und im Kontext einer Leberzirrhose zusätzlichen Einflussfaktoren wie beispielsweise einer Hämolyse ausgesetzt sind, lassen sich diese letztlich nur als Ausschlusskriterium verwenden und nicht zur Prädiktion.

Um die Aussagekraft einzelner Laborparameter zu erhöhen, schlug *Sarin et al* einen Wahrscheinlichkeitstest für das Auftreten bzw. das Vorliegen einer Pfortaderthrombose vor. Dieser beinhaltet 3 Major- (Child-Pugh Stadium B oder C, Rezidiv einer PVT, Thrombophilie) und 7 Minorkriterien (HCC, akutes Abdomen, großer portosystemischer Shunt, akute Verschlechterung von infolge der portalen Hypertension bedingter Komplikationen, kürzlich zurückliegende abdominelle Interventionen, Portalvenenfluss < 15 cm/s, zurückliegende oder aktive systemische Thrombosen) [49]. Eine Schwierigkeit sah *Sarin et al* darin, dass in dieser Risikostratifizierung nicht alle Patienten mit einer Pfortaderthrombose allumfänglich erfasst werden. Asymptomatische Patienten mit langjähriger Pfortaderthrombose würden bei akutem Verschluss der V. mesenterica trotz Symptomen keine der Major-

oder Minorkriterien erfüllen. Inwieweit dieses Punktesystem verlässliche Aussagen ermöglicht, wird sich erst anhand von weiteren prospektiven Studien zeigen.

6.4 Komplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen im Zusammenhang mit einer Pfortaderthrombose zählte die Aszites- und Ödembildung als Zeichen einer hydropen Dekompensation. Insbesondere Aszites, welcher im Verlauf bei bis zu 70,9% der Patienten auftrat, führte wiederholt zu erforderlichen Interventionen. Das PVT-Kollektiv von *Berry et al* wies mit 83,6% eine ähnlich hohe Rate an Patienten mit bestehendem Aszites auf [86]. Die Vergleichsgruppe in der Arbeit von *Berry et al* ohne Pfortaderthrombose lag bei bis zu 79,3%. Beide Gruppen waren aufgrund ihrer bereits fortgeschrittenen Lebererkrankung für eine Lebertransplantation gelistet worden. Konsekutiv fand sich ein erhöhter MELD-Score (Gruppe mit PVT 18,4 bzw. Gruppe ohne PVT 17,2).

Im Rahmen der Überlebensanalyse dieser Arbeit ließ sich mit Hilfe der Log-Rang-Testungen zusätzlich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebensfunktion für das Auftreten von Aszites t_1 ($p=0,027$) errechnen. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von *D'amico et al*, die zeigten, dass bei Patienten mit Leberzirrhose eine erstmalige Dekompensation ohne Blutungsereignis und eine wiederholte Dekompensation mit jeweils erhöhten 5-Jahres-Mortalitätsraten assoziiert waren (30% bzw. 88%) [93].

Ein Viertel ($n=15$) der untersuchten Patienten dieser Arbeit hatte zum Zeitpunkt t_1 bereits mindestens eine Episode einer overten hepatischen Enzephalopathie durchgemacht. Die Log-Rang-Testung ergab hierbei einen statistisch signifikanten Unterschied in der Überlebensfunktion für das Auftreten einer HE ($p=0,003$).

Für Patienten mit Leberzirrhose gaben *Flamm et al* eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 70% im Rahmen der Grunderkrankung eine hepatische Enzephalopathie zu entwickeln [94]. Mit zunehmender Beobachtungsdauer verdoppelte sich auch im Mainzer Kollektiv die Rate der Patienten mit mindestens einer overten HE-Episode auf 50,9% ($n=29$). Hier könnte eine Fall-Kontroll-Studie sinnvoll sein, um zu evaluieren, inwieweit das Auftreten einer Pfortaderthrombose eine hepatische Enzephalopathie begünstigt. Der Faktor Alkohol erschwerte überdies zusätzlich eine weitere Differenzierung. Bei über 50% der Patienten war die Leberzirrhose ethyltoxisch bedingt. Es wurde nicht ausreichend erfasst, ob ein florider Alkoholkonsum vorlag. Dennoch ist neben der funktionellen Einschränkung der Leber

auch eine direkte toxische Wirkung auf das Hirngewebe anzunehmen. Pathophysiologisch steht hierbei sowohl eine entzündliche Induktion auf neuronaler Ebene als auch eine alkoholbedingte Änderung des Darm-Mikrobioms im Vordergrund [95]. Spezifische Tests zur Differenzierung zwischen ethyltoxisch bedingter Bewusstseinsveränderung und hepatischer Enzephalopathie wurden nicht in der Regelversorgung angewandt, sodass retrospektiv keine sichere Einordnung erfolgen konnte.

34,5% (n=19) aller untersuchten Patienten entwickelten im Verlauf ein hepatorenales Syndrom. Diese Beobachtung deckt sich mit Hospitalisierungsdaten von *Fasolato et al* und *Follo et al*. Diese berichteten, dass in rund ein Drittel (33,6% bzw. 33,0%) aller hepatischen Dekompensationen mit Krankenhauseinweisung ein HRS vorlag [96, 97]. Darüber hinaus ermittelten *Gines et al* in diesem Zusammenhang eine 1-Monats-Überlebensrate von 50% bzw. eine 6-Monats-Überlebensrate von 20% [98]. Das Auftreten eines hepatorenalen Syndroms war auch in dieser Arbeit mit einem mehr als dreifachen Risiko für einen letalen Verlauf verbunden ($p=0,001$ HR 3,43) und unterstreicht damit die eingeschränkte Prognose nach Auftreten eines HRS für den Verlauf der Grunderkrankung. Umso wichtiger erscheinen daher neue Forschungsansätze zur Optimierung der bestehenden Therapieschemata.

Ungefähr ein Drittel der untersuchten Patienten wiesen im Verlauf eine SBP auf. Im Rahmen der Überlebensanalyse konnte mit Hilfe der Log-Rang-Testungen ein statistisch signifikanter Unterschied in den Überlebensfunktionen für das Auftreten einer SBP ($p=0,017$) gezeigt werden. Die multivariate Cox-Regression ergab für Patienten mit Pfortaderthrombose und SBP eine 7-fach höhere Wahrscheinlichkeit für einen letalen Verlauf (HR 7,75, $p<0,001$).

Bei *Fasolato et al* wurden weniger Patienten mit SBP (16,3%) registriert, wohingegen Harnwegsinfekte (42,3%) und Pneumonien (24,0%) häufiger auftraten [96]. *Evans et al* fokussierten sich auf ambulante, asymptomatische Patienten und gaben hier einen SBP-Anteil von 1,5 -3,5 % bzw. 10% für stationäre Patienten an [99].

Verglichen mit den Vorarbeiten ist im untersuchten Kollektiv ein häufigeres Auftreten einer SBP anzumerken. Ursächlich könnte sein, dass alle untersuchten Patienten vornehmlich stationär behandelt wurden sowie das insgesamt homogene Patientenkollektiv, in dem Patienten speziell nach dem Vorliegen einer Pfortaderthrombose auf Basis einer Leberzirrhose eingeschlossen wurden. Als

weitere Einflussgröße ist zu nennen, dass alle Patienten eine Indikation zur CT-Bildgebung erhielten, was, per se, oftmals schwerkranken Fällen vorbehalten ist.

Der Großteil der dokumentierten Varizen bestand bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Pfortaderthrombose. Die Blutungsrate lag im Mainzer Kollektiv im Allgemeinen bei 29,1%. Im Vergleich zur Literatur waren dort 39% bei Pfortaderthrombose mit Leberzirrhose bzw. 27% bei reiner Leberzirrhose vorbeschrieben [100]. Eine mögliche Erklärung für das geringere Auftreten dieser Akutkomplikation könnte sein, dass es sich zumeist um ein hospitalisiertes und ein bereits im Vorfeld bekanntes Patientengut handelt, welches in langjähriger und intensiver Nachsorge bei einem ambulanten Schwerpunktversorger mit Zirrhose-Zentrum steht. Zudem ließ sich durch technische Fortschritte im Management ösophagealer und gastral Varizen nicht nur ein Fortschreiten des Varizenstadiums verhindern, sondern auch das Risiko für schwere Blutungsereignisse. Letale Blutungen waren im Beobachtungsintervall nicht nachweisbar. In der Literatur wird diesbezüglich eine höhere Mortalitätsrate von 12-22% angegeben [101]. Dies erklärt sich dadurch, dass die Patienten vorrangig an Folgekomplikationen wie Infektionen, HRS und ACLF versterben und nicht primär an den Blutungen selbst. Dennoch unterstreicht es die Notwendigkeit eines regelmäßigen Screenings und der rechtzeitigen Versorgung behandlungsbedürftiger Varizen.

6.5 Therapien

Die häufigste Therapieform in Bezug auf die Pfortaderthrombose war eine Antikoagulation. 43,6% (n=24) der Patienten erhielten zum Zeitpunkt t_1 eine Vollantikoagulation, die bei 75,0% (n=18) der Patienten weniger als ein Jahr bzw. bei 25,0% (n=6) mehr als ein Jahr verabreicht wurde. Zudem ergab die Einleitung einer Antikoagulation eine mehr als 7-fache Risikoreduktion in Bezug auf die Gesamtmortalität ($p < 0,0001$, HR 0,13).

Dies steht im klaren Kontrast zu mehreren Studien, die zeigen konnten, dass durch den Beginn einer Antikoagulation im Zeitraum von 2 Wochen bis spätestens 6 Monaten nach Erstereignis zwar erhöhte Rekanalisationsraten erzielt werden, ohne jedoch signifikanten Einfluss auf die Mortalität zu nehmen [72, 74, 102].

Der Anteil derer, die im Rahmen der Erstdiagnose keiner akuten Intervention zugeführt wurden, war mit 56,4% (n=31) relativ hoch. Die Gründe für den Verzicht auf eine Antikoagulation waren multifaktoriell: Neben Patientenalter, einem eingeschränkten klinischen Allgemeinzustand, nicht adäquat saniertem

Varizenstatus und bereits stattgehabter Blutungsereignisse, können spontane INR-Veränderungen als Folge der Leberinsuffizienz das Gerinnungsmanagement im klinischen Alltag erschweren. Als Kontraindikation gelten zudem ausgeprägte Thrombozytopenien ($<50.000/\mu\text{l}$), welche ebenfalls im Rahmen einer portalen Hypertension entstehen können, sowie fortgeschrittene Stadien der Leber- oder Nierenerkrankung [75, 84]. Zusätzlich ist bei niedermolekularem Heparin oftmals mit eingeschränkter Adhärenz seitens des Patienten sowie einem erschwertem Therapiemonitoring zu rechnen.

In Anbetracht der Risikoreduktion ist die *EASL*-Empfehlung, eine Antikoagulation streng im Transplantationsumfeld durchzuführen, sicherlich zu überdenken [38]. Insbesondere sollte eine bestehende Hyperkoagulabilität des Blutes sowie das Vorliegen eines kompletten thrombotischen Pfortaderverschlusses mit in das Risikomanagement einfließen, da beide Faktoren mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit für eine spontane Rekanalisation einhergehen [43]. Im Rahmen dieser Dissertation war kein Effekt zwischen teilweise bestehender und vollständiger Pfortaderthrombose nachweisbar. Hier bietet sich ein multizentrischer Ansatzpunkt zur genaueren Untersuchung.

Die nach Vollantikoagulation dokumentierte Rate an Blutungskomplikationen lag bei 20,0% ($n=5$). *Delgado et al* hatten bereits gezeigt, dass Patienten mit Leberzirrhose und oraler Antikoagulation kein erhöhtes Blutungsrisiko (sowohl in Bezug auf Häufigkeit als auch Intensität der oberen GI-Blutung) aufwiesen [72].

Auch die Wahl der medikamentösen Antikoagulation bietet Raum zur Diskussion. Jahrelang galten in diesem Zusammenhang Marcumar und niedermolekulare Heparine als Goldstandard. DOAKs spielten bisher im klinischen Behandlungsalltag keine relevante Rolle, zumal weiterhin keine offizielle Zulassung für fortgeschrittene Leberzirrhose-Stadien besteht. Die einfache orale Applikationsart, der sofortige Wirkeintritt und die leichte Dosierbarkeit ohne INR-Kontrollen stehen einer potentiellen Hepatotoxizität sowie den pharmakokinetischen Unterschieden in der hepatischen Metabolisation, der Cytochrom P450-Interaktion und der Bindung an Plasmaproteinen gegenüber [103].

Im untersuchten Kollektiv wurden entsprechend keine Patienten mit DOAKs behandelt. In zwei Drittel der Fälle wurde NMH verwendet. Dennoch konnten *Intagliata et al* mit ihrer klinischen Studie zeigen, dass es bei Patienten mit Leberzirrhose keinen Unterschied zwischen DOAKs und einer klassischen

Antikoagulation gibt, sowohl in Bezug auf Blutungsereignisse als auch auf eine mögliche Hepatotoxizität [80]. Limitiert wird die Aussagekraft allerdings durch die nur geringe Studienteilnehmerzahl (n=39) und auch die Tatsache, dass nur Patienten mit relativ kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) eingeschlossen wurden. Folglich wäre eine Studie mit größerer Teilnehmerzahl und vorrangig Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh C) interessant. Aufgrund ethischer Prinzipien wird diese Fragestellung jedoch vermutlich nicht angegangen werden können.

Alternativ zur therapeutischen Antikoagulation wurde in 40,0% (n=22) der Fälle ein interventionelles Vorgehen gewählt. Insbesondere die TIPS-Anlage erfolgte bei 21,8% (n=12) der untersuchten Patienten. Die Verschlussrate lag bei 50% (n=6) und ereignete sich stets in den ersten 12 Monaten. Der Einfluss einer TIPS-Anlage auf die Rekanalisationsrate konnte nicht dokumentiert werden. Bisher wurden Werte von 60 - 92% berichtet [104].

Das untersuchte Kollektive wies im weiteren klinischen Verlauf am häufigsten entweder eine vollständige Rekanalisation (40,0%) oder die Pfortaderthrombose präsentierte sich bildmorphologisch als stabile Erkrankung (56,4%). Diese Daten stehen im Einklang mit diverseren anderen Arbeiten, die Rekanalisationsraten von 45-70% berichteten [69, 105]. Das Kollektiv von *Luca et al* unterstand hierbei keiner therapeutischen Antikoagulation und dennoch konnte computertomographisch eine spontane Rekanalisationsrate von 45% nachgewiesen werden [69]. Ob ein darüberhinausgehender Effekt durch die TIPS-Anlage erreicht wurde, konnte in dieser Arbeit nicht ausreichend untersucht werden.

Bei 38,2% der untersuchten Patienten war eine kavernöse Transformation im Sinne einer Chronifizierung nachweisbar. *Luca et al* hingegen konnten bei ähnlich langem Untersuchungsintervall (27 Monate) explizit keine Kollateralbildung dokumentieren [69]. Typischerweise geht man zum derzeitigen Forschungsstand davon aus, dass eine kavernöse Transformation innerhalb von 1 bis 3 Monaten nach einem akuten thrombotischen Pfortaderverschluss entsteht [42]. Möglicherweise ist die Kollateralbildung in der Form, dem Ausmaß und dem Ort der Entstehung therapie- und patientenspezifisch und damit bei nur geringer Kollektivgröße nicht hinreichend vergleichbar.

Es verbleibt die Frage, welchen Einfluss das Auftreten einer Pfortaderthrombose auf den weiteren klinischen Verlauf und die Prognose einer Leberzirrhose hat. Es wird

angenommen, dass die Entstehung einer Pfortaderthrombose über eine Erhöhung des portalen Drucks zu lebensbedrohlichen Blutungsereignissen und zu einer Verschlechterung der Leberfunktion führt [106]. *Faccia et al* postulierten in ihrem Review, dass die aktuelle Studienlage keine eindeutigen Schlussfolgerungen über den Einfluss einer Pfortaderthrombose auf den weiteren Verlauf einer Leberzirrhose zulassen. Dafür seien die Daten zu heterogen und zu widersprüchlich. Es werden vermehrt randomisierte kontrollierte Studien über längere Zeiträume benötigt, um weitere Aussagen tätigen zu können. Dennoch erscheint die Durchführung einer oralen Antikoagulation sinnvoll, da im Rahmen der technischen Fortschritte ein verbessertes Management ösophagealer und gastraler Varizen möglich geworden ist und folglich eine zufriedenstellende Blutungskontrolle besteht. Das gilt sowohl für die Häufigkeit als auch die Intensität der oberen GI-Blutung.

Zusammenfassend gab es mit dem Auftreten einer Pfortaderthrombose im Allgemeinen keine neuen Aussagen bzgl. einer erhöhten Mortalität. Jedoch erscheinen bestimmte Subgruppen, die nicht im MELD-Score abgebildet sind, durch eine therapeutische Antikoagulation einen Überlebensvorteil zu haben. Somit sollten Markerereignisse in einem Wertesystem mit Hilfe von prospektiven randomisierten Studien ermittelt werden, um das MELD- und Child-Pugh-Modell zu ergänzen.

7 Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist eine schwere chronische Erkrankung und mit Komplikationen verbunden, die einen beträchtlichen Einfluss auf das Überleben haben können.

In der gegenwärtigen Literatur wird der Einfluss der Pfortaderthrombose auf den natürlichen Verlauf der Leberzirrhose und der damit einhergehenden Mortalität kontrovers diskutiert. Während einige Studien Hinweise liefern, dass eine Pfortaderthrombose bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer höheren Mortalität führen [88], berichten beispielsweise *Nery et al* und *Berry et al* explizit von keiner gesteigerten Mortalität [86, 87]. Die im Rahmen von Studien beschriebene Kollektive waren oftmals nur von kleiner Fallzahl und beinhalteten meist sowohl tumoröse als auch nicht-tumoröse Pfortaderthrombosen. Aufgrund dieser heterogenen Kollektive waren spezifische Aussagen über den Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und Pfortaderthrombose nur eingeschränkt möglich. Ziel dieser Dissertation war daher die deskriptive Analyse eines möglichst großen und homogenen Kollektivs von Patienten mit Leberzirrhose und nicht-tumoröser Pfortaderthrombose ohne das Vorliegen einer Thrombophilie.

Im Zeitraum von 2006 bis 2016 wurden 31.000 Schnittbildgebungen eines universitären Zentrums auf das Vorliegen einer PVT gescreent und die nicht-malignom-assoziierten Fälle aufgearbeitet. Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit zeigte sich, dass bei 55 Studienteilnehmern die Pfortaderthrombose in den meisten Fällen (n=50, 90%) als Zufallsdiagnose gestellt wurde. Dennoch verstarben 63,5% (n=35) bei einer medianen Überlebenszeit von 68 Wochen bis zum Tod.

In der klinischen Präsentation waren 40% weitgehend beschwerdefrei. Spezifische Beschwerden beliefen sich insbesondere auf Blutungen und Aszites, wobei die Rate einer hydropen Dekompensation (Aszites, Pleuraergüsse, Beinödeme) bei 80,0% (n=44) lag. Weiterhin entwickelten 30,1% (n=17) im Verlauf eine SBP sowie 34,5% (n=19) ein HRS. Eine HE zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (t_1) bei 27,3 % (n=15) der Patienten sowie zu t_2 bei 52,7 % (n=29). Insbesondere der Schweregrad nahm im Verlauf zu. Der Großteil der Patienten (80%) hatte bereits bei t_1 Varizen ausgebildet. Die Blutungsrate der Varizen lag bei 30,1% (n=17). Keine dieser Blutungen endete letal.

Die häufigste Therapie war neben interventionellen Möglichkeiten (TIPS-Anlage, mechanische Lyse, Stentanlage) insbesondere eine medikamentöse

Vollantikoagulation (43,6%, n=24). 56,4 % (n=31) der Patienten wurden im Rahmen der Erstdiagnose keiner Therapie zugeführt. Im weiteren Verlauf präsentierte sich die Pfortaderthrombose als eine bildmorphologisch überwiegend stabile Erkrankung (56,4%, n=31) mit jedoch progredienter Symptomatik. Bei 38,2% (n=21) der Patienten trat eine kavernöse Transformation im Sinne einer Chronifizierung auf. Zusammenfassend gab es mit dem Auftreten einer Pfortaderthrombose keine neuen Aussagen bzgl. einer erhöhten Mortalität. Jedoch zeigten insbesondere Patienten mit Pfortaderthrombose und SBP eine 7-fach höhere Wahrscheinlichkeit für einen letalen Verlauf (HR 7,75, $p < 0,001$). Das Auftreten erniedrigter Albuminwerte war ebenso mit einer höheren Gesamtmortalität assoziiert ($p > 0,0001$). Bestimmte Subgruppen, ggf. insbesondere solche, die nicht im MELD-Score (SBP, Albuminwerte) abgebildet sind, scheinen durch eine therapeutische Antikoagulation einen Überlebensvorteil zu haben ($p < 0,0001$, HR 0,13). Perspektivisch sollten daher mit Hilfe von prospektiven randomisierten Studien Markerereignisse in einem Wertesystem ermittelt werden, um das MELD- und Child-Pugh-Modell zu ergänzen.

8 Literaturverzeichnis

1. Rabe, C., et al., [*Liver cirrhosis--1: Pathogenesis and diagnosis*]. Dtsch Med Wochenschr, 2001. **126**(36): p. 975-7; quiz 982-3.
2. Herold, G., *Innere Medizin 2015*. 2014, Köln: Herold, Gerd.
3. Rebecca Harris, D.J.H., Timothy R Card, Guruprasad P Aithal, Indra Neil Guha, *Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017.
4. Blachier, M., et al., *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data*. J Hepatol, 2013. **58**(3): p. 593-608.
5. Melato, M. and E. Mucli, *Something new in liver cirrhosis epidemiology*. Lancet, 1989. **2**(8659): p. 395-6.
6. Hatzakis, A., et al., *The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference**. J Viral Hepat, 2011. **18 Suppl 1**: p. 1-16.
7. Mota, A., J. Areias, and M.F. Cardoso, *Chronic liver disease and cirrhosis among patients with hepatitis B virus infection in northern Portugal with reference to the viral genotypes*. J Med Virol, 2011. **83**(1): p. 71-7.
8. Greten, H. and M. Amling, *Innere Medizin*. 2010, Stuttgart: Thieme.
9. Liu, T., et al., *Molecular serum markers of liver fibrosis*. Biomark Insights, 2012. **7**: p. 105-17.
10. De Ritis, F., M. Coltorti, and G. Giusti, *An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities*. Clin Chim Acta, 1957. **2**(1): p. 70-4.
11. Sebastiani, G., et al., *Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2006. **44**(4): p. 686-93.
12. Lurie, Y., et al., *Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(41): p. 11567-83.
13. Peng, Y., X. Qi, and X. Guo, *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): p. e2877.
14. Heller, M.T. and M.E. Tublin, *The role of ultrasonography in the evaluation of diffuse liver disease*. Radiol Clin North Am, 2014. **52**(6): p. 1163-75.
15. Dietrich, C.F. and V. Cantisani, *Current status and perspectives of elastography*. Eur J Radiol, 2014. **83**(3): p. 403-4.
16. Hussain, S.M., C. Reinhold, and D.G. Mitchell, *Cirrhosis and lesion characterization at MR imaging*. Radiographics, 2009. **29**(6): p. 1637-52.

17. Bravo, A.A., S.G. Sheth, and S. Chopra, *Liver biopsy*. N Engl J Med, 2001. **344**(7): p. 495-500.
18. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e. and L. European Association for the Study of the, *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis*. J Hepatol, 2018. **69**(2): p. 406-460.
19. Bloom, S., W. Kemp, and J. Lubel, *Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Intern Med J, 2015. **45**(1): p. 16-26.
20. Shah, V., *Molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance in portal hypertension*. J Clin Gastroenterol, 2007. **41 Suppl 3**: p. S259-61.
21. American Association for the Study of Liver, D. and L. European Association for the Study of the, *Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases*. J Hepatol, 2014. **61**(3): p. 642-59.
22. Hadjihambi, A., et al., *Hepatic encephalopathy: a critical current review*. Hepatol Int, 2018. **12**(Suppl 1): p. 135-147.
23. Bai, M., et al., *L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28**(5): p. 783-92.
24. Moore, K.P. and G.P. Aithal, *Guidelines on the management of ascites in cirrhosis*. Gut, 2006. **55 Suppl 6**: p. vi1-12.
25. Gines, P., et al., *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors*. Hepatology, 1987. **7**(1): p. 122-8.
26. European Association for the Study of the, L., *EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. J Hepatol, 2010. **53**(3): p. 397-417.
27. Rimola, A., et al., *Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club*. J Hepatol, 2000. **32**(1): p. 142-53.
28. Garcia-Tsao, G., *Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis*. Gastroenterology, 2001. **120**(3): p. 726-48.
29. Arroyo, V., et al., *Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club*. Hepatology, 1996. **23**(1): p. 164-76.
30. D'Amico, G., R. De Franchis, and G. Cooperative Study, *Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators*. Hepatology, 2003. **38**(3): p. 599-612.

31. Kovalak, M., et al., *Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database*. *Gastrointest Endosc*, 2007. **65**(1): p. 82-8.
32. de Franchis, R. and V.I.F. Baveno, *Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension*. *J Hepatol*, 2015. **63**(3): p. 743-52.
33. Garcia-Tsao, G., et al., *Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis*. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(9): p. 2086-102.
34. Moitinho, E., et al., *Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding*. *Gastroenterology*, 1999. **117**(3): p. 626-31.
35. Rossle, M., *TIPS: 25 years later*. *J Hepatol*, 2013. **59**(5): p. 1081-93.
36. Rudler, M., et al., *Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. **40**(9): p. 1074-80.
37. Casado, M., et al., *Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings*. *Gastroenterology*, 1998. **114**(6): p. 1296-303.
38. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e., *EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver*. *J Hepatol*, 2016. **64**(1): p. 179-202.
39. Schmidt, S., et al., *Portal vein normal anatomy and variants: implication for liver surgery and portal vein embolization*. *Semin Intervent Radiol*, 2008. **25**(2): p. 86-91.
40. Harding, D.J., et al., *Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(22): p. 6769-84.
41. Garcia-Pagan, J.C. and D.C. Valla, *Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis?* *J Hepatol*, 2009. **51**(4): p. 632-4.
42. Basit, S.A., C.D. Stone, and R. Gish, *Portal vein thrombosis*. *Clin Liver Dis*, 2015. **19**(1): p. 199-221.
43. Loudin, M. and J. Ahn, *Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis*. *J Clin Gastroenterol*, 2017. **51**(7): p. 579-585.
44. Belli, L., et al., *Portal thrombosis in cirrhotics. A retrospective analysis*. *Ann Surg*, 1986. **203**(3): p. 286-91.
45. Zocco, M.A., et al., *Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development*. *J Hepatol*, 2009. **51**(4): p. 682-9.
46. Bagot, C.N. and R. Arya, *Virchow and his triad: a question of attribution*. *Br J Haematol*, 2008. **143**(2): p. 180-90.

47. Tripodi, A., et al., *Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences*. J Thromb Haemost, 2011. **9**(9): p. 1713-23.
48. Mehta, G., et al., *Inflammation and portal hypertension - the undiscovered country*. J Hepatol, 2014. **61**(1): p. 155-63.
49. Sarin, S.K., et al., *Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis*. Gastroenterology, 2016. **151**(4): p. 574-577 e3.
50. Yerdel, M.A., et al., *Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome*. Transplantation, 2000. **69**(9): p. 1873-81.
51. Tsochatzis, E.A., et al., *Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **31**(3): p. 366-74.
52. Clavien, P.A., *Diagnosis and management of mesenteric infarction*. Br J Surg, 1990. **77**(6): p. 601-3.
53. Plessier, A., P.E. Rautou, and D.C. Valla, *Management of hepatic vascular diseases*. J Hepatol, 2012. **56** **Suppl 1**: p. S25-38.
54. DeLeve, L.D., et al., *Vascular disorders of the liver*. Hepatology, 2009. **49**(5): p. 1729-64.
55. Sogaard, K.K., et al., *Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment*. BMC Gastroenterol, 2007. **7**: p. 34.
56. Valla, D.C. and B. Condat, *Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management*. J Hepatol, 2000. **32**(5): p. 865-71.
57. Condat, B. and D. Valla, *Nonmalignant portal vein thrombosis in adults*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006. **3**(9): p. 505-15.
58. Chawla, Y., A. Duseja, and R.K. Dhiman, *Review article: the modern management of portal vein thrombosis*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **30**(9): p. 881-94.
59. Van Gansbeke, D., et al., *Sonographic features of portal vein thrombosis*. AJR Am J Roentgenol, 1985. **144**(4): p. 749-52.
60. Rossi, S., et al., *Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(3): p. 763-73.
61. Bayraktar, Y. and O. Harmanci, *Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(8): p. 1165-74.
62. Kreft, B., et al., *Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intraarterial digital subtraction angiography*. Radiology, 2000. **216**(1): p. 86-92.
63. Tublin, M.E., G.D. Dodd, 3rd, and R.L. Baron, *Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT*

- characteristics. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. **168**(3): p. 719-23.
64. Qi, X., H. Chen, and G. Han, *Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis*. *Am J Med Sci*, 2013. **346**(1): p. 38-44.
65. Amitrano, L., et al., *Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis*. *Hepatology*, 2000. **31**(2): p. 345-8.
66. Coppola, A., et al., *Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism*. *Semin Thromb Hemost*, 2009. **35**(7): p. 683-94.
67. Kumar, S., M.G. Sarr, and P.S. Kamath, *Mesenteric venous thrombosis*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(23): p. 1683-8.
68. Ponziani, F.R., et al., *Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment*. *World J Gastroenterol*, 2010. **16**(2): p. 143-55.
69. Luca, A., et al., *Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis*. *Radiology*, 2012. **265**(1): p. 124-32.
70. Condat, B., et al., *Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy*. *Hepatology*, 2000. **32**(3): p. 466-70.
71. Maruyama, H., et al., *De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes*. *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(4): p. 568-74.
72. Delgado, M.G., et al., *Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012. **10**(7): p. 776-83.
73. Senzolo, M., et al., *Anticoagulation for portal vein thrombosis in cirrhotic patients should be always considered*. *Intern Emerg Med*, 2009. **4**(2): p. 161-2; author reply 163-4.
74. Senzolo, M., et al., *Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis*. *Liver Int*, 2012. **32**(6): p. 919-27.
75. Cerini, F., et al., *Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study*. *Hepatology*, 2015. **62**(2): p. 575-83.
76. Christol, C., et al., *659 Bleeding Risk of Endoscopic Variceal Ligation (Evl) in Patients with Portal Vein Thrombosis (Pvt) and Anticoagulation: An Analysis of 1235 Procedures*. *Journal of Hepatology*, 2012. **56**.
77. Francoz, C., et al., *Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation*. *Gut*, 2005. **54**(5): p. 691-7.

78. Tripodi, A., V. Chantarangkul, and P.M. Mannucci, *The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions*. J Thromb Haemost, 2008. **6**(2): p. 243-8.
79. Tripodi, A. and G. Palareti, *New anticoagulant drugs for treatment of venous thromboembolism and stroke prevention in atrial fibrillation*. J Intern Med, 2012. **271**(6): p. 554-65.
80. Intagliata, N.M., et al., *Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation*. Dig Dis Sci, 2016. **61**(6): p. 1721-7.
81. Liakoni, E., et al., *Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban*. JAMA Intern Med, 2014. **174**(10): p. 1683-6.
82. Liu, F.Y., et al., *Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(40): p. 5028-34.
83. Luca, A., 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): p. 846-52.
84. Qi, X., G. Han, and D. Fan, *Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014. **11**(7): p. 435-46.
85. Rajani, R., et al., *The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(9): p. 1154-62.
86. Berry, K., et al., *Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(3): p. 585-93.
87. Nery, F., et al., *Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study*. Hepatology, 2015. **61**(2): p. 660-7.
88. Cool, J., et al., *Portal vein thrombosis prevalence and associated mortality in cirrhosis in a nationally representative inpatient cohort*. J Gastroenterol Hepatol, 2018.
89. Englesbe, M.J., et al., *Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis*. Liver Transpl, 2010. **16**(1): p. 83-90.
90. Amitrano, L., et al., *Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis*. J Hepatol, 2004. **40**(5): p. 736-41.
91. Basili, S., et al., *Serum Albumin Is Inversely Associated With Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis*. Hepatol Commun, 2019. **3**(4): p. 504-512.
92. Zhang, D., J. Hao, and N. Yang, *Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis*. J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(1): p. 116-21.

93. D'Amico, G., et al., *Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. **39**(10): p. 1180-93.
94. Flamm, S.L., *Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy*. *Am J Med Sci*, 2018. **356**(3): p. 296-303.
95. Davis, B.C. and J.S. Bajaj, *Effects of Alcohol on the Brain in Cirrhosis: Beyond Hepatic Encephalopathy*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2018. **42**(4): p. 660-667.
96. Fasolato, S., et al., *Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features*. *Hepatology*, 2007. **45**(1): p. 223-9.
97. Follo, A., et al., *Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis*. *Hepatology*, 1994. **20**(6): p. 1495-501.
98. Gines, P. and R.W. Schrier, *Renal failure in cirrhosis*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(13): p. 1279-90.
99. Evans, L.T., et al., *Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites*. *Hepatology*, 2003. **37**(4): p. 897-901.
100. North Italian Endoscopic Club for the, S. and V. *Treatment of Esophageal, Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study*. *N Engl J Med*, 1988. **319**(15): p. 983-9.
101. Seo, Y.S., *Prevention and management of gastroesophageal varices*. *Clin Mol Hepatol*, 2018. **24**(1): p. 20-42.
102. Chen, H., et al., *Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2016. **22**(3): p. 352-65.
103. Elhosseiny, S., et al., *Direct Oral Anticoagulants in Cirrhotic Patients: Current Evidence and Clinical Observations*. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019. **2019**: p. 4383269.
104. Intagliata, N.M., et al., *Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference*. *Thromb Haemost*, 2018. **118**(8): p. 1491-1506.
105. Stine, J.G., et al., *Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis*. *Liver Transpl*, 2015. **21**(8): p. 1016-21.
106. Faccia, M., et al., *Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate*. *World J Gastroenterol*, 2019. **25**(31): p. 4437-4451.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei einigen Personen bedanken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns, für die Überlassung des Themas und die gute Zusammenarbeit sowie kompetente Betreuung meiner Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei meinem langjährigen Betreuer, Herrn Dr. Max Hilscher, für die wertvolle Unterstützung und Hilfestellung bei Fragen und Problemen jeglicher Art bedanken.

Zuletzt danke ich meinen Eltern und meiner lieben Ehefrau für die unvergleichliche Unterstützung und Motivation über all die Jahre hinweg.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Weigel
Vorname: Simon
Geburtsdatum/-ort: 12.08.1991 in Straubing
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Verheiratet

Schule:

09/1997 – 07/2001 Grundschule Ittling
09/2001 – 07/2010 Anton-Bruckner-Gymnasium Straubing

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Ausbildung:

09/2010 - 07/2012 Berufsfachschule für Rettungsassistenten des
Malteserhilfsdienst e.V. in Regensburg und
BRK Lehrrettungswache Bogen
(Kreisverband Straubing-Bogen)

Abschluss: Staatlich geprüfter Rettungsassistent

Hochschulstudium:

10/2012 – 12/2018 Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

09/2014 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2017 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

11/2018 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Abschluss: Staatsexamen für Humanmedizin

Beruf:

Seit 03/2019 Assistenzarzt in der Weiterbildung
II. Medizinische Klinik des Universitätsklinikums
Erlangen (Prof. Dr. med. S. Achenbach)