

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

Milzsteifigkeit zur Erkennung von Ösophagusvarizen bei PatientInnen mit Lebererkrankung

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

Vorgelegt von

Merle Marie Werner
aus Flensburg

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörn Markus Schattenberg

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Labenz

Tag der Promotion: 16. März 2026

Nachnutzungslizenz: CC BY-NC-ND 4.0

Teile dieser Arbeit wurden bereits unter dem Titel „Milzsteifigkeit zur Erkennung von Hochrisiko-Ösophagusvarizen bei PatientInnen mit portaler Hypertension“ bei dem Kongress der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 2022 in Hamburg (September 2022) in Form einer Präsentation und bei der 35. Jahrestagung der GARPS 2022 in Bad Kreuznach (November 2022) als Posterpräsentation veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Portale Hypertension	8
1.2 Milzsteifigkeit.....	9
2 Literaturdiskussion	10
2.1 Chronische Lebererkrankungen.....	10
2.1.1 Definition.....	10
2.1.2 Ätiologie	11
2.2 Fibrogenese.....	12
2.2.1 Allgemeines	12
2.2.2 Pathophysiologie	14
2.2.3 Regression	16
2.2.4 Leberfibrose und Zirrhose	17
2.3 Portale Hypertension	18
2.3.1 Ösophagusvarizen.....	20
2.3.2 Rolle der Milz.....	23
2.4 Invasive Diagnostikverfahren der Leber	23
2.4.1 Leberbiopsie	23
2.4.2 HVPG	24
2.4.3 ÖGD.....	25
2.5 Nicht-invasive Diagnostik der Leber.....	26
2.5.1 Labortests und Scores	26
2.5.2 Sonographie, CT, MRT	29
2.5.3 Elastographie	30
2.5.4 Baveno Kriterien.....	33
2.5.5 Messung der Milzsteifigkeit	35
2.6 Therapie der portalen Hypertension	36
3 Material und Methoden	40
3.1 Studiendesign.....	40
3.2 PatientInnenkollektiv	40
3.3 Durchführung.....	41
3.3.1 Anamnese	41
3.3.2 Transiente Elastographie	41
3.3.3 Messung der Milzgröße	44
3.3.4 Blutentnahme und Laborwerte	44

3.3.5	Erhebung weiterer patientenspezifischer Parameter.....	44
3.3.6	Transfer in kategoriale Variablen	45
3.3.7	Statistische Auswertung	45
4	Ergebnisse.....	47
4.1	Deskriptive Statistik	47
4.1.1	PatientInnencharakteristika	47
4.1.2	Milzsteifigkeitsmessung	47
4.1.3	Ösophagusvarizen.....	47
1.1.1	Weitere Parameter der Portalen Hypertension	47
1.1.2	Laborwerte und Scores	50
4.1.4	Klinische Ereignisse	51
4.1.5	Komorbiditäten und medikamentöse Therapie.....	52
4.2	Korrelation der Milzsteifigkeit mit Surrogatparametern der Portalen Hypertension	54
4.3	Vorhersage von Ösophagusvarizen mittels LSM und SSM	54
4.4	Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von LSM und SSM.....	56
4.5	Subgruppenanalyse.....	56
4.5.1	Ätiologiespezifische Analyse	56
4.5.2	Analyse bei kompensierten PatientInnen	58
5	Diskussion	62
5.1	Limitation	62
5.2	Interpretation	63
5.2.1	SSM korreliert mit Parametern der portalen Hypertension.....	63
5.2.2	Überlegenheit der SSM bei der Vorhersage von Ösophagusvarizen	65
5.2.3	Subgruppenanalyse.....	66
5.2.4	Kompensierte Lebererkrankungen	67
6	Zusammenfassung	69
7	Literaturverzeichnis	71
8	Danksagung	77
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	78

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALD	Alkoholbedingte Lebererkrankung (Alcoholic Liver Disease)
ALT	Alanin-Aminotransferase
A-Modus	Amplituden-Modus
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	AST-Plättchen Ratio Index
ARFI	Acoustic Radiation Force Imaging
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der ROC-Kurve (Area Under the Curve)
A.	Arteria
BMI	Body-Mass-Index
B-Modus	Brightness-Mode
cACLD	Kompensierte Fortgeschrittene Chronische Lebererkrankung (compensated Advanced Chronic Liver Disease)
CLD	Chronische Lebererkrankung (Chronic Liver Disease)
CSPH	Klinisch Signifikante Portale Hypertension (Clinic Significant Portal Hypertension)
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CT	Computertomographie
EASL	European Association for the Study of the Liver
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
FHVP	Free Hepatic Vein Pressure
eNOS	endotheliale Stickstoffsynthetase (Endothelial Nitric Oxide Synthase)
DOAK	Direkte Orale Antikoagulanzen
D.	Ductus
ECM	Extrazellulärmatrix (Extracellular Matrix)
FIB-4	Fibrose-4-Score
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GI	Gastrointestinal
HBV	Hepatitis-B-Virus

HCV	Hepatitis-C-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	Humane Immundefizienzvirus
HRV	Hochrisikovarizen
HSC	Hepatische Sternzellen (hepatic stellar cell)
HVPG	Hepatischer Venendruck (Hepatic Venous Pressure Gradient)
IQR	Interquartilsabstand
ILC	Innate lymphoid cells
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervalle
LSM	Lebersteifigkeitsmessung (Liver Stiffness Measurement)
MAP	Mittlerer Arterieller Druck (mean arterial pressure)
MASH	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis
MASLD	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatotische Lebererkrankung (Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease)
MAIT	Mucosal-Associated Invariant T-cell
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MRE	Magnetresonanz-Elastographie
Med	Median
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NASH	Nicht-Alkoholische Steatohepatitis (Non-Alcoholic Steatohepatitis)
NASH CRN	NASH Clinical Research Network
NIT	Nicht-Invasive Tests
NKT	Natürliche Killer-T-Zellen
NO	Stickstoffmonoxid (Nitric Oxide)
NSBB	Nicht-Selektiver Betablocker
OR	Odds Ratio
OSes	Oxidative Stress Derived Epitopes
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
ÖV	Ösophagusvarizen
PBC	Primär Biliäre Cholangitis
PH	Portale Hypertension

PLT	Thrombozytenzahl (Platelets)
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
pSWE	Punktscherwellenelastographie
PIIINP	N-terminales Prokollagen-III-Peptid
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SAP	SAP Krankenhausinformationssystem
SSM	Milzsteifigkeitsmessung (Spleen Stiffness Measurement)
TE	Transiente Elastographie
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TIMP-1	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1
TIPS	Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts
TM	Time Motion
VCTE	Vibrationsgesteuerte Transiente Elastographie
VCI	V. cava inferior
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHVP	Wedge Hepatic Vein Pressure
2D-GRE-MRE	zweidimensionale Gradientenecho-MRE
2D-SWE	zweidimensionale Scherwellenelastographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der unterschiedlichen hepatischen Zellarten innerhalb eines Leber-Sinusoids. Eigene Darstellung, modifiziert nach Geier A, et al. (Hrsg.): Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. S. 30. ²⁸	13
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Leberfibrogenese. Die fortschreitende Fibrose führt zu einer Einengung des sinusoidalen Lumens, einer Aktivierung hepatischer Sternzellen (HSC) mit vermehrter Ablagerung von Extrazellulärmatrix im Disse-Raum sowie zu einer zunehmenden Depolarisation der hepatischen Parenchymzellen. Eigene Darstellung modifiziert nach Riemann J.F. et al., Gastroenterologie, Thieme, 3. Aufl., 2008, S. 1249 ³³ ..	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der portalen Hypertension. Das Zusammenspiel aus strukturellen und funktionellen Faktoren und der kompensatorischen Kreislaufanpassung. Eigene Darstellung modifiziert nach Bosch J, et al. Seminars in liver disease. 2008;28:3-25, S. 8. ⁶⁷	20
Abbildung 4: Übersicht der Diagnosekriterien zur cACLD und CSPH bei Anwendung der Baveno-Kriterien. Eigene Darstellung nach Mendizabal M. et al, 2024. ⁴³	35
Abbildung 5: Eigene schematische Darstellung zum Messprinzip des FibroScan® Expert 630 in Anlehnung an den Echosens UserGuide ¹⁶¹	42
Abbildung 6: Eigene schematische Darstellung der Bildschirmanzeige des FibroScan® Expert 630 während einer Leberelastographiemessung in Anlehnung an den Echosens UserGuide. ¹⁶²	43
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Ätiologien der Lebererkrankungen in der Studienkohorte (n = 181).....	50
Abbildung 8: ROC-Kurven zur diagnostischen Genauigkeit der LSM und SSM zur Vorhersage von Ösophagusvarizen mit Angabe der AUC-Werte	55

Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der Milzsteifigkeitsmessung (SSM in kPa) bei kompensierten PatientInnen in Abhängigkeit vom Vorliegen von Ösophagusvarizen (ÖV).
Gruppe 0: keine ÖV, Gruppe 1: mit ÖV 60

Abbildung 10: Boxplot-Darstellung der Milzsteifigkeitsmessung (SSM in kPa) bei kompensierten PatientInnen in Abhängigkeit vom Vorliegen von Hochrisikovarizen (HRV).
Gruppe 0: keine HRV, Gruppe 1: mit HRV 60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation und Risikostratifizierung der portalen Hypertension. Eigene Darstellung modifiziert nach Reiberger T., 2011 ¹⁰⁴	25
Tabelle 2: Übersicht der Klassifikation nach Child-Pugh, eigene Darstellung modifiziert nach Pugh et al. ¹¹⁵	28
Tabelle 3: Charakteristika der Gesamtkohorte und Parameter der portalen Hypertension dargestellt als Median (25.; 75. Perzentil) bzw. absolute und relative Häufigkeiten n (%).	49
Tabelle 4: Laborwerte dargestellt als Median (25.; 75. Perzentil) bzw. absolute und relative Häufigkeiten n (%)	51
Tabelle 5: Klinische Ereignisse dargestellt als Median (25.; 75. Perzentil) bzw. absolute und relative Häufigkeiten n (%)	52
Tabelle 6: Komorbiditäten und medikamentöse Therapie dargestellt als Median (25.; 75. Perzentil) bzw. absolute und relative Häufigkeiten n (%)	53
Tabelle 7: Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse zur Untersuchung des der Milzsteifigkeit und Surrogatparametern der portalen Hypertension. Dargestellt sind Prädiktoren und die p-Werte	54
Tabelle 8: Ergebnisse der binär-logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage von Ösophagusvarizen anhand der Prädiktoren SSM und LSM. Angegeben sind p-Wert, Odds Ratio (OR) sowie 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Unter- und Obergrenze	55
Tabelle 9: Ergebnisse des DeLong-Tests zum Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von LSM und SSM	56
Tabelle 10: Ergebnisse der binär-logistischen Regression zum Vorliegen von Ösophagusvarizen in den Subgruppen, aufgeteilt nach der jeweiligen Ätiologie der zugrundeliegenden Lebererkrankung. Angegeben sind p-Wert, Odds Ratio (OR) sowie 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Unter- und Obergrenze	58

Tabelle 11: Ergebnisse der ROC-Analyse zum Vorliegen von Ösophagusvarizen in den Subgruppen der alkoholbedingten, viral bedingten und MASLD. Angegeben sind die Fläche unter der Kurve (AUC), der optimale Cut-off-Wert in kPa und Youden-Index sowie Sensitivität und Spezifität..... 58

Tabelle 12: Ergebnisse der binär-logistischen Regression zum Vorliegen von Ösophagusvarizen (ÖV) und Hochrisikovarizen (HRV) in der Subgruppe der PatientInnen mit kompensierter Lebererkrankung. Angegeben sind p-Wert, Odds Ratio (OR) sowie 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Unter- und Obergrenze 59

Tabelle 13: Ergebnisse der ROC-Analyse zum Vorliegen von Ösophagusvarizen (ÖV) und Hochrisikovarizen (HRV) in der Subgruppe der PatientInnen mit kompensierter Lebererkrankung. Angegeben sind AUC, optimaler Cut-Off und Youden-Index, Spezifität und Sensitivität..... 59

Tabelle 14: Cut-off-Werte und diagnostische Kennwerte (Sensitivität, Spezifität, LR^+ , LR^-) der SSM zur Ausschluss- und Einschlussdiagnostik von Ösophagusvarizen (ÖV) bei PatientInnen mit kompensierter portaler Hypertension..... 61

1 Einleitung

1.1 Portale Hypertension

Weltweit leiden rund 1,5 Mrd. Menschen an einer chronischen Lebererkrankung. Die Leberzirrhose stellt das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung dar und weist in Europa eine Prävalenz von 833 pro 100.000 Menschen auf.¹

Ein kritischer Schritt im Voranschreiten einer Lebererkrankung ist die Entstehung einer portalen Hypertension, die als pathologischer Anstieg des Pfortaderdruckes definiert ist. Sie entsteht durch einen erhöhten intrahepatischen Strömungswiderstand in Verbindung mit einem gesteigerten portalvenösen Zufluss infolge einer Vasodilatation im Splanchnikusgebiet. Zur Kompensation des erhöhten Pfortaderdrucks entstehen portosystemische Kollateralen, insbesondere gastroösophageale Varizen, die bei Zunahme der portalen Hypertension wachsen und rupturieren können. Die Ruptur von Ösophagusvarizen ist ein lebensbedrohliches Akutereignis und zählt zu den häufigsten Todesursachen einer Leberzirrhose, die Mortalität liegt bei 15 - 20 %.² Entsprechend ist die frühzeitige Detektion von Ösophagusvarizen von zentraler Bedeutung.

Um PatientInnen bereits vor dem Auftreten von Komplikationen identifizieren zu können, wurde in den letzten Jahren das Konzept der „compensated Advanced Chronic Liver Disease“ (cACLD) eingeführt. Es umfasst die fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose ohne klinische Zeichen einer Dekompensation, jedoch mit erhöhtem Risiko für Komplikationen wie portale Hypertension oder Varizen. Es verdeutlicht, dass die Grenzen zwischen diesen Stadien fließend sind und eine engmaschige Überwachung sowie frühzeitige Risikostratifizierung erforderlich ist.³ Die Entwicklung früher nicht-invasiver Tests für das Varizen-Screening ist daher besonders relevant.

Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) ist der bisherige Goldstandard des Screenings auf Ösophagusvarizen bei Leberzirrhose, jedoch auch invasiv und ressourcenintensiv.⁴ Da ein großer Teil der Zirrhose-PatientInnen keine behandlungsbedürftigen Ösophagusvarizen aufweisen, ist die ÖGD ein nicht idealer Screening-Test und zudem mit Unannehmlichkeiten und Aufwand für die PatientInnen verbunden.⁵

1.2 Milzsteifigkeit

Die Messung der Lebersteifigkeit (LSM) mittels transienter Elastographie ist bei chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologien umfassend validiert und dient als neues nicht-invasives Verfahren zur Einschätzung des Fibrorestadiums der Leber.⁶

In den letzten Jahren wurde auch die Messung der Milzsteifigkeit (SSM) in mehreren Studien als Diagnoseinstrument zur Beurteilung einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (CSPH) vorgeschlagen.⁵ Aktuelle Studien zeigen, dass die SSM enger mit dem Ausmaß der portalen Hypertension und damit mit dem Auftreten von Ösophagusvarizen assoziiert ist als die LSM.⁷

Ziel dieser Arbeit ist es, zu prüfen, in welchem Ausmaß die Milzsteifigkeit mit Parametern der portalen Hypertension korreliert und ob sie therapierelevante Ösophagusvarizen vorhersagt. Darüber hinaus werden die diagnostischen Kennwerte der SSM zur Ein- und Ausschlussdiagnostik von Ösophagusvarizen bei PatientInnen mit kompensierter portaler Hypertension bestimmt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Chronische Lebererkrankungen

Die Leber übernimmt eine zentrale Rolle in zahlreichen essenziellen physiologischen Prozessen. Hierzu zählen der Stoffwechsel von Makronährstoffen, die Regulation des Blutvolumens, die Unterstützung des Immunsystems, die endokrine Kontrolle von Signalwegen für Zellwachstum, die Lipid- und Cholesterinhomöostase sowie der Abbau exogener Substanzen einschließlich zahlreicher Medikamente und Toxine. Insbesondere der Glukosestoffwechsel ist von zentraler Bedeutung. Nach der Nahrungsaufnahme speichert die Leber Glukose in Form von Glykogen, während Phasen der Nahrungskarenz stellt sie über die Glukoneogenese Glukose bereit. Im Rahmen des Fettstoffwechsels oxidiert die Leber Lipide, speichert sie oder gibt sie beispielsweise an das Fettgewebe weiter. Auch im Protein- und Aminosäurestoffwechsel nimmt sie eine Schlüsselstellung ein. Sie synthetisiert einen Großteil der im Blut vorhandenen Plasmaproteine, verwertet Aminosäuren zur Energiegewinnung und entsorgt stickstoffhaltige Abbauprodukte über den Harnstoffzyklus. Im Laufe der Evolution wurden diese vielfältigen Aufgaben in der Leber gebündelt, die bei allen Wirbeltieren erhalten geblieben ist. Aufgrund ihrer zentralen Funktionen stellen Erkrankungen der Leber bis hin zum Leberversagen ein weltweit relevantes Gesundheitsproblem dar, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.⁸

2.1.1 Definition

Chronische Lebererkrankungen zählen insbesondere in den Entwicklungsländern zu den häufigsten Todesursachen. Aktuell ist eine zunehmende Prävalenz chronischer Lebererkrankungen zu beobachten.⁹ In den Industrieländern dominieren die alkoholische Lebererkrankung (ALD), chronische Virushepatitiden, einschließlich Hepatitis B und C (HBV, HCV), die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD, früher NAFLD) und die Hämochromatose.¹⁰ In den Vereinigten Staaten hatten laut National Vital Statistics Report 2017 des Centers for Disease Control and Prevention etwa 4,5 Mio. Erwachsene eine chronische Lebererkrankung oder Leberzirrhose, das entspricht 1,8 % der erwachsenen Bevölkerung. 41.473 Todesfälle (12,8 Todesfälle pro 100.000 Menschen) durch chronische Lebererkrankungen und Zirrhose wurden registriert.⁹

Eine chronische Lebererkrankung (CLD) bezeichnet die fortschreitende Verschlechterung der Leberfunktionen über mehr als sechs Monate. Davon betroffen sind die Synthese von Gerinnungsfaktoren und weiteren Proteinen, die Entgiftung sowie die Galleausscheidung. Pathophysiologisch kennzeichnen persistierende Entzündung, Parenchymschädigung und Regeneration den Prozess, der im Verlauf über eine Fibrose zur Zirrhose fortschreitet.⁹

2.1.2 Ätiologie

Die Ursachen für chronische Lebererkrankungen sind vielfältig und umfassen Toxine, langfristiger Alkoholmissbrauch, Infektionen, Autoimmunerkrankungen sowie genetische und metabolische Störungen.¹¹ Häufigkeit und Ätiologie variieren kulturell und geografisch.¹² So stellt die chronische Virushepatitis in Afrika mit 90 % die häufigste Ursache, in Industrieländern mit nur 20 - 25 % die zweithäufigste Ursache der Zirrhose dar. Das Hepatitis-C-Virus ist hierbei führend, welches in 85 % chronisch bleibt und in 35 % zur Zirrhose führt.¹³ In Industrieländern stellt schädlicher Alkoholkonsum die häufigste Ursache mit ca. 50 % aller Lebererkrankungen dar.¹⁴ Dieser ist mit einem regelmäßigen Konsum über 12 g Ethanol pro Tag für Frauen und über 24 g Ethanol bei Männern definiert. Das entspricht etwa 0,33 l Bier für Frauen und etwas mehr als 0,5 l Bier für Männer.¹⁵ Jedoch sind dies nur Richtwerte, da die individuelle Toleranz variiert.¹⁶

Die MASLD ist von aktueller Bedeutung und wird als am stärksten zunehmende Ursache einer Lebererkrankung betrachtet.¹⁷ Im Verlauf kann sich daraus eine metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH, früher NASH) entwickeln. Diese ist nach Daten des US-amerikanischen „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) auch die am stärksten zunehmende Ätiologie bei der Indikation einer Lebertransplantation.¹⁸ Der starke Anstieg wird auf die Zunahme der assoziierten Risikofaktoren Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 und damit auf das metabolische Syndrom zurückgeführt, getrieben durch eine Fehl- und Überernährung und geringe körperliche Aktivität in der Allgemeinbevölkerung.^{19,20}

2.2 Fibrogenese

Die Fibrogenese ist ein dynamischer Prozess bei chronischen Verletzungen der Leber.²¹ Das Krankheitsbild der Zirrhose bildet das Endstadium mit anhaltender Ablagerung fibrillärer extrazellulärer Matrix (ECM) und Störung der Leberarchitektur.⁹ In der gesunden Leber macht die ECM einen relativ geringen Anteil am Lebergewebe aus.²² Die physiologische Reaktion auf eine akute Leberverletzung (z. B. eine Virushepatitis) ist zunächst die Regeneration der Parenchymzellen, nekrotische oder apoptotische Zellen werden dabei ersetzt. Dieser Prozess geht mit einer Entzündungsreaktion und einer limitierten Ablagerung von ECM einher. Die hepatische Fibrose hingegen resultiert aus einer persistierenden Wundheilungsreaktion der Leber bei kontinuierlicher Schädigung.²³

Zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs, der Risikostratifizierung und der Therapieplanung ist ein Verständnis der Zellschädigung und Regeneration essenziell.²⁴

Als evolutionäre Interpretation ist die Fibrogenese zunächst eine logische Reaktion auf eine Gewebeschädigung, indem sie eine aufgetretene Schädigung abkapselt und die Integrität des Gewebes aufrechterhält. Mit der Zeit beeinträchtigt die fibrotische Reaktion jedoch die Leberregeneration und führt zu einem Funktionsverlust. Klinisch bleibt die moderate Fibrose oft oligosymptomatisch, ist aber dennoch ein prognoserelevanter Faktor.²¹

2.2.1 Allgemeines

Die Leber ist von einer äußeren Kapsel umgeben, der Tunica fibrosa oder auch Glisson-Kapsel genannt. Von dort ziehen septenartige Fortsätze der ECM in die Tiefe der Leber und bilden das perivasale und periduktale Bindegewebe. Über 90 % bestehen dabei aus Kollagen Typ I und Typ III. Die Matrix wird durch Matrixmetalloproteinasen ab- und umgebaut, die Glykoproteine sind dabei hochvernetzt.²²

Das portalvenöse, nährstoffreiche Blut der V. portae hepatis gelangt über die V. interlobularis und weiter über terminale Äste in breite Kapillaren, die Lebersinusoiden. Gemeinsam mit der A. interlobularis und dem D. biliferi interlobularis bildet die V. portae als Einheit ein Portalfeld bzw. die Glisson-Trias, die eingebettet in den bindegewebigen Septen der Glisson-Kapsel liegt. Die Lebersinusoiden verlaufen zur Zentralvene, die wie ihr Name verrät, in der Mitte eines Leberläppchens liegt.²⁵ Sie werden von Hepatozytenbälkchen begleitet, die den Großteil der metabolischen Verarbeitung von Nahrungs- und Fremdstoffen übernehmen.^{26, 25}

Als Barriere zwischen den Hepatozyten und dem Blut, das im Sinusoidalraum fließt, sind fenestrierte Endothelzellen angeordnet, die nur durch den 10-15 µm schmalen Disse-Raum von den Hepatozyten getrennt sind.²⁶ Der Disse-Raum oder auch perisinusoidaler Raum stellt den Ursprungsort der Leberlymphe dar und dient dem Stoffaustausch (Abbildung 1). Im Disse-Raum liegen außerdem die hepatischen Sternzellen (HSC), die umgeben von locker verteilten retikulären Fasern sind, welche im Lichtmikroskop nur durch Anfärbung zu erkennen sind. Bei den HSC handelt es sich um spezielle Fibrozyten, die je nach Zustand verschiedene Funktionen ausüben. Ruhende HSC synthetisieren das spärliche Bindegewebe des Disse-Raums, die extrazellulären Matrixproteine, und dienen als Vitamin A-Speicher.²⁵ Durch Zytokinstimulation können sie aktiviert werden und entwickeln einen myofibroblastischen Phänotyp, welcher zur Expression von Desmin, α -Glattmuskel-Aktin und verschiedenen neuroendokrinen Proteinen fähig ist. Durch Reaktion auf vasoaktive Substanzen wie Endothelin 1 und Stickstoffmonoxid (NO) sind sie für die Kontrolle des Tonus der Sinusoide verantwortlich. Als Myofibroblasten tragen sie sowohl zur Entwicklung einer Leberfibrose als auch zur Regeneration bei.²⁷

Im Sinusoidalraum liegen außerdem Kupfferzellen als lebereigene Makrophagen. Sie haften an der Endothelschicht und sind an der Entfernung potenziell schädlicher Fremdstoffe und Abwehr von Bakterien beteiligt. Auch ihnen kann bei chronischer Leberschädigung eine pathophysiologische Rolle zugeordnet werden.²⁶

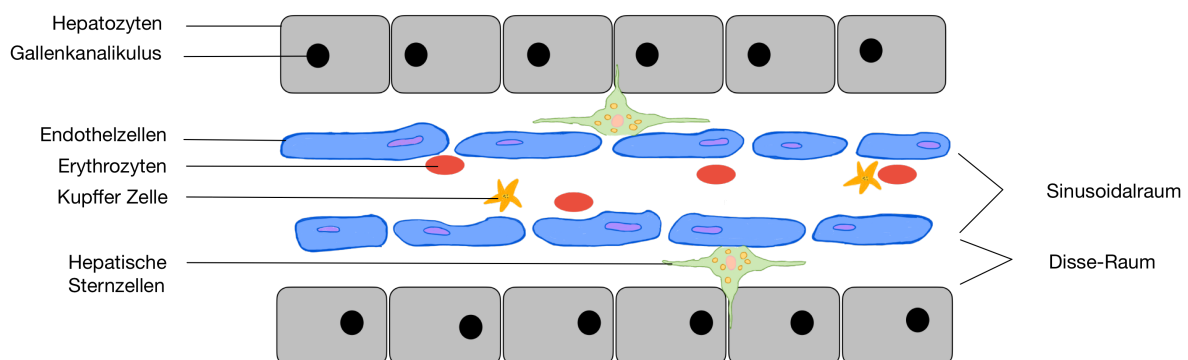


Abbildung 1: Schematische Darstellung der unterschiedlichen hepatischen Zellarten innerhalb eines Leber-Sinusoids. Eigene Darstellung, modifiziert nach Geier A, et al. (Hrsg.): Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. S. 30.²⁸

2.2.2 Pathophysiologie

Die Leberfibrose wurde lange als passiver und irreversibler Prozess verstanden, der aus dem Zusammenbruch des Leberparenchyms und dessen Ersatz durch kollagenreiches Gewebe resultiert.²⁹ Obwohl früh vermutet wurde, dass es sich um einen reversiblen Vorgang handeln könnte, begann erst in den 1980er Jahren die Erforschung der molekularen Grundlagen der Fibrogenese.³⁰ 1876 wurden die HSC, früher auch als Ito-Zellen, Lipozyten oder fettspeichernde Zellen bezeichnet, durch von Kupffer erstmals beschrieben und später als zentrale Quelle von ECM in der Leber erkannt.³¹

Analog zu fibrogenen Störungen anderer Organe zeigt die Leberfibrose zahlreiche Merkmale einer orchestrierten Wundheilungsreaktion.²⁶ Als Reaktion auf eine chronische Verletzung kommt es hier im Unterschied zu einer akuten Gewebeverletzung zu einer fortschreitenden Vernarbung des Lebergewebes im Rahmen einer abnormen Wundheilung.²¹

Im Mittelpunkt der Fibrogenese stehen die HSC.³² Durch pathologische Stimuli im Rahmen von chronischen Lebererkrankungen werden zunächst die im Disse-Raum ruhenden HSC aktiviert.²³ Bei Aktivierung dieser Zellen findet die Transdifferenzierung in proliferierende und kollagenproduzierende Myofibroblasten statt.³² In diesem Zustand verlieren die Zellen zunächst ihren Vitamin A-haltigen Lipidtropfen und beginnen, intensiv Kollagenfibrillen und Proteoglykane zu bilden. Dieses Bindegewebe füllt dann weitestgehend den Disse-Raum aus und behindert damit den Stoffaustausch.²⁵

Bei anhaltenden Stimuli kommt es zur Fibrosierung des Gewebes und langfristig zur Störung der Leberarchitektur. Neben den HSC tragen beispielsweise die portalen Fibroblasten als weitere Quelle von Myofibroblasten zur Produktion von Matrixproteinen bei.²⁶

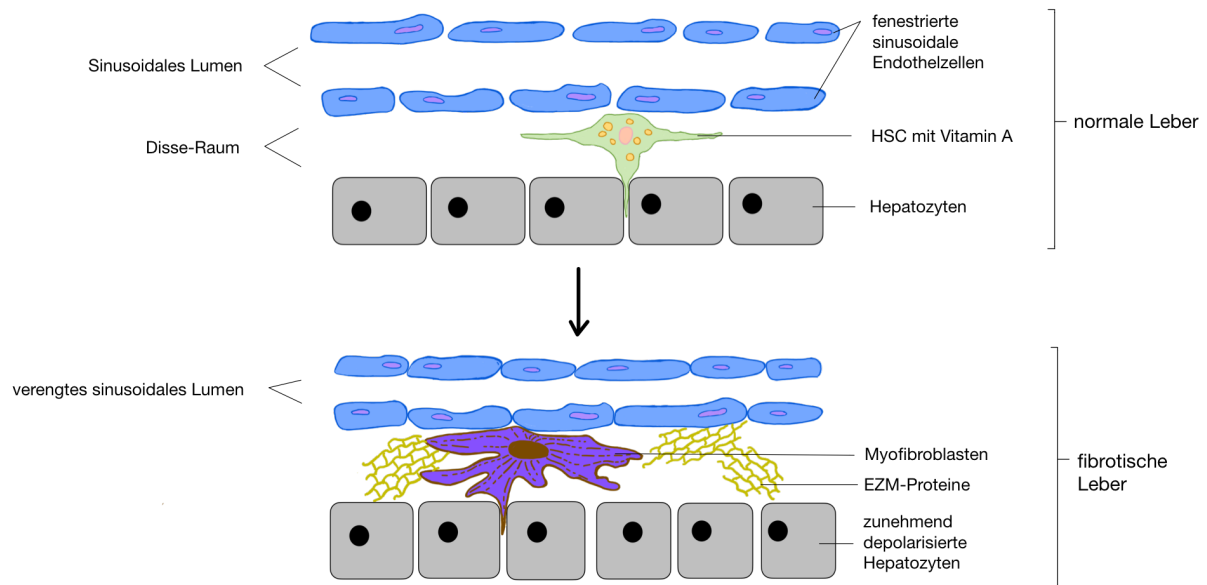


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Leberfibrogenese. Die fortschreitende Fibrose führt zu einer Einengung des sinusoidalen Lumens, einer Aktivierung hepatischer Sternzellen (HSC) mit vermehrter Ablagerung von Extrazellulärmatrix im Disse-Raum sowie zu einer zunehmenden Depolarisation der hepatischen Parenchymzellen. Eigene Darstellung modifiziert nach Riemann J.F. et al., *Gastroenterologie*, Thieme, 3. Aufl., 2008, S. 1249³³

Die Aktivierung der HSC wird wesentlich durch Entzündungssignale vermittelt. Diese gehen in entscheidendem Ausmaß von den Makrophagen in der Leber aus. Zu diesen Makrophagen gehören die geweberesidenten Phagozyten, die bereits genannten Kupfferzellen, sowie infiltrierende myeloische Zellen, also Makrophagen, die sich von Monozyten ableiten und in die Leber einwandern.³⁴ Auslösende Entzündungssignale sind direkte Zell-Zell-Kontakte, lösliche Signalstoffe sowie der transforming growth factor- β (TGF- β).³⁵ Besonders die von Monozyten abgeleiteten Makrophagen zeigen einen entzündlichen Phänotyp und rekrutieren fibrogene Mediatoren in höherem Ausmaß als die Kupffer-Zellen. In experimentellen Modellen führte die pharmakologische Hemmung relevanter Chemokin-Signalwege der Monozyteninfiltration, deren Rezeptoren oder deren genetische Deletion zu einer reduzierten Aktivierung der HSC und abgeschwächter Fibrose.^{34, 36}

Außerdem zeigen infiltrierende Makrophagen eine stimulierende Wirkung für die hepatische Angiogenese.³⁷ Dies ist funktionell bedeutsam, da angiogenetische Remodellierung tumorfördernde Bedingungen in der Leber schaffen kann.³⁸

Neben den Makrophagen tragen zahlreiche weitere Immunzellen zu einer anhaltenden Entzündungsreaktion bei.³⁹ Im angeborenen Immunsystem werden u.a. natürliche Killer-T-Zellen (NKT-Zellen), Mucosal-associated invariant T-cells (MAIT-Zellen) und innate lymphoid

cells (ILC) antigenunabhängig aktiviert, die von ihnen produzierten Zytokine halten die HSC-Aktivierung aufrecht und verstärken die Matrixsynthese.³⁹

Das Zusammenspiel von angeborener und erworbener Immunantwort begünstigt wesentlich den Übergang von einer akuten Entzündung zu einem chronischen Prozess mit fortschreitender Leberschädigung. Es gibt Hinweise darauf, dass oxidativer Stress in den Hepatozyten eine adaptive Immunreaktion auslösen kann. Dabei entstehen Zwischenprodukte, die als „oxidative stress derived epitopes“ (OSEs) Antigene darstellen, die, prozessiert durch das Immunsystem, zunächst eine adaptive Immunreaktion auslösen und nachfolgend proentzündliche Prozesse über das angeborene Immunsystem bewirken.^{39,40} In diesem Kontext vermitteln CD8-T-Zellen direkte zytotoxische Effekte auf die Leber, Th1- und Th17-T-Zellen setzen proinflammatorische Zytokine frei, und B-Zellen bzw. Plasmazellen liefern Antikörper, die den Entzündungskreislauf zusätzlich stabilisieren.³⁹

2.2.3 Regression

Nicht nur bei der Entstehung von Fibrose, sondern auch für ihre Regression spielen Immunmechanismen eine Rolle.⁴¹ Klinische Evidenz liefern die Erfolge antiviraler Therapien der Virushepatitiden.²¹ Nach Ausbleiben der auslösenden Noxe werden proinflammatorische Kaskaden deaktiviert und antiinflammatorische aktiviert. Auch hier zeigt sich die dynamische Veränderung des Phänotyps der Makrophagen. Sowohl die Kupffer-Zellen als auch die von Monozyten abgeleiteten Makrophagen wandeln sich nach Beendigung der chronischen Leberverletzung in reparative Makrophagen um. Über eine verminderte Expression von entzündlichen Zytokinen kann die Homöostase wieder hergestellt werden.⁴² Zudem setzen reparative Makrophagen fibrolytische Matrix-Metalloproteinasen frei, die im aktivierten Zustand die überschüssige extrazelluläre Matrix abbauen. Myofibroblasten werden durch NK-Zellen eliminiert oder kehren zurück zum ruhenden Phänotyp der HSCs.⁴¹

Klinisch bedeutet dies, dass die Beendigung eines schädlichen Alkoholkonsums eine Rückbildung bis hin zur Fibroseregression ermöglichen kann. Im Rahmen der aktuellen Baveno-VII Konferenz (siehe 2.5.4) wurde der Begriff der hepatischen Rekompensation definiert, der eine partielle oder sogar vollständige Rückbildung der funktionellen und strukturellen Veränderungen der Zirrhose nach erfolgreicher liegenden Ursachenbeseitigung beschreibt.⁴³

2.2.4 Leberfibrose und Zirrhose

Bei persistierender Leberschädigung erschöpfen sich zunehmend die Regenerationsmechanismen. Anstelle der Regeneration der Hepatozyten werden die geschädigten Hepatozyten abgebaut und durch reichlich ECM ersetzt. Es entsteht eine hepatische Fibrose. Mit dem weiteren Progress der Leberschädigung kommt es zu einem Fortschreiten der Fibrosierung, die wiederum in der Leberzirrhose resultiert, dem Endstadium der Leberfibrose.⁴⁴ Dieses Endstadium zeichnet sich durch die Störung der Leberarchitektur aus, die zur Bildung ausgedehnter Knoten und zur ausgedehnten Ablagerung von ECM führt.⁹ Die für die Leberzirrhose charakteristischen Regeneratknoten sind durch fibrotische Septen abgetrennt und eingekapselt.⁴⁵ Zudem gehen die Fibrogenese und die fortschreitende CLD mit einer pathologischen Angiogenese und Gefäßremodellierung einher, die die Ausbreitung der Gewebefibrose weiter begünstigen.⁴⁶

PatientInnen mit Leberfibrose bleiben in der Regel bis zum Übergang in eine frühe Leberzirrhose klinisch unauffällig.⁴⁷ Zu den allgemeinen, unspezifischen Symptomen der Leberzirrhose zählen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, ungewollter Gewichtsverlust, Übelkeit, Meteorismus sowie Druck- oder Schmerzempfindungen im rechten Oberbauch. Charakteristische kutane Manifestationen, sogenannte Leberhautzeichen, umfassen unter anderem Spider naevi, palmar- und plantar betonte Erytheme, Weißnägel, Lackzunge, Pruritus sowie eine atrophische Haut mit Teleangiektasien.⁴⁸ Die Leberzirrhose wird in der asymptomatischen Phase als kompensierte Leberzirrhose bezeichnet. Mit dem Auftreten klinischer Manifestationen oder Komplikationen geht sie in die dekompenzierte Form über. Typische Zeichen der Dekompensation sind Aszites, Ösophagusvarizenblutung, Ikterus, hepatische Enzephalopathie (HE) sowie das hepatorenale Syndrom (HRS).⁴⁷ Weitere klinische Zeichen der Leberzirrhose umfassen eine knotig imponierende Leber bei Palpation, eine Splenomegalie sowie ein Flapping Tremor. Bei männlichen Patienten können zudem eine Gynäkomastie sowie eine Verminderung der sekundären Körperbehaarung auftreten.¹¹

2.3 Portale Hypertension

Die Leberfibrose führt durch die progressive Narbenbildung und der signifikanten Veränderung der Gefäßarchitektur zu komplexen hämodynamischen Veränderungen im portalvenösen Kreislauf.⁴⁹

Die Pfortader weist eine anatomische Besonderheit auf, da sie sowohl in ihrem Ursprung als auch am Ende in Kapillaren verläuft. Mit zunehmendem Grad der Leberzirrhose verengen sich die intrahepatischen Gefäße sukzessive.^{50,51} Die zusätzliche Kapillarisation der Sinusoide und Verengung durch vermehrte ECM und der daraus resultierend geringeren Durchblutungskapazität lassen den portalen Druck ansteigen. Die Druckdifferenz zwischen V. portae hepatis und V. cava inferior (porto-systemischen Druckgradient, HVPG) definiert die portale Hypertension. Ein Anstieg auf über 5 mmHg gilt bereits als portale Hypertension, als klinisch relevante portale Hypertension bezeichnet man eine Druckerhöhung von über 10 mmHg.^{48,52}

Je nach anatomischer Lokalisation der Blockierung des portalen Blutflusses unterscheidet man zwischen einem prähepatischen, intrahepatischen und posthepatischen portalen Hypertonus. Die Leberzirrhose stellt als intrahepatischen Block mit 90 % die häufigste Ursache der portalen Hypertension dar.⁵³ Seltener finden sich die prähepatischen Blockierungen mit 8 - 10 %, hier ist die Pfortaderthrombose als hauptsächliche Pathologie zu nennen. Nur etwa 1 - 2 % aller PatientInnen weisen eine posthepatische Blockierung auf. Diese wird vor allem durch das Budd-Chiari-Syndrom hervorgerufen, die durch Thrombosierung der Lebervenen den hepatischen Blutfluss stört. Neben der Thrombosierung kann außerdem eine kongenitale Malformation der V. cava inferior zur Abflussstörung führen. Initial erhöht sich der sinusoidale Venendruck, bei längerem Bestehen folgt ein fibrotischer Umbau der Leber.⁵³ Je nach Lokalisierung der Ursache kann in der Definition eine Abgrenzung zur segmentalen portalen Hypertension gezogen werden, welche eine Druckerhöhung beschreibt, die nicht das gesamte Portalvenensystem betrifft und auf seltenen Ursachen zurückzuführen ist.⁵²

Die strukturellen Veränderungen der Leberfibrose mit Regeneratknotten und fibrotischer Ablagerung um die Sinusoide wirken passiv-mechanisch in der Entstehung der intrahepatischen Vasokonstriktion. Hinzu kommen aktiv-dynamische Faktoren wie die Kontraktion der Myofibroblasten.⁵⁴

Durch den erhöhten portalvenösen Druck kommt es außerdem zu einer vermehrten Ausschüttung endothelialer Vasokonstriktoren wie Endothelin, Norepinephrin und Angiotensin und zu einer Abnahme der hepatischen Vasodilatoren wie NO und Prostaglandine.⁵³ In der

Folge steigt der Druck im Splanchnikusgebiet, welches der Leber vorgeschaltet ist und als sekundäres Phänomen maßgeblich für die Entstehung und Aufrechterhaltung des portalhypertensiven Syndroms verantwortlich ist.⁵⁵ Bedingt durch neurogene, humorale und lokale Mediatoren kommt es kompensatorisch zu einer Vasodilatation im splanchnischen System.⁵³ Pathophysiologisch spielt hier eine überschießende NO-Ausschüttung über das Enzym endotheliale Stickstoffsynthetase (eNOS) eine wesentliche Rolle.⁵⁴

Die Vasodilatation im splanchnischen System führt zu einer arteriellen Hypotonie und relativen Hypovolämie, was wiederum das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) kompensatorisch aktiviert.²⁹ Neben dem sekundären Anstieg des Blutflusses zur Leber trägt auch die durch das RAAS-induzierte Vasokonstriktion über Angiotensin-II zur Aufrechterhaltung und Verstärkung des Portaldrucks bei. Ebenso führt das RAAS zu einer Wasser- und Natriumretention in der Niere, wodurch das Blutvolumen weiter zunimmt und die Zirkulation im Splanchnikusgebiet verstärkt.^{56,57} Es wird von einem hyperdynamischen Kreislauf gesprochen, der charakteristisch durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen bei zeitgleich reduziertem peripheren Gefäßwiderstand gekennzeichnet ist.⁵⁸ Der mittlere arterielle Druck (MAP) ist erniedrigt. In der Klinik lassen sich warme Extremitäten, kutane Spider naevi, ein pulsierendes Nagelbett und große Pulsamplituden beobachten.⁵⁸⁻⁶⁰ Zuletzt spielt das lokale RAAS außerdem eine wichtige Rolle in der weiteren Fibrogenese.^{61,62}

Ein weiterer Verstärker des hyperdynamischen Kreislaufes ist die entstandene endotheliale Dysfunktion. Zum einen führt der durch das dauerhaft aktivierte RAAS entstandene arterielle Hypertonus selbst zu einer endothelialen Dysfunktion.⁶³ Zum anderen bewirkt die vermehrte Darmperfusion eine erhöhte Darmpermeabilität und eine bakterielle Translokation. So gelangen vermehrt Endotoxine in das Blut, die entweder direkt oder indirekt über die Freisetzung von proinflammatorischen Entzündungsmediatoren das Endothel schädigen.⁶⁴ Diese endotheliale Dysfunktion ist ein weiterer Faktor in der Entstehung und Aufrechterhaltung der portalen Hypertension.⁶⁵

Die CSPH markiert einen kritischen Schritt in der Entwicklung der kompensierten fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung. Durch die Druckerhöhung wird ein Teil des Blutes in portosystemische Kollateralen umgeleitet. Es besteht das Risiko, Ösophagusvarizen und eine klinische Dekompensation auszubilden und damit in das dekompenzierte Krankheitsstadium überzugehen, das mit einer wesentlich höheren Mortalität assoziiert ist.⁶⁶

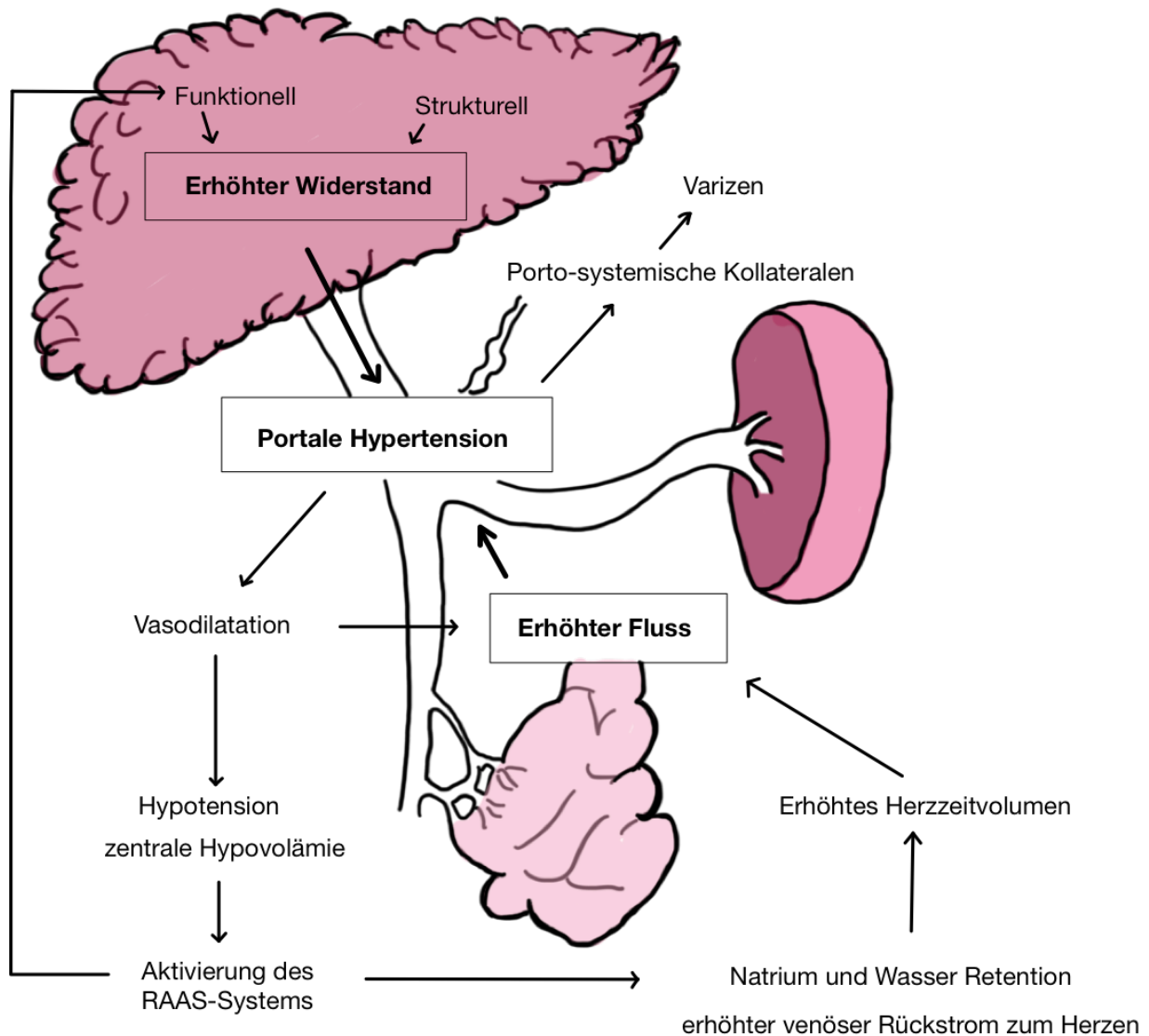


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der portalen Hypertension. Das Zusammenspiel aus strukturellen und funktionellen Faktoren und der kompensatorischen Kreislaufanpassung. Eigene Darstellung modifiziert nach Bosch J, et al. *Seminars in liver disease*. 2008;28:3-25, S. 8.⁶⁷

2.3.1 Ösophagusvarizen

Durch den dauerhaften portalen Hypertonus kommt es zu einem Rückstau in die zuführenden Venen und zur Rekanalisation porto-systemischer Shunts. Das Blut umgeht so die Leber und schafft eine alternative Verbindung vom portalen zum cavalen Venensystem, es entstehen portosystemische Kollateralen. Diese sind unter physiologischen Druckverhältnissen lumenschwach bis obliteriert und können als Folge des Hypertonus und Rückstaus rekanalisieren.⁶⁸⁻⁷⁰

Die Einteilung der portosystemischen Kollateralen erfolgt nach ihrer Lokalisation. Man unterscheidet zunächst porto-gastro-ösophageale Kollateralen und ektope Kollateralen. Unter den ektopen finden sich umbilikale, mesenteriko-hämorrhoidale und gastro-phreno-(supra)renale Kollateralen.^{68,71} Die porto-gastro-ösophagealen Kollateralen stellen über die Ösophagusvenen die Verbindung vom Pfortadersystem zum rechten Herzen her. Das Blut fließt zunächst über die Magenvenen in die Ösophagusvenen, welche sich aufgrund des gesteigerten Blutflusses varikös erweitern. Diese Erweiterung wird als Varize bezeichnet.

Eine weitere Umgehung der Leber verläuft über die Bauchwand. Über die Vv. paraumbilicales besteht eine Verbindung zu den subcutanen Hautvenen, die über die V. thoracoepigastricae in die V. cava superior münden. Erweiterungen in diesen subkutanen Bauchvenen stellen das klinische Zeichen des Caput medusae dar.⁷² In den meisten Fällen handelt es sich um das Caput medusae internum an der Innenseite der Bauchwand, das sich im Farbduplex in der Ultraschalldiagnostik darstellen lässt. Nur in etwa 1 % der Fälle handelt es sich um das makroskopisch sichtbare, periumbilikal verlaufende Caput medusae externum. Hierfür ist eine offen gebliebene V. umbilicalis verantwortlich.⁷¹

Eine dritte Umgehung der Leber führt über die V. mesenterica inferior zum Rektum. Die V. rectalis superior fließt zu den Vv. rectales media und inferior, die weiter über die V. iliaca interna zur V. cava inferior drainieren. Bei einem Blutstau in diesem Bereich bilden sich venöse Hämorrhoiden bzw. rektale Varizen⁷²

Der hyperdynamische Kreislauf und der erhöhte Blutfluss zu den portosystemischen Kollateralen führt zu klinisch verheerenden Komplikationen wie gastroösophagealen Varizen und Varizenblutungen, HE, Aszites und Nierenversagen aufgrund des HRS.²⁹ Durch die extrahepatischen Shunts findet eine Umgehung des First-Pass-Metabolismus in der Leber statt, wodurch es zu einer verringerten Entgiftung potenziell toxischer Substanzen kommt.⁷¹ Die häufigste Komplikation der Leberzirrhose nach Ausbildung von Aszites und der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist die akute Varizenblutung.⁷³ Durch den hohen Pfortaderdruck ist die Blutung nur schwer zu stillen.⁷² 20 – 40 % aller PatientInnen, die an einer Leberzirrhose erkrankt sind, sterben im Zusammenhang mit einer akuten Varizenblutung.⁷³

Das Auftreten von Ösophagusvarizen ist initial symptomlos, die Detektion gestaltet sich daher unterschiedlich. Die initiale Diagnose kann als Nebenbefund bei einer Endoskopie aufgrund einer anderen Indikation gestellt werden. Die Endoskopie stellt den Goldstandard in der Varizendiagnostik dar und ermöglicht eine direkte Behandlung. Es existieren verschiedene Klassifikationen der Ösophagusvarizen.⁷⁴ Die Klassifikation nach Paquet ist eine in der Praxis

häufig angewandte Einteilung. Hier wird in Grad 1-4 eingeteilt, je nach Größe und wie gut sich die Varizen noch durch Luftinsufflation in der Endoskopie komprimieren lassen. Grad-1-Varizen sind nur leicht prominent, die sich durch Luftinsufflation komprimieren lassen. Grad-2-Varizen nehmen bis zu einem Drittel des Lumen ein und sind nicht mehr komprimierbar. Ragen die Varizen mehr als die Hälfte hervor oder bewirken eine Einengung des Lumen des Ösophagus, spricht man von Grad 3. Grad-4-Varizen nehmen das gesamte Lumen des Ösophagus ein. Es wird außerdem eine endoskopische Einschätzung hinsichtlich des Blutungsrisikos vorgenommen, die sich an feste Kriterien orientiert. Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht bei Varizen von über 5 mm. Ein weiteres Kriterium ist die Varizenwand, bei ausgedünnter Wand zeigen sich endoskopisch rötliche Flecken, die als „cherry red spots“ bezeichnet werden. Neben den Flecken können sich auch sog. „Huckepackvarizen“ zeigen, die als varikös erweiterte Vasa vasorum auf den Varizen liegen und ebenfalls ein erhöhtes Blutungsrisiko darstellen.⁷⁵ Der Begriff Hochrisikovarizen umfasst Varizen mit über 5 mm Größe oder ausgedünnter Wand.⁷⁶ Auf Paquet übertragen gehören dazu Varizen Grad II-IV oder Grad I mit „cherry red spots“.

Als letztes Kriterium wird nach Varizen im Magenfundus geschaut, die sich in Inversionseinstellung des Endoskops als sichtbare traubenförmige Varizen zeigen.⁷¹ Nicht die Varizen selbst, sondern erst die Blutung verursacht Symptome in Form von Bluterbrechen, Teerstuhl oder Hämatochezie und Kreislaufinstabilität.⁷⁵

Trotz des Fortschrittes in der Behandlung von Ösophagusvarizen liegt die Sterblichkeit einer Varizenblutung bei 10 - 15%.⁷⁷ Das Risiko einer Varizenblutung hängt in erster Linie von der Größe der Ösophagusvarizen ab. Mit einer angemessenen medikamentösen oder endoskopischen Behandlung kann das Risiko der Blutung bei PatientInnen mit Hochrisikovarizen reduziert werden, sodass das endoskopische Screening auf Ösophagusvarizen seit der Baveno Konferenz 1992 empfohlen wird und der aktuelle Standard bei PatientInnen mit Leberzirrhose ist.^{78, 79} Ein erheblicher Anteil der PatientInnen mit Leberzirrhose zeigt jedoch keine Anzeichen von Hochrisikovarizen, nur 50 - 60% dieser PatientInnen bilden Ösophagusvarizen aus.⁸⁰ Dies macht die Endoskopie als Screening-Methode weniger geeignet, da sie mit erheblichen Kosten und Unannehmlichkeiten für die PatientInnen verbunden ist. In den letzten Jahren wurde daher vermehrt daran gearbeitet, nicht-invasive Tests (NITs) zu identifizieren, die sich dafür eignen, das Vorhandensein einer CSPH und Hochrisikovarizen auszuschließen. Solche Tests sollen den Bedarf an invasiven Methoden wie der Messung des hepatischen Venendrucks (HVPD, s. 2.4.2) und der ÖGD reduzieren oder sogar vermeiden.^{81, 82}

2.3.2 Rolle der Milz

Die Milz spielt eine zentrale Rolle im Kontext der portalen Hypertension. Sie drainiert über die Milzvene in das Pfortadersystem, sodass sich die portale Hypertension und der gesteigerte Blutfluss im Splanchnikusgebiet auch auf die Milz auswirken. Durch einen Anstieg des Druckes in der Pfortader kommt es zunächst zu einer Milzstauung und im weiteren Verlauf zu architektonischen Veränderungen in den Gefäßen der Milz und führt zu einer Fibrosierung des Organs.⁸³ Analog zur Leber geht dies mit einer Zunahme der Steifigkeit des Milzgewebes einher. Die Milzsteifigkeit steht somit mit dem Ausmaß der portalen Hypertension im Zusammenhang. In den letzten zehn Jahren zeigte sich außerdem, dass die Milzsteifigkeit enger mit der Hypertension korreliert als die Messung der Lebersteifigkeit. Zudem erlaubt sie Rückschlüsse auf das Vorliegen von Ösophagusvarizen.^{76, 84-88}

Die Identifizierung von portaler Hypertension und die Risikoeinschätzung für die Ausbildung von Ösophagusvarizen bleibt eine aktuelle Herausforderung, in der die Milzsteifigkeit eine zentrale Rolle einnimmt.^{87, 89, 90}

2.4 Invasive Diagnostikverfahren der Leber

2.4.1 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie gilt weiterhin als Goldstandard für das Staging der Leberfibrose. Die Entnahme erfolgt überwiegend perkutan unter sonographischer Kontrolle, bei Kontraindikationen wie bspw. Koagulopathien oder Aszites, kann ein transjugulärer Zugang über die Lebervenen erfolgen. Eine weitere Möglichkeit ist die laparoskopische Biopsie mit direkter Sicht auf die Leber. Da es sich immer um ein invasives Verfahren handelt, ist die wichtigste Komplikation eine schwere Blutung, die zu Hospitalisierung, Transfusion und weiteren Interventionen führen kann. Die Mortalität wird mit 1 auf 10.000 Leberbiopsien angegeben.⁹⁴

Für eine valide Einschätzung des Schweregrades der Lebererkrankung wird eine Länge des Probe von mindestens 2 cm und eine Biopsienadel mit dem Durchmesser von 16 Gauge (Außendurchmesser ca. 1,6 mm) empfohlen.⁹⁴ Doch auch bei Einhaltung dieses Standards ist die Reliabilität der Befundung in der Histologie suboptimal.⁹⁵ Einerseits bleibt die mikroskopische Befundung abhängig vom Untersuchenden, was die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Andererseits können Gewebepathologien ungleich verteilt in der Leber

vorliegen, dass das Biopsat trotz ausreichender Größe nicht repräsentativ für das Organ sein muss.⁹⁶ Aufgrund der genannten Limitation der Leberbiopsie gewinnen nicht-invasive Tests aktuell an Bedeutung.⁹²

Durch die histologische Auswertung lassen sich die pathologischen Vorgänge in der Leber präzise beurteilen. Neben dem Ausmaß der Fibrose werden Steatose, Entzündungsaktivität und Hepatozytenschaden bewertet, sodass eine stadiengerechte Klassifikation der Fibrose möglich ist.⁹⁴ Ergänzend wurde 2015 der Begriff der cACLD eingeführt. Diese Definition steht losgelöst vom histologischen Konzept der Zirrhose und soll die bislang schwierige Abgrenzung asymptomatischer PatientInnen erleichtern, indem sie die Kategorien der schweren Fibrose (F3) und der kompensierten Zirrhose (F4) zusammenfasst. Dies bildet die klinische Realität besser ab, da sich die Stadien in der Praxis häufig nicht scharf voneinander trennen lassen.^{43, 100} Zudem stellt das Konzept der cACLD eine wesentliche Grundlage für die heutige, überwiegend auf nicht-invasiven Parametern beruhende Diagnostik und Risikostratifizierung.

2.4.2 HVPG

Die Messung des Portalvenendruckes kann indirekt über den hepatischen Venendruckgradienten (Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG) bestimmt werden.¹⁰¹ Diese Methode wird u.a. zur diagnostischen Abklärung bei unklarem Aszites, Ösophagusvarizen und Splenomegalie durchgeführt.¹⁰²

Bei dieser Messung wird ein Ballonkatheter über einen zentralvenösen Zugang vorgeschoben und unter Röntgendurchleuchtung möglichst zentral in einer Lebervene positioniert. Als erstes wird durch Blockierung des Ballons der Lebervenenverschlussdruck gemessen, der WHVP (wedge hepatic vein pressure). Anschließend wird die Blockierung abgelassen und nach Stabilisierung des Wertes der freie Lebervenenendruck abgelesen, der FHVP (free hepatic vein pressure). Der gesamte Vorgang wird zweimal wiederholt und anschließend der Druckgradient bestimmt, indem man die Differenz zwischen WHVP und FHVP bildet.¹⁰² Die Differenz entspricht dem HVPG. Zuletzt wird der Druck der V. cava inferior (VCI) auf Höhe der Veneneinmündung der Lebervene gemessen. Dabei wird der Katheter langsam aus der Lebervene zurückgezogen. Liegt der Katheter zu weit distal, kann ein hypertrophierter Lobus caudatus als Störfaktor den Druck falsch hoch erscheinen lassen, bei zu proximaler Lage kann der Herzschlag als Artefakt die Messung beeinträchtigen. Bei einem Druckunterschied

von > 1 mmHg zwischen FHVP und VCI ($\text{FHVP} > \text{VCI}$) wird der Druck der VCI für die Berechnung des HVPG verwendet ($\text{WHVP} - \text{VCI} = \text{HVPG}$).

Die Verwendung des Druckes des rechten Vorhofs oder des zentralen Venendruckes anstelle des FHVP ist nicht geeignet.¹⁰³ Die Interpretationen der gemessenen Werte und der jeweiligen Risiken und mögliche Folgen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Klassifikation und Risikostratifizierung der portalen Hypertension. Eigene Darstellung modifiziert nach Reiberger T., 2011¹⁰⁴

HVPG (mmHg)	Interpretation	Folgen/Risiken
2-5	normal	Keine
6-9	Portale Hypertension	Kaum klinische Manifestation
≥ 10	Klinisch signifikante portale Hypertension	Aszites, Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie, Eröffnung portocavaler Anastomosen
≥ 12	Klinisch riskante portale Hypertension	deutlicher Anstieg des Blutungsrisikos aus Ösophagusvarizen
≥ 20	Hochriskante portale Hypertension	Häufig schwer stillbare Blutung → Prüfung der Indikation TIPS

2.4.3 ÖGD

Die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie ist der Goldstandard zur Diagnose von Ösophagusvarizen. Bei jeder erstdiagnostizierten Leberzirrhose sollte eine initial ÖGD erfolgen.¹⁰⁵ Das Vorhandensein von Ösophagusvarizen oder ösophagogastralen Varizen ist ein eindeutiger Hinweis auf das Vorliegen einer CSPH und erlaubt die Diagnosestellung unabhängig anderer Diagnostikverfahren.¹⁰⁶

Bereits seit den 1960er-Jahren wird der Magen-Darm-Trakt mittels Endoskopie untersucht. Moderne Endoskope ermöglichen neben der Inspektion der Hohlorgane auch eine gleichzeitige Intervention. Über Mehrzweckkanäle am Endoskop kann eine Luft- oder Wasserapplikation erfolgen sowie Flüssigkeit aspiriert werden. Außerdem können Instrumente über die Funktionskanäle eingeführt werden wie bspw. Biopsiezangen, Nadeln zur Injektion, Ballons zur Bougierung und Elektrokauterschlingen. Damit kann die ÖGD neben der Diagnostik auch

zur Varizenligatur oder zur Blutstillung genutzt werden. Bei akuter Varizenblutung kann eine Blutstillung mittels Unterspritzung, Verödung oder Applikation von Fibrinkleber erfolgen.¹⁰⁷

Bei PatientInnen mit kompensierter Zirrhose ohne Varizen und ohne anhaltende Leberschädigung sollte eine ÖGD alle drei Jahre durchgeführt werden. Bei PatientInnen mit kompensierter Zirrhose ohne Varizen, aber mit einer anhaltenden Leberschädigung (Alkoholmissbrauch, Hepatitis C) und/oder anderen Risikofaktoren wie Alkohol und Übergewicht sollte die Screening-Endoskopie alle zwei Jahre wiederholt werden.¹⁰⁵

Auf der Grundlage der endoskopischen Beurteilung werden die Ösophagusvarizen für die klinische Behandlung in kleine (< 5 mm) und große Varizen (> 5 mm) eingeteilt.⁷⁹ Große Varizen können mittels Ligaturtechnik mit einem Multibandligator behandelt werden. Im distalen Ösophagusdrittel werden 4 bis maximal 10 Ligaturen gesetzt. Nach dieser elektiven Intervention sollte ein Kreislaufmonitoring für weitere 2 - 4 Stunden stattfinden.¹⁰⁸

Zu den Nachteilen der Endoskopie zählen das Risiko einer Sedierung, erhöhte Kosten, und Komplikationen wie Blutungen und das Aspiration.¹⁰⁵

2.5 Nicht-invasive Diagnostik der Leber

2.5.1 Labortests und Scores

In der Diagnostik einer Lebererkrankung wird im klinischen Alltag bei nahezu allen PatientInnen ein Laboruntersuchung durchgeführt.¹⁰⁹

Dabei können Produkte der Leber als Indikatoren für eine verminderte Lebersyntheseleistung verwendet werden. Beispiele sind hierfür die Vitamin-K-abhängige Synthese von Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes mit den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und zeigt sich in einem erniedrigten Quick-Wert bzw. erhöhten INR, welche sich durch die intravenöse Gabe von Vitamin K nicht normalisieren. Außerdem synthetisiert die Leber Antithrombin, Albumin und Cholesterinesterase, die bei erniedrigtem Gehalt im Blut ebenfalls einen Hinweis auf eine verminderte Syntheseleistung der Leber darstellen.⁷¹ Bei einer Leberschädigung kommt es neben der Abnahme von Syntheseparametern zum Anstieg weiteren Parametern, anhand derer sich unterschiedliche Arten der Schädigung unterscheiden lassen. Bei einer parenchymatösen Schädigung sind vorrangig die Transaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht.¹¹⁰ In der Regelversorgung wird vor allem die ALT für eine initiale Risikoeinschätzung herangezogen.²⁶ Bei cholestatischer Schädigung der Leber zeigt sich ein Anstieg der Enzyme Alkalische

Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und Bilirubin und zeigt damit beispielsweise einen cholestatischen Hepatitis Schub an oder weitere cholestatische Krankheitsbilder wie eine Primär Biliäre Cholangitis (PBC) oder Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC). Eine isolierte Erhöhung der GGT lässt auf eine toxische Leberschädigung schließen.^{71, 110} Weiter kann eine Thrombozytopenie Hinweis auf einen Hypersplenismus und eine verminderte hepatische Thrombopoetinbildung geben.⁷¹

Neben der Bestimmung von Laborparametern stehen ergänzend eine Reihe von laborbasierten Fibrosescores zur Verfügung, die frei verfügbar und kostengünstig sind und damit in der Primärversorgung verankert. Darüber hinaus existieren für eine erweiterte Labordiagnostik patentrechtlich geschützte Einzelparameter bzw. Kombinationstest, welche relevante Zusatzkosten verursachen.²⁶ Man kombiniert dabei die Laborparameter mit klinischen Angaben wie Alter, Body-Mass-Index (BMI), Vorhandensein von Diabetes mellitus und nicht-routinemäßig bestimmten Parametern. Es kann zwischen direkten und indirekten Fibrosetests unterschieden werden, wobei direkte Tests primär Fibrose-assoziierte Marker verwenden, wie bspw. N-terminales Prokollagen-III-Peptid (PIIINP), Hyaluronsäure oder „tissue inhibitor of metalloproteinase-1“ (TIMP-1). Ein Beispiel ist der komplexe und kostenintensivere Test „enhanced liver fibrosis“ (ELF), dem ein patentgeschützter Algorithmus zugrunde liegt. Indirekte Tests messen sekundäre Effekte einer Lebererkrankung wie die portale Hypertension oder die Folgen einer Leberinsuffizienz. Dazu zählen einfache und unmittelbar verfügbare Tests wie der AST-Plättchen Ratio Index (APRI) und der Fibrose-4-(FIB-4)-Score. Diese verrechnen vor allem Parameter des Routinelabors, was zu geringen Kosten und guter Anwendbarkeit führt.

Für den APRI-Score wird lediglich die AST und die Anzahl der Thrombozyten im Blut benötigt, mit der Formel $((AST [U/l] \div \text{oberen AST-Grenzwert}) \div \text{Thrombozytenzahl } [10^9 /l])$ berechnet und bei einem Wert kleiner 0,5 in niedriges Risiko und bei Werten größer 1,5 in erhöhtes Risiko eingeteilt. Beim FIB-4-Score benötigt man neben der Thrombozytenzahl und der AST die ALT und das Alter, woraus sich folgende Formel ergibt:
 $(\text{Alter [Jahre]} \times AST [U/l]) \div (\text{Thrombozytenzahl } [10^9/l] \times \sqrt{ALT[U/l]})$. Ein Wert kleiner 1,45 gilt als niedriges Risiko, Werte über 3,25 zeigen ein erhöhtes Risiko an.²⁶

Für eine Vorhersage der kurzfristigen Mortalität und Morbidität bei dekompensierter Leberzirrhose gilt der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) als empfohlenes Prognoseinstrument.¹¹¹ Der Score findet vor allem Anwendung zur Priorisierung bei der

Organzuteilung bei Lebertransplantation und berücksichtigt dabei Serumbilirubin- und Kreatininwerte und INR (International Normalized Ratio). Die Formel für den MELD-Score lautet: $10 (0,957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)$. Der berechnete Score liegt zwischen 6 und 40. Je höher der Score, desto höher ist das Risiko, ohne Transplantation innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben.¹¹²⁻¹¹⁴

Ein weiteres Prognoseinstrument für eine Leberzirrhose stellt der Child-Pugh-Score dar. Dieser wird im Gegensatz zum MELD-Score nicht nur durch objektive Laborparameter bestimmt, sondern führt neben der Albumin- und Bilirubinkonzentration im Serum und dem Quick-Wert die subjektiven Parameter Aszites und HE auf. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die Punktevergabe der Child-Pugh-Klassifikation. Je nach Punktzahl kann in 3 verschiedene Stadien unterteilt werden, die wiederum auf die 1-Jahres-Überlebensrate schließen lassen.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Während eine Leberzirrhose im Stadium Child A noch ein normales 1-Jahres-Überleben anzeigt, liegt die Rate bei Leberzirrhose Child B bei 85 % und bei Child C nur noch bei 35 %.¹¹⁸

Tabelle 2: Übersicht der Klassifikation nach Child-Pugh, eigene Darstellung modifiziert nach Pugh et al.¹¹⁵

Punkte	1	2	3
Albuminkonzentration im Serum (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirubinkonzentration im Serum (mg/dl)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Quick-Wert in %	> 70	40 - 70	< 40
Aszites (sonographisch)	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I-II	> Grad II

Child A: 5-6 Punkte

Child B: 7-9 Punkte

Child C: 10-15 Punkte

Trotz der guten Reproduzierbarkeit und hohen Anwendbarkeit der Serummarker, ersetzen sie keine leberspezifische Diagnostik, da sie auch bei extrahepatischen inflammatorischen Erkrankungen falsch-positive Ergebnisse liefern können. Im Vergleich dazu liefern Verfahren wie Sonographie oder Transiente Elastographie eine spezifischere diagnostische Aussage über die Leber.¹¹¹

2.5.2 Sonographie, CT, MRT

Zu einer Standarddiagnostik gehört neben dem Labor auch die Ultraschalluntersuchung. Sie ist ebenso ein nicht-invasives, breit verfügbares und kosteneffektives Verfahren, mit dem unterschiedliche morphologische Veränderungen an der Leber festgestellt werden können. In der Diagnostik der Zirrhose kann mittels Sonographie eine unregelmäßige Parenchymstruktur oder ein hypertrophierter Lobus caudatus dargestellt werden sowie Aszites, Splenomegalie und Umgehungskreisläufe als Anzeichen einer portalen Hypertension.^{94,119} Befindet sich die Leberzirrhose allerdings noch in einem kompensierten Stadium, kann es in der Abdomensonographie zu einem unauffälligen Untersuchungsbefund kommen, sodass keine verlässliche Stadieneinteilung auf dieser Grundlage möglich ist.^{98,120} Die Befundung ist außerdem von der Erfahrung des Untersuchenden abhängig und von der Qualität des Ultraschallgerätes.¹²¹

Weitere bildgebende Verfahren in der Leberdiagnostik sind die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT). Beide Verfahren können die genannten radiologischen Zeichen einer Leberzirrhose feststellen, sind jedoch ebenso wie die Sonographie limitiert in der Feststellung präzirrhotischer Fibrorestadien. Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit und Aussagekraft und den vergleichsweise hohen Kosten finden diese Verfahren keinen Einsatz in der Routinediagnostik, sondern werden bspw. erst zur Abklärung von sonographisch diagnostizierten fokalen Läsionen herangezogen.^{26,122}

Das Interesse an nicht-invasiven Methoden zur Diagnose und Stadieneinteilung der Leberfibrose und damit auch zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Behandlung hat in den letzten Jahren zugenommen. Dies liegt u.a. an den erwähnten Einschränkungen der Leberbiopsie. Auch die Serumtests sind nicht ausreichend verbreitet, unspezifisch, unempfindlich für frühe Stadien der Fibrose, unzuverlässig für den Ausschluss einer Leberfibrose und können zudem durch Nieren- oder Leberversagen beeinträchtigt werden.¹²³ Um dies zu verbessern, wurden weitere bildgebende Biomarker untersucht, darunter beispielsweise die Steifigkeit des Parenchyms, die sich mittels Elastographie als der vielversprechendste und klinisch nützlichste bildgebende Biomarker erwiesen hat.¹²⁴

2.5.3 Elastographie

Als weiteres nicht-invasives Verfahren für eine klinische Beurteilung der Leberfibrose hat sich die Elastographie entwickelt. Sie ermöglicht die Messung der Gewebesteifigkeit, in diesem Fall der Lebersteifigkeit (LSM) als quantitativen Marker für den Fibrosierungsgrad bei chronischer Lebererkrankung. Der Kollagengehalt ist dabei eine wesentliche Determinante der Gewebesteifigkeit, die mit zunehmendem Kollagenanteil ansteigt.⁷⁶

Die Durchführung der Elastographie ist sowohl mit Ultraschall als auch mit MRT möglich. Beide Verfahren haben sich als präzise Methoden zum Nachweis einer fortgeschrittenen Leberfibrose und -zirrhose erwiesen. Die Magnetresonanz-Elastographie (MRE) wird als zweidimensionale Gradientenecho-MRE (2D-GRE-MRE) eingesetzt.¹²⁴ Mittels niederfrequenten mechanischen Scherwellen kann die MRE die Steifigkeit des Lebergewebes darstellen. Wie eine Metaanalyse mit 12 Studien zeigt, kann die MRE schon in frühen Stadien eine Leberfibrose erkennen und in unterschiedliche Fibrorestadien differenzieren. Die Diagnosen von signifikanter (\geq F2) und fortgeschrittener (\geq F3) Fibrose und Zirrhose (F=4) können mit hoher Genauigkeit getroffen werden.¹²⁵ Im Vergleich zu den Ultraschall-basierten Verfahren stellen Adipositas oder Aszites keine Limitation der Messung dar.¹²⁶ Allerdings weisen die hohen Kosten und die eingeschränkte Verfügbarkeit der MRE einen erheblichen Nachteil für die klinischen Praxis auf.¹¹¹

Die derzeit verfügbaren Verfahren mittels Ultraschalls können weiter in bildgebende und nicht-bildgebende Verfahren unterteilt werden. Zu den bildgebenden Verfahren gehören die Dehnungselastographie, die zweidimensionale Scherwellenelastographie (2D-SWE) und die Punktscherwellenelastographie (pSWE). Die Dehnungselastographie beruht auf der Deformation des Lebergewebes, die entweder durch Druck des Untersuchenden oder Körperbewegung der PatientInnen entsteht. Diese Gewebedeformationen werden sonographisch abgeleitet, überlagern das Bild im Brightness-Mode (B-Modus) im Ultraschall und ermöglichen so eine Einschätzung der Steifigkeit im abgebildeten Leberausschnitt. Dieser Vorgang wird als semi-quantitative Elastographie bezeichnet, da er keine absolute Aussage über die Gewebesteifigkeit liefert, sondern nur eine relative Steifigkeitsverteilung anzeigt aufgrund der unbekanntenen Verformungskraft.¹²⁷

Beim Scherwellenverfahren werden akustische Schallimpulse verwendet, die zu einer mikroskopischen Gewebebewegung führen, sogenannte Gewebescherwellen. Beim pSWE mittels Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI) wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwellen gemessen, indem parallel zum Hauptstrahl kontinuierlich Ultraschallwellen

geringer Intensität ausgesandt werden, um die Gewebeverschiebung zu verfolgen. Die Tracking-Wellen fangen die Schwerwellen an verschiedenen vorbestimmten Zeitintervallen ab.¹²⁸ Die Daten werden als Elastizität in kPa und als Scherwellengeschwindigkeit in m/s aufgezeichnet.¹²⁹ Bei der 2D-SWE wird die Elastizität auf einem farbkodierten zweidimensionalen Bild abgebildet, in dem weiches Gewebe blau und härteres Gewebe rot dargestellt wird und die Werte in Kilopascal (kPa) ausgedrückt werden.¹²⁸⁻¹³⁰ Bei beiden Verfahren sind sowohl die Verformungskraft als auch die Gewebedeformation bekannt, sodass die Gewebesteifigkeit quantitativ erfasst werden kann.¹²⁷ Ein weiterer Vorteil ist, dass die ARFI in Ultraschallgeräte integriert ist und daher die Steifigkeitsmessung ultraschallgesteuert stattfindet. Zudem funktioniert die Messung auch bei PatientInnen mit Aszites oder Adipositas. Eine Metaanalyse von 29 Studien belegte eine hohe diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung signifikanter (\geq F2) und fortgeschrittener (\geq F3) Fibrosestufen sowie einer Zirrhose (F4).¹³¹

Als nicht-bildgebendes Verfahren existiert die vibrationsgesteuerte transiente Elastographie (VCTE).¹²⁷ Die VCTE gilt laut European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines von 2021 als die am häufigsten angewandte und am besten validierte LSM.¹¹¹ Bei diesem Verfahren erzeugt ein mechanischer Schwingkopf in der Sonde des Ultraschallgerätes eine niedrigfrequente Vibration, die sich als mechanische Scherwelle über die Haut auf das darunterliegende Gewebe ausbreitet. Die Geschwindigkeit dieser Welle hängt direkt mit der Lebersteifigkeit zusammen und wird mittels Ultraschalls gemessen.¹²⁷ Mithilfe eines Echtzeitbilds können die Untersuchenden eine Stelle lokalisieren, die über der Leber liegt und frei von Gefäßen ist, sodass eine erfolgreiche Messung des Leberparenchyms möglich wird.⁸² Diese Technik erzeugt jedoch kein anatomisches Bild, ermöglicht aber dennoch die quantitative Schätzung der Lebersteifigkeit als hepatisches Elastizitätsmodul in kPa.¹²⁷ Die Lebersteifigkeit mittels Elastographie zeigt insgesamt eine gute Korrelation mit dem HVPG bei PatientInnen mit fortgeschrittener Leberfibrose oder Zirrhose.¹³² Im Stadium einer milden portalen Hypertension mit HVPG-Werten zwischen 5 mmHg und 12 mmHg, die durch einen erhöhten intrahepatischen Widerstand verursacht wird, besteht die stärkste Korrelation.¹³³

Neben dem Gehalt an Kollagen während der Fibrosierung wird die Lebersteifigkeit auch von anderen pathophysiologischen Prozessen bestimmt wie Entzündung, passive venöse Stauung, portale Hypertension und Gallenwegsobstruktion. Diese Prozesse treten häufig parallel zu einer Leberfibrose auf und können bei der Einschätzung des Fibrosegrades eine Rolle spielen. Zur Identifizierung solcher koexistierenden Störfaktoren sind zusätzliche Diagnoseverfahren wie

klinische Untersuchung, bildgebende Diagnostik und Laboruntersuchung hilfreich und ermöglichen in der Zusammenschau eine gründliche Interpretation einer erhöhten gemessenen Steifigkeit.¹³⁴ Die Lebersteifigkeit steigt im postprandialen Zustand an, besonders bei PatientInnen mit fortgeschrittener Fibrose, sodass die Messung am besten im nüchternen Zustand durchgeführt werden.¹³⁵

In mehreren Quantifizierungsstudien konnte anhand von Leberbiopsien gezeigt werden, dass die Fibroelast in frühen Stadien allgemein in kleineren Schritten zunimmt im Vergleich zu fortgeschrittenen Stadien, in denen die Fibroseablagerung exponentiell ansteigt.¹³⁶ Dieser Unterschied in der Fibrosebelastung bei benachbarten Fibroestadien im Prozess einer chronischen Lebererkrankung hat auch Auswirkung auf die Genauigkeit der Elastographie, die mit der Leberbiopsie als Referenzstandard bewertet wird. Die Elastographie fällt in den fortgeschrittenen Fibroestadien (Stadium 3 - 4) höher aus als bei der Diagnose in frühen Stadien (Stadium 1 - 2). Zudem ist die Unterscheidung benachbarter früher Fibroestadien (z.B. Stadium 1 gegenüber Stadium 2) weniger genau. Anstelle der Stadieneinteilung anhand der Leberbiopsie in max. 5 Stadien (0 - 4) erfasst die Elastographie die LS als kontinuierliche quantitative Zahl. Ein weiterer Unterschied ist die genaue Lokalisation, die anders als bei der histologischen Einstufung mittels Biopsie weniger abhängig von der genauen Lokalisation der Fibrose ist. Der Ort der Fibrose kann abhängig der jeweiligen Ätiologie variieren.¹²⁴

Die Elastographie mittels Ultraschalls stellt also ein klinisch nützliches, nicht-invasives Verfahren dar, das jedoch wie die bildgebende Sonographie bedienerabhängig ist. Bei der VCTE kommt hinzu, dass durch die fehlende Visualisierung der Leber die Messung anfälliger für störende anatomische Strukturen ist. Um dem entgegenzuwirken, verwendet der FibroScan® (Echosens, Paris, Frankreich) sogenannte A-Modus- (amplitude) und TM-Modus- (time motion) Karten, die die Auswahl einer geeigneten Stelle zur Steifigkeitsmessung unterstützen. Ein letzter limitierender Aspekt der VCTE ist die mangelhafte Durchführung bei PatientInnen mit Adipositas. Auch hierfür hat das FibroScan®-System eine neue Anpassung erhalten, sodass es verschiedene Schallköpfe gibt, die eine unterschiedlicher Eindringtiefe erzielen. Liefert die standardmäßige M-Sonde keine zuverlässige Messung aufgrund vermehrten subkutanen Fettgewebes, wird dies als Hinweis auf dem Display angezeigt und der Wechsel auf die XL-Sonde empfohlen. Mithilfe dieser Sonde wird eine höhere Eindringtiefe erzielt und lässt damit das Fettgewebe in der Messung unberücksichtigt.¹³⁷

2.5.4 Baveno Kriterien

Die Diagnostik der portalen Hypertension, ihre Risikostratifizierung und die Behandlung sind fachlich komplex, die Forschung in diesem Feld entwickelt sich laufend weiter. Seit 1990 hat sich ein internationales Expertentreffen etabliert, das erstmals 1986 von Andrew Burroughs in Groningen, Niederlande, organisiert wurde. Ziel ist es seither, die vorhandenen Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf, die Diagnosestellung und die therapeutischen Möglichkeiten der portalen Hypertension zu überprüfen und evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von PatientInnen, aber auch zur Durchführung weiterer klinischer Studien abzugeben. Es folgten regelmäßig weitere Treffen, unter anderem in Baveno, Italien, wonach die Beschlüsse der jeweiligen Konferenzen in der Folge benannt wurden (Baveno I – VII).¹⁰⁰

Auf der Baveno-VI Konferenz 2015 hat sich die Bedeutung der LSM als nicht-invasive Screening Methode auf das Vorhandensein und den Schweregrad einer portalen Hypertension als besonders wichtig herausgestellt.^{82, 138} Zum Ausschluss von Hochrisikovarizen wurde eine LSM < 20 kPa, gemessen mittels VCTE, und eine Thrombozytenzahl (PLT) > 150.000 / μ l definiert. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Erfüllung dieser Werte Hochrisikovarizen vorhanden sind, liegt bei weniger als 5 %, sodass eine ÖGD als Screeningmethode bei diesen PatientInnen vermieden werden kann. Auch bei der Langzeitbehandlung einer Lebererkrankung fungieren diese Zahlen als Richtwerte, sodass bei ansteigender LS oder sinkender Thrombozytenanzahl eine ÖGD veranlasst wird.¹⁰⁰ Bisher wurden diese Kriterien in mehreren Arbeiten validiert, wobei bestätigt werden konnte, dass 98 % - 100 % der PatientInnen richtig identifiziert wurden, bei denen eine ÖGD vermieden werden kann. Die Baveno-VI Kriterien wurden auch von der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) übernommen mit der Empfehlung, sie bei jeder Erstdiagnose einer Leberzirrhose zur Risikostratifizierung anzuwenden.⁷⁹

Bei fortschreitender Lebererkrankung und Erhöhung des HVPG auf > 10 mmHg korreliert die LS allerdings nur noch sehr eingeschränkt mit dem Pfortaderdruck und den damit verbundenen Komplikationen.¹³³ Ab diesem Schwellenwert sind nicht mehr allein hepatische, sondern durch das Ausbilden von portosystemischen Kollateralen auch extrahepatische Faktoren für die Erhöhung des HVPGs verantwortlich.¹³⁹ Die LSM kann ab diesem Stadium den Schweregrad der portalen Hypertension und das Risiko für Ösophagusvarizen unterschätzen.¹⁴⁰

Die Anwendung der Baveno-VI Kriterien führte zu einer Reduktion der ÖGD-Rate um rund 15 – 20 %. Auch wenn dies einen wesentlichen Fortschritt bedeutete, war das Ergebnis nicht

vollständig zufriedenstellend. Im Jahr 2017 zeigte eine Studie von Augustin S, et al., dass durch die Erweiterung der Baveno-VI Kriterien auf eine LSM < 25 kPa und PLT > 110.000 / μ l ein verbessertes Ergebnis erzielt und damit 40 % der ÖGDs eingespart werden konnte. Eine CSPH liegt vor, wenn die LSM > 25 kPa ausfällt. Doch auch hier zeigte sich in der klinischen Anwendung ein großer Graubereich, in dem das Risiko für Ösophagusvarizen weder sicher ausgeschlossen noch sicher eine Indikation zur ÖGD gestellt werden kann. Etwa 40 % aller PatientInnen ließ sich diesem Graubereich zuordnen, sodass eine weitere Verbesserung der Kriterien nötig wird.¹⁴¹

Der letzte Konsensus Workshop fand 2021 statt und führt die neuen Baveno-VII Kriterien ein. Zwei Neuerungen sind von zentralem Bestandteil: Zunächst wurden Kriterien erarbeitet, die den Begriff der kompensierten fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung genauer definieren.⁴³ Ein LSM-Wert < 10 kPa schließt das Vorliegen einer cACLD weitgehend aus, sofern keine klinischen oder bildgebenden Hinweise auf eine cACLD bestehen. Werte im Bereich von 10 – 15 kPa sprechen für das mögliche Bestehen einer cACLD, während Messwerte von > 15 kPa als stark hinweisend auf eine cACLD gelten.

Die vorgeschlagene „Rule of five“ der Grenzwerte der LSM (10–15–20–25 kPa) in Kombination mit der Thrombozytenzahl ermöglicht zusammenfassend eine schnelle Einschätzung für das Risiko auf ein Dekompensationsereignis, unabhängig der zugrundeliegenden Ätiologie. Die bereits angesprochene Grauzone von PatientInnen, deren LS im Bereich von 15 und 25 kPa liegt, bleibt allerdings bestehen. Um eine CSPH feststellen zu können, ist hier weiter das Vorliegen anderer Anzeichen einer portalen Hypertension notwendig sowie eine erniedrigte Thrombozytenzahl.

Die zweite Neuerung betrifft die Definition der CSPH mithilfe der gleichen, nicht-invasiven Diagnostik. Die Diagnose liegt weiter vor, wenn die LSM > 25 kPa beträgt. Werte der LSM zwischen 20 - 25 kPa und PLT < 150.000 / μ L bei PatientInnen mit MASLD (nicht-adipös), viraler Genese oder ALD definieren nun ebenfalls eine CSPH. Liegt die LSM zwischen 15 - 20 kPa und PLT < 110.000 / μ L, besteht zu 60 % das Risiko auf das Vorliegen einer CSPH.⁴³

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Diagnosekriterien einer cACLD und CSPH in einer gemeinsamen Übersicht.

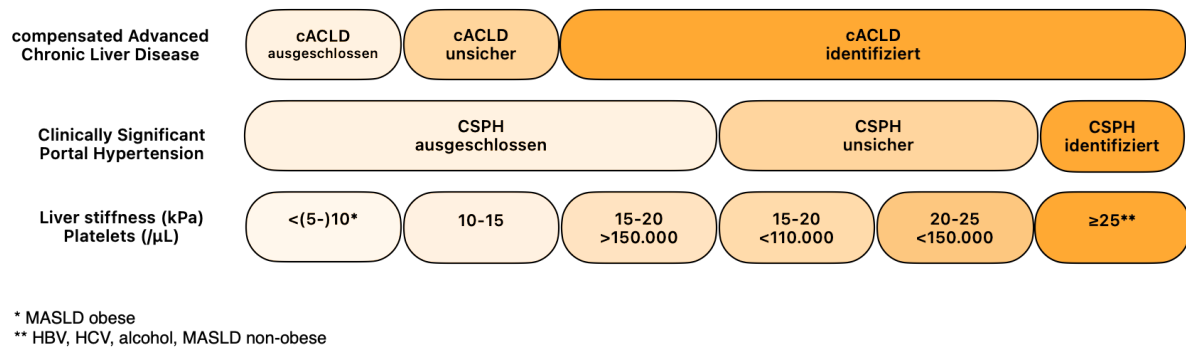


Abbildung 4: Übersicht der Diagnosekriterien zur cACLD und CSPH bei Anwendung der Baveno-Kriterien. Eigene Darstellung nach Mendizabal M. et al, 2024.⁴³

Erstmals wird in den Baveno-VII Kriterien die Messung der Milzsteifigkeit empfohlen.⁴³ Auf den Stellenwert der Milzsteifigkeit wird im nachfolgenden Abschnitt weiter eingegangen.

2.5.5 Messung der Milzsteifigkeit

Wie bereits beschrieben, hat die Ausbildung von portosystemischen Kollateralen einen großen Stellenwert beim Fortschreiten der Portalen Hypertension. Die Flussumkehr und der gesteigerte Blutfluss im Splanchnikusgebiet bewirkt eine Zunahme des extrahepatischen Kreislaufes, von dem auch die Milz maßgeblich betroffen ist.⁸³

Mit der Zunahme der portalen Hypertension und damit des Umgehungskreislaufs kommt es zu einer fortschreitenden Vergrößerung der Milz, die neben dem Rückfluss in die Milz auch auf eine Hyperplasie, verstärkte Angiogenese und Fibrogenese zurückzuführen ist. Diese Veränderungen bewirken einen Anstieg der Milzsteifigkeit.¹³² In einer Studie von Colecchia et al. von PatientInnen mit HCV-bedingter Leberzirrhose korrelierte die Milzsteifigkeit signifikant mit den Werten der HVPG-Messungen.⁸⁷ Die Steifigkeit kann wie bei der Leber durch VCTE erfasst werden und könnte zur weiteren Beurteilung einer portalen Hypertension eingesetzt werden.

Damit könnten die Einschränkungen der LSM bei fortgeschrittener portaler Hypertension überwunden und die extrahepatischen Veränderungen miterfasst werden.^{87, 142} Die SSM könnte so für den Grad der portalen Hypertension oder auf das Vorhandensein von Varizen bei PatientInnen mit Zirrhose verwendet werden.¹³²

Zur Steifigkeitsmessung der Milz können, wie bei der LSM, verschiedene Techniken angewendet werden. Sowohl die MR-Elastographie als auch die verschiedenen ultraschallbasierten Verfahren dienen zur Erfassung der Milzsteifigkeit.^{85,143} In den meisten Studien wurde anfangs die SSM mit der VCTE erfasst und mit einer 50Hz-Sonde bewertet, die auch zur LSM verwendet wird. Bei dieser Sonde liegt der Bereich für die SSM zwischen 5 und 75 kPa.¹⁴⁴ Die Milz ist jedoch steifer als die Leber, weshalb die direkte Übertragung der Elastographiewerte der Leber auf die Milz zu einer Überschätzung der Milzsteifigkeit führen kann.¹⁴⁵ Aufgrund der Obergrenze von 75 kPa bei der 50Hz-Sonde, die bei einer zirrhotische Leber erreicht werden kann, braucht es eine größere Spannweite zur Erfassung der Milzsteifigkeit und zur verhältnismäßigen Einstufung des Krankheitsprogresses.¹⁴⁰ Es wurde ein milzspezifischer FibroScan® (SSM@100 Hz) entwickelt, der die Obergrenze der SSM auf 100 Hz erhöhte. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die SSM mit der 100Hz-Sonde besser in der Vorhersage von Hochrisikovarizen abschneidet als die 50Hz-Sonde.^{84,140,146}

Laut den aktuellen Ergebnissen der Baveno-VII Konferenz 2021 kann die Messung der Milzsteifigkeit mittels VCTE bei kompensierter fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung aufgrund einer Viruserkrankung zum Ausschluss bzw. zur Feststellung einer CSPH verwendet werden. Hierfür werden Cut-off-Werte von < 21 kPa zum Ausschluss und > 50 kPa zur Feststellung der portalen Hypertension verwendet. Die Validierung dieser Cut-off-Werte unter Verwendung einer 100Hz-Sonde ist jedoch noch ausstehend.⁷⁶

2.6 Therapie der portalen Hypertension

Die portale Hypertension ist der zentrale Faktor einer hepatischen Dekompensation. Oberstes Ziel in der Therapie der portalen Hypertension ist die Verhinderung eines Dekompensationsereignisses. Nach bereits erfolgter Dekompensation steht die Rezidivprophylaxe und Überlebensverbesserung im Vordergrund.^{76,147}

Für die Therapie der portalen Hypertension stehen medikamentöse und interventionelle Verfahren zur Verfügung. Bei der medikamentösen Therapie kommen je nach Indikation verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz. Für die akute Varizenblutung kommen Vasopressoren wie Vasopressin und Terlipressin zum Einsatz, die zu einer selektiven Senkung des Pfortaderdrucks und einer Reduktion der splanchnischen Vasodilatation führen. Sowohl zur Primärprophylaxe als auch zur Verhinderung von Rezidivblutungen werden nicht-selektive

Betablocker (NSBB) eingesetzt.⁵² NSBB wirken hämodynamisch und können Einfluss auf den hyperdynamischen Kreislauf, die splanchnische Vasodilatation und den intrahepatischen Widerstand nehmen. Da diese Veränderungen klinisch relevant erst bei der CSPH vorliegen, ist deren Diagnose Voraussetzung für eine gezielte NSBB-Therapie.¹⁴⁸ Für die Diagnosestellung einer CSPH bei fortgeschrittener kompensierter Lebererkrankung (cACLD) kann eine LS ≥ 25 kPa herangezogen werden. Da für die Empfehlung einer medikamentösen Therapie mit NSBBs jedoch noch weitere Evidenz erforderlich ist, besteht zunächst nur auf Grundlage einer HVP ≥ 10 mmHg oder bei Vorhandensein von Varizen die klare Empfehlung zur Therapie mit NSBBs.¹⁰²

Carvedilol ist ein NSBB der dritten Generation, der sowohl β - als auch α_1 -Rezeptoren blockiert und zeigt eine wirksamere Senkung der portalen Hypertension bei Zirrhose als herkömmliche NSBB. In den letzten Jahren konnte ein klinischer Nutzen bei PatientInnen mit Zirrhose und CSPH gezeigt werden, sodass die letzte Baveno Konferenz Carvedilol als präferierten NSBB zur Behandlung der portalen Hypertension bei Zirrhose empfiehlt.^{148, 149}

Als Betablocker der dritten Generation wirkt Carvedilol mit einer stark erhöhten nicht-selektiven β -Rezeptorblockade. Es resultieren eine verringerte Herzfrequenz und eine splanchnische Vasokonstriktion über die β_1 - bzw. β_2 -Blockade. Zusätzlich bewirkt es eine schwache, aber wirksame α_1 -Rezeptorblockade, dessen Mechanismus sich von anderen getesteten Arzneimitteln unterscheidet. Die α_1 -Rezeptoren befinden sich in der glatten Muskulatur der Gefäße des Splanchnikusgebiets und der systemischen Gefäße, sodass der intrahepatische Gefäßwiderstand gesenkt werden kann.¹⁰⁶

Durch die zusätzliche Anti- α_1 -adrenerge Aktivität kann Carvedilol bei der Primärprophylaxe von Varizenblutungen eingesetzt werden. Die endoskopische Varizenligatur wird bisher zur Behandlung großer Ösophagusvarizen eingesetzt, d. h. zur Primärprophylaxe einer Varizenblutungen. Allerdings hat die endoskopische Varizenligatur keinen Einfluss auf eine CSPH und verhindert somit keine Dekompensation. Aus den Ergebnissen mehrerer klinischer Studien geht hervor, dass NSBB, sofern keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vorliegen, zur Primärprophylaxe von Varizenblutungen gegenüber der endoskopischen Varizenligatur bevorzugt werden sollten.¹⁵⁰

Carvedilol wirkt im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln direkt auf aktivierte HSC, die in die hepatischen Sinusoide einwandern.¹⁵¹ In Tiermodellen konnte bereits gezeigt werden, dass Carvedilol über die Förderung der Apoptose der HSCs die Fibrosierung der Leber reduzieren kann.¹⁵² Zusätzlich wird die Expression von Entzündungsfaktoren und die antioxidative

Wirkung reguliert.¹⁵³ An menschlichen Nabelvenenendothelzellen konnte eine antiangiogenetische Wirkung über Einflussnahme in die Signalkaskade des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) gezeigt werden. Dadurch wird die Fibrosierung der Leber abgeschwächt, die durch Angiogenese erzielt wurde.¹⁵⁴ Als letztes konnte in randomisierten kontrollierten Studien gezeigt werden, dass Carvedilol zu einer erhöhten Insulinsensitivität führt und weitere Komponenten des metabolischen Syndroms verbessert, womit der positive Nutzen über die Senkung des portalen Drucks hinausgeht.¹⁵⁵

Die hämodynamische Wirkung von Carvedilol ist dosisabhängig. Einer Steigerung der Tagesdosis auf über 12,5 mg (oder zweimal täglich 6,25 mg) geht jedoch auch mit einer Zunahme der negativen Wirkungen einher, die vor allem durch die zusätzliche Blockade von α_1 -Rezeptoren verursacht werden. Im Vergleich zu den herkömmlichen NSBBs Propranolol und Nadolol führt die systemische Wirkung auf den Gefäßwiderstand zu einer stärkeren Senkung des arteriellen Blutdrucks. Unter diesen Umständen können die PatientInnen eine symptomatische arterielle Hypotonie und eine Wasser- und Natriumretention entwickeln, um einer Hypovolämie entgegenzuwirken, wobei sich dabei ein Aszites verschlimmern kann.¹⁵⁶ Turco et al. empfehlen daher eine niedrige Startdosis von 6,25 mg (oder zweimal täglich 3,125 mg) und eine angepasste Dosissteigerung, je nach Toleranz.¹⁰⁶

Als wichtige Kontraindikationen für den Einsatz von Carvedilol bei PatientInnen mit CSPH sind Asthma und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Bradykardie und Leitungsblockaden aufgrund der β_1 - / β_2 -Blockade zu nennen.¹⁵⁵ In einer Metaanalyse wurden schwerwiegende Nebenwirkungen wie Synkopen oder Kollaps und weiter sexuelle Funktionsstörungen und Müdigkeit festgestellt, die eine erhebliche Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellen. Die meisten Nebenwirkungen wurden allerdings als geringfügig und vorübergehend eingestuft, da sie mit einer Dosisreduktion oder dem vorübergehenden Absetzen verschwinden. Die Nebenwirkungen können so durch die höhere Wirksamkeit von Carvedilol auf die Senkung des Portaldrucks im Vergleich zu den herkömmlichen NSBBs ausgeglichen werden.^{157, 106}

Carvedilol gilt damit als der wirksamste NSBB. Bereits mit einer Maximaldosis von 12,5 mg täglich (oder zweimal 6,25 mg) lässt sich eine deutliche Senkung des portalen Drucks erreichen, was zu einer Reduktion des Risikos für eine erste oder weitere Dekompensationen führt.⁷⁶ Auf diese Weise verbessert Carvedilol das Überleben sowohl bei kompensierten als auch bei dekompenzierten PatientInnen.^{158, 159}

Zusätzlich können weitere positive Effekte von Vorteil sein wie die nachweislich positive Auswirkung auf die Insulinresistenz und weitere Komponenten des metabolischen Syndroms bei PatientInnen mit MASH-bedingter Zirrhose.¹⁵⁵

Eine Alternative zur medikamentösen Therapie ist die interventionelle Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS). Hierbei wird eine Kurzschlussverbindung zwischen einem intrahepatischen Pfortaderast und einer Lebervene geschaffen. Dieser interventionelle Eingriff bewirkt im Vergleich zu der zuvor genannten medikamentösen Therapie eine stärkere und effektivere Drucksenkung. Zudem kann das Verfahren bei allen Komplikationen der portalen Hypertension eingesetzt werden, eine Limitation stellt lediglich die HE dar.⁵² Die Effektivität des TIPS ist zudem hoch, bei < 10 % treten Rezidivblutungen auf, das Ansprechen bei Aszites liegt bei 90 %.¹⁶⁰ Deshalb gilt für PatientInnen mit akuter Varizenblutung und einem hohen Risiko für eine frühe Rezidivblutung, also PatientInnen im Stadium Child B mit aktiver Blutung oder ab Stadium Child C, eine Empfehlung zur frühen TIPS-Anlage. Diese PatientInnen profitieren durch die Therapie von einem deutlichen Überlebensvorteil mit einem 2-Jahres-Überleben von 90 % im Gegensatz zu 60 % nach Ligatur und Behandlung mit einem NSBB.⁵²

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive Querschnittsstudie. Sie wurde in der Leberambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Insgesamt wurden 293 PatientInnen im Zeitraum von Mai 2021 bis Mai 2023 untersucht, die sich im Rahmen ihres ambulanten Kontrolltermins zur ÖGD mit Multibandligatur in der Leberambulanz vorstellten.

Nach der Aufnahme der PatientInnen fand im Rahmen der Kontrolluntersuchung zunächst eine Blutentnahme statt. Es folgte ein kurzes Anamnesegespräch in den Räumen der Leberambulanz mit anschließender Erhebung der Leber- und Milzsteifigkeit mit dem FibroScan® Expert 630 der Firma Echosense aus Paris, Frankreich (Softwareversion 4.1.2 P1 mit Smart Exam) und Messung der Größe der Milz im B-Modus des Sonographiegerätes der Firma Samsung. Die Messungen wurden von vier verschiedenen UntersucherInnen durchgeführt, darunter zwei ärztliche Mitarbeiter und zwei DoktorandInnen. Es erfolgte eine zertifizierte Schulung durch die Firma Echosens, zudem wurden vorab standardisierte Untersuchungsbedingungen festgelegt, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Nach den Untersuchungen in der Ambulanz erfolgte eine ÖGD in der Endoskopie der I. Medizinischen Klinik. Anschließend wurden die PatientInnen entweder entlassen oder nach stattgehabter Intervention zur Überwachung stationär aufgenommen.

3.2 PatientInnenkollektiv

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 181 PatientInnen eingeschlossen. Das Vorliegen einer Lebererkrankung und das damit verbundene Screening auf Ösophagusvarizen galt als Einschlusskriterium. Ausschlusskriterium war eine fehlende ÖGD im Anschluss an die Messung der Leber- und Milzsteifigkeit oder innerhalb der letzten 3 Monate. Die Auswahl der PatientInnen erfolgte zufällig anhand einer Liste der Aufnahmekoordination der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz bei geplanter ÖGD mit Multibandligatur. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle PatientInnen volljährig und stimmten der Teilnahme an der Studie zu. Sie wurden über die Pseudonymisierung ihrer Daten aufgeklärt und hatten die Möglichkeit des Widerrufs ihrer Einwilligung.

3.3 Durchführung

3.3.1 Anamnese

Im Rahmen der Vorstellung zur ÖGD wurde zunächst ein kurzes Anamnesegespräch geführt, bei dem das aktuelle Befinden, aktuelle Ereignisse im Sinne einer Dekompensation, der aktuelle Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme und die letzte Nahrungsaufnahme erfasst wurden.

3.3.2 Transiente Elastographie

Zur Messung der Leber- und Milzsteifigkeit wurde das Verfahren der VCTE mittels FibroScan® Expert 630 angewandt, der für die Leber mit einem 50Hz-Modul und für die Milz mit einem 100Hz-Modul ausgestattet ist. Das Gerät wurde von Mitarbeitenden des Herstellers Echosens eingestellt.

Nach Einschalten des Geräts werden einige patientenspezifische Daten angegeben wie Name, Geburtsdatum und Zeitangabe der Nahrungskarenz. Für die Untersuchung der Lebersteifigkeit befinden sich die PatientInnen in Rückenlage liegend auf einer flachen Untersuchungsliege. Das Kopfteil wurde leicht angestellt, wenn die PatientInnen eine horizontale Lage nicht tolerierten. Um den rechten Interkostalraum für die Platzierung der Sonde zu erweitern, wird der rechte Arm in maximaler Abduktion hinter dem Kopf platziert und das rechte Bein ausgestreckt über das linke geschlagen. Zur Lokalisation der Leber wird zunächst der Processus xiphoideus ertastet und ein Punkt lateral im Schnittpunkt mit der mittleren Axillarlinie im Zwischenrippenraum aufgesucht. Hier wird die Sonde positioniert, wobei zwischen Haut und Schallkopf zunächst eine 2 cm große Menge Ultraschallgel auf die Spitze der Sonde aufgetragen wird (Abbildung 5).

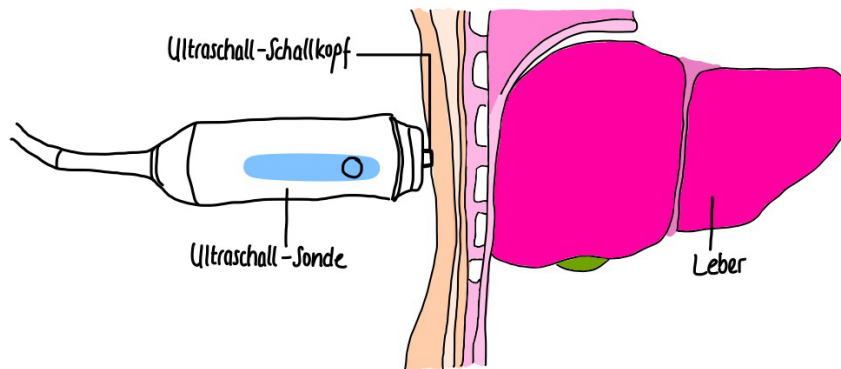


Abbildung 5: Eigene schematische Darstellung zum Messprinzip des FibroScan® Expert 630 in Anlehnung an den Echosens UserGuide ¹⁶¹

Beim Ansetzen der Sonde erscheinen auf dem Bildschirm des FibroScan® Expert 630 zwei Bilder, die die weitere Lokalisation der Leber unterstützen. Das Bild im TM-Modus stellt als eindimensionale Information die getroffenen Strukturen in unterschiedlichen Graustufen und im zeitlichen Verlauf dar. Bei erfolgreicher Einstellung zeigt sich ein homogenes Bild ohne Störeinflüsse wie bspw. Blutgefäße und ein für die Messung ausreichend dicker Abschnitt der Leber. Das zweite Bild im A-Modus stellt als eindimensionale Information die Amplitude des Ultraschallsignals dar, das die Sonde in der Tiefe erfasst. Bei guter Qualität des Ultraschallsignals leuchtet das Fenster des Graphen grün auf. Beide Graphen werden alle 50 ms aktualisiert. Ein Tool zur Auswahl der Sonde empfiehlt bei nicht erfolgreicher Erfassung der Leber den Wechsel von der M-Sonde, mit der zunächst gestartet wird, zur XL-Sonde, wenn der Abstand zwischen der Sonde und der Leberkapsel zu groß ist.

Ist die Leber gut erfasst, wird ein Knopf direkt an der Sonde gedrückt, durch den ein Vibrationsimpuls an der Spitze der Sonde ausgelöst wird. Ungültige Messungen werden durch das Gerät angezeigt. Bei erfolgreicher Messung erscheint ein dritter Graph, der das Elastogramm der Messung wiedergibt. Dieser stellt die Eindringtiefe in mm (vertikale Achse) in Abhängigkeit von der Zeit in ms (horizontale Achse) dar. Die durch die Scherwelle erzeugte Deformation wird als schwarzer Bereich abgebildet, die Geschwindigkeit der Scherwelle wird mittels Ultraschalls erfasst. Die daraus abgeleitete Lebersteifigkeit wird in kPa angegeben als Medianwert aller gültigen Messungen. Je weniger elastisch das Lebergewebe ist, also je steifer das Parenchym, desto schneller breitet sich die Scherwelle aus. Außerdem werden die Anzahl der erfolgreichen Messungen erfasst sowie der IQR und der Quotient aus IQR und Median (IQR/Med) angezeigt. Der IQR in kPa repräsentiert die Spanne, in dem 50% der Messungen

um den Medianwert liegen. Der IQR/Med drückt prozentual das Verhältnis zwischen dem IQR und dem Medianwert der Elastizität aus. Eine Studie von Armandi et al. zeigte außerdem, dass die Messung der Milzsteifigkeit eine geringere Variabilität aufwies, wenn mehr als 12 Messungen durchgeführt wurden. Bei der erhöhten Anzahl an Messungen konnte bei einem Konfidenzintervall von 95 % eine absoluten Abweichungen von weniger als 5 kPa erreicht werden.¹⁶¹ Bei der vorliegenden Arbeit wurde eine Messung als erfolgreich gewertet, wenn mindestens 20 Messwerte erhoben wurden und der IQR/Med als Maß für die Streuung kleiner oder gleich 30 % betrug. Das Versagen einer Untersuchung wurde definiert als Fehlen eines gültigen Messwertes. Die Untersuchung der Lebersteifigkeit dauerte in der Regel 2 - 3 Minuten.

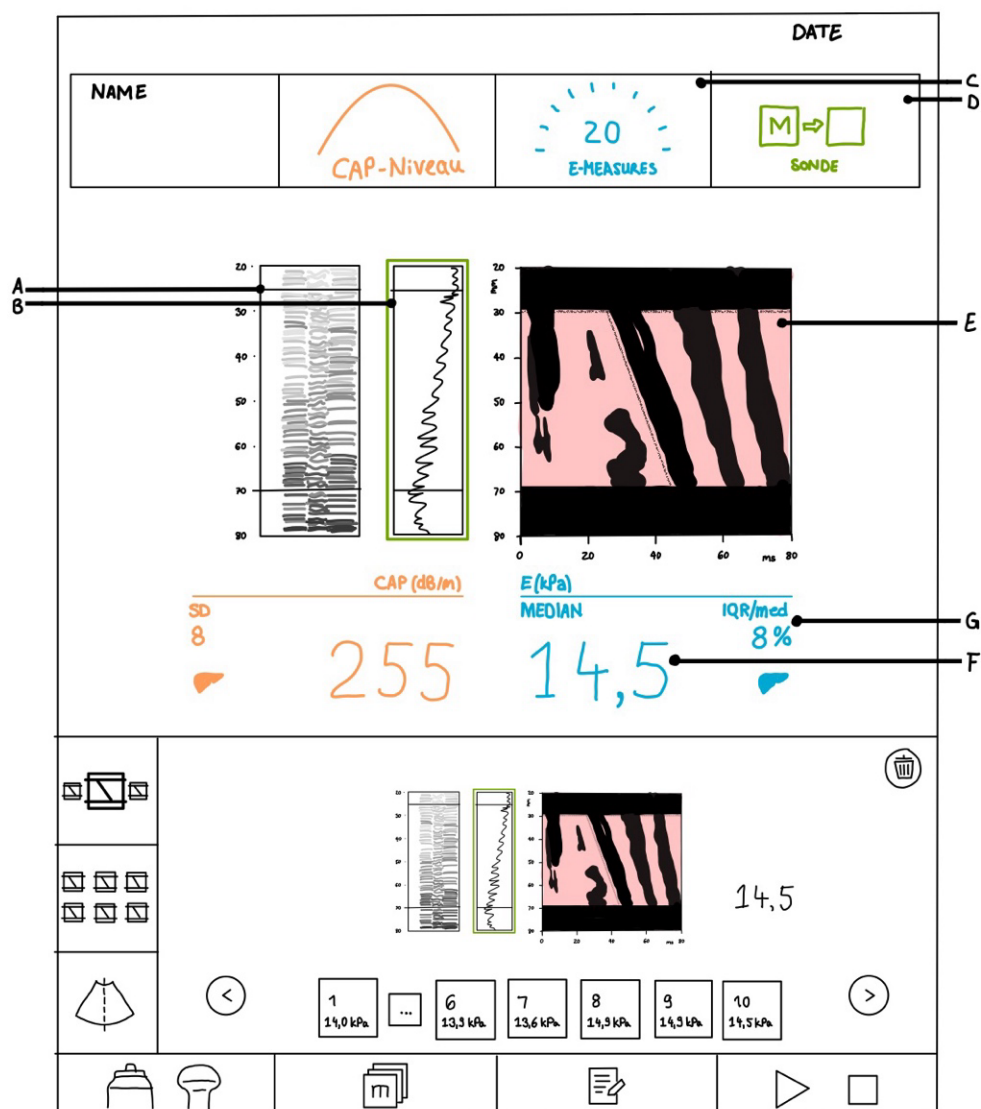


Abbildung 6: Eigene schematische Darstellung der Bildschirmanzeige des FibroScan® Expert 630 während einer Leberelastographiemessung in Anlehnung an den Echosens UserGuide.¹⁶²

A: Bild im TM-Modus, B: Bild im A-Modus, C: Anzahl der Messungen, D: Anzeige zur Sondenauswahl, E: Elastogramm, F: LS als Medianwert, G: Quotient aus IQR und Median

Zur Messung der Milzsteifigkeit wurde die Lagerung modifiziert, der linke Arm wurde maximal abduziert und hinter den Kopf gelegt und das linke Bein ausgestreckt über das rechte Bein geschlagen. Zur Lokalisation der Milz wurde das Sonographie im B-Modus verwendet und anschließend die Sonde zwischen den Rippen auf der ermittelten Höhe positioniert. Zur SSM existiert nur eine M-Sonde, sodass das Tool zur Auswahl der Sonde entfällt. Das Prinzip und die Anzahl der Messung sind identisch zur LSM. Neben der Elastizitätsangabe in kPa wird bei der Milz allerdings nur die IQR als Maß für die Streuung angegeben.

3.3.3 Messung der Milzgröße

Während der Lokalisierung der Milz mithilfe der Sonographie für die Steifigkeitsmessung wurde die Messung der Organgröße integriert. Bei Schwierigkeiten in der Einstellung der Milz wurde ein Atemmanöver durchgeführt, sodass nach tiefer Inspiration die Milz besser einzusehen ist. Zudem erfolgte eine Anpassung der Liegeposition auf die Seite, wenn nur so eine optimale Bildeinstellung erzielt werden konnte. Die Milzgröße wurde im Interkostalschnitt bei Einstellung des Hilus mit dem größten Polabstand kraniokaudal gemessen.

3.3.4 Blutentnahme und Laborwerte

Im Rahmen der elektiven Aufnahme der PatientInnen erfolgte eine Blutentnahme am gleichen Tag durch eine medizinische Fachangestellte. Die für diese Studie relevanten Laborwerte waren Thrombozytenzahl, ALT, AST, GGT, Alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, INR und Albumin.

3.3.5 Erhebung weiterer patientenspezifischer Parameter

Die Erhebung weiterer klinischer Parameter erfolgte durch Sichtung der elektronischen Patientendaten, Befunde und Arztbriefe aus dem Krankenhausinformationssystem SAP. Dabei wurden die Ursache der Lebererkrankung erfasst, das Ergebnis der aktuellen ÖGD, Ergebnisse aus vorausgegangenen ÖGDs falls vorhanden, die unter 3.3.4 genannten Laborwerte, stattgehabte Dekompensationsereignisse wie Aszites, gastrointestinale (GI)-Blutungen, HE, HCC und HRS, Komorbiditäten wie Hypertension, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämien, chronische Nierenerkrankungen und kardiale Erkrankungen und Dauermedikation wie NSBB

zur Therapie der portalen Hypertension, Statine, ASS und Gerinnungshemmer wie DOAKs oder Heparin. Zur Berechnung des MELD-Scores wurde zusätzlich das Serumkreatinin erhoben und auf Basis der bereits erhobenen Daten (INR-Wert und Gesamtbilirubin in mg/dl) ermittelt. Anhand der durchgeführten Anamnese (HE), der Informationen aus der Sonographie (Aszites) und der erhobenen Laborwerte (Serumalbumin in g/dl, Bilirubin in mg/dl, INR) erfolgte eine Zuordnung zum entsprechenden Child-Pugh-Stadium.

3.3.6 Transfer in kategoriale Variablen

Das Geschlecht wurde dichotom in männlich und weiblich eingeteilt. Die Ätiologie der Lebererkrankung wurde erfasst und in die folgenden Kategorien eingeteilt: Alkoholbedingter Leberschaden, viral bedingter Leberschaden durch HBV, HCV, Hepatitis-D-Virus (HDV) und/oder das Humane Immundefizienzvirus (HIV), MASLD, autoimmune und cholestatische Ursachen wie die Autoimmunhepatitis, PBC, PSC, Gallengangsatresie, nicht-zirrhotische Ursachen wie Budd-Chiari-Syndrom oder Antiphospholipidsyndrom, genetische Ursachen wie Polyzytämia vera oder Caroli-Syndrom und unklare Ursachen der Lebererkrankung. Anhand der LSM > 15 kPa und einem bisher kompensierten Krankheitsverlauf erfolgte die Zuordnung zu einer cACLD. Aus dem Ergebnis der ÖGD wurde neben dem Vorhandensein von Ösophagusvarizen zum Untersuchungszeitraum zusätzlich der Ausprägungsgrad der Ösophagusvarizen erhoben. Hier wurde unterteilt, ob Varizen Grad 1, 2 oder 3 vorlagen und ob red spots zu sehen waren. Zusätzlich wurde auf Basis dessen dichotom unterteilt, ob Hochrisikovarizen vorlagen (Grad 2-3 und Grad 1 mit cherry red spots). Neben dem Vorhandensein von Ösophagusvarizen zum Untersuchungszeitraum wurde außerdem erfasst, ob Ösophagusvarizen bereits in der Vergangenheit oder erstmalig festgestellt wurden und welcher Ausprägungsgrad und eventuelle Therapie vorlagen. Neben den Ösophagusvarizen wurden folgende weitere Dekompensationsereignisse erhoben: Aszites, GI-Blutung, HRS, HE, TIPS-Anlage und HCC.

3.3.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte pseudonymisiert. Allen PatientInnen wurde ein individueller Code im Format SSM_XXX (dreistellige fortlaufende Nummerierung von SSM_001 bis SSM_293) zugewiesen. Die initiale Datenerfassung und -aufbereitung erfolgte

tabellarisch mittels Microsoft Excel Version 16.98, die statistische Analyse wurde anschließend mit IBM SPSS Statistics Version 29 durchgeführt.

Zu Beginn der Analyse wurden die Merkmale der Gesamtkohorte deskriptiv dargestellt. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Stetige Variablen wurden durch den Median sowie den IQR inklusive des 25. und 75. Perzentils beschrieben. Aufgrund von ungültigen Messungen und unvollständigen Datensätzen kann die Stichprobengröße bei einzelnen Variablen von der Gesamtkohorte abweichen.

Zur inferenzstatistischen Auswertung wurde zunächst eine lineare Regressionsanalyse zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der SSM und Parametern der portalen Hypertension durchgeführt. Anschließend erfolgten binär-logistische Regressionsanalysen sowie Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analysen zur Bestimmung der diagnostischen Aussagekraft von Milz- und Lebersteifigkeit für das Vorliegen von Ösophagusvarizen mit Angaben von p-Wert, Odds Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervall (KI). Zum Vergleich der diagnostischen Güte beider ROC-Kurven (SSM vs. LSM) wurde mittels Statistikprogramm R der DeLong-Test durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden sowohl getrennt nach Ätiologie als auch nach Kompensationsstatus der Lebererkrankung durchgeführt. Mittels binär-logistischen Regressionsanalysen (p-Wert, OR, 95 %-KI) und ROC-Analysen mit Angaben der Fläche unter der Kurve (AUC), dem optimalen Cut-off nach Youden-Index, Sensitivität und Spezifität konnten ätiologiespezifische Grenzwerte für die SSM ermittelt werden. Abschließend wurden Likelihood Ratios (LR+ und LR-) zur Bewertung des diagnostischen Potenzials der SSM berechnet. Variablen mit einem p-Wert von unter 0,05 galten als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 PatientInnencharakteristika

Insgesamt wurden 181 PatientInnen nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Auswertung eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 59 Jahren (IQR 49 - 65). Es wurden 54 (38 %) Frauen und 88 (62 %) Männer eingeschlossen. Die häufigste Ursache der portalen Hypertension war bei 38 % (n = 69) die alkoholbedingte Lebererkrankung, die zweithäufigste die MASLD mit 22 % (n = 39) gefolgt von der viralbedingten Lebererkrankung mit 15 % (n = 27). Bei 11 % (n = 20) lag eine autoimmun-cholestatiche Ursache zugrunde, bei 7 % (n = 12) war die Ursache genetisch, bei 5 % (n = 9) nicht-zirrhotisch und bei 3 % (n = 5) konnte bislang keine eindeutige Ursache für die portalen Hypertension gefunden werden. Eine cACLD lag bei 24 % (n = 45) vor (Tabelle 3).

4.1.2 Milzsteifigkeitsmessung

Die mediane Milzsteifigkeit lag bei 62,2 kPa (IQR 40,65 - 83,52) mit einem medianen IQR von 7,9 (IQR 4,83 - 11,6). Von den 181 durchgeführten SSM waren fünf (3 %) Messungen nicht erfolgreich, dabei vier aufgrund von Übergewicht und eine aufgrund von Aszites (Tabelle 3).

4.1.3 Ösophagusvarizen

Bei insgesamt 150 (83 %) PatientInnen lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung Ösophagusvarizen vor, davon waren 45 % (n = 82) Grad 1 Varizen, 34 % (n = 61) Grad 2 Varizen und 3 % (n = 6) Grad 3 Varizen. 100 (55 %) PatientInnen wiesen bereits in der Vorgeschichte Ösophagusvarizen auf. 72 PatientInnen (39 %) wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung Hochrisikovarizen auf (Tabelle 3).

1.1.1 Weitere Parameter der Portalen Hypertension

Als Parameter der CSPH führen die Baveno-Kriterien eine LSM ≥ 25 kPa und eine Thrombozytenzahl $< 150.000 /\mu\text{l}$ an.¹⁴¹ Die mediane Lebersteifigkeit lag bei 32 kPa

(IQR 17,42 - 61,4), wobei bei vier (2 %) PatientInnen die Ermittlung der Steifigkeit aufgrund von Aszites nicht erfolgreich war. Die mediane Thrombozytenzahl lag bei 111.000 / μ l (IQR 72.000 - 158.000). In Anlehnung an eine Studie von Mendizabel et al. wurde die Größe der Milz als korrelierender Faktor der portalen Hypertension einbezogen.⁴³ Als Richtwert wurde sich an der Definition von Herold et al. von 2024 orientiert, bei der eine Milzlänge bis 14 cm als normal gilt.^{43,71} Die mediane Milzgröße betrug 15 cm (IQR 12,8 - 17,2) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Charakteristika der Gesamtkohorte und Parameter der portalen Hypertension dargestellt als Median (25.; 75. Perzentil) bzw. absolute und relative Häufigkeiten n (%)

Variable	Gesamtkohorte n=181 n (%) oder Median (25.P.;75.P.)
Alter (Jahre)	59 (49;65)
Geschlecht	
männlich	108 (60 %)
weiblich	73 (40 %)
Ätiologie	
Alkoholbedingt	69 (38 %)
MASLD	39 (22 %)
Viral	27 (15 %)
Autoimmun/ cholestatisch	20 (11 %)
Nicht-zirrhosisch	9 (5 %)
Genetisch	12 (7 %)
Unklare Ursache	5 (3 %)
cACLD	45 (24 %)
LSM (E in kPa)	32 (17,42; 61,4)
IQR/Med (%)	16 (9,75; 22)
Fehlerrate	4 (2 %)
SSM (E in kPa)	62,2 (40,65; 83,52)
IQR	7,9 (4,83; 11,6)
Fehlerrate	5 (3 %)
Ösophagusvarizen (ÖV)	150 (83 %)
Grad 1	82 (45 %)
Grad 2	61 (34 %)
Grad 3	6 (3 %)
Hochrisikovarizen	71 (39 %)
ÖV in der Vorgeschichte	100 (55 %)
Milzlänge in cm	15 (12,8; 17,2)
PLT (/µl)	111.000 (72.000; 158.000)

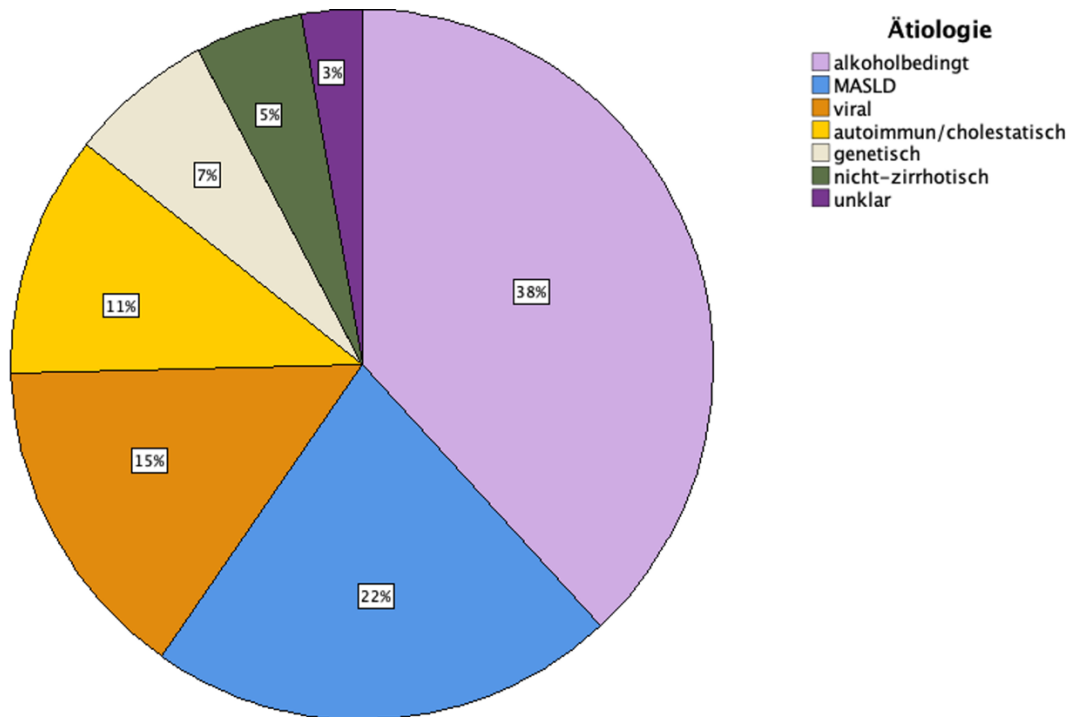


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Ätiologien der Lebererkrankungen in der Studienkohorte (n = 181)

1.1.2 Laborwerte und Scores

Die mediane ALT betrug 31 U/l (IQR 24 - 45), die AST 45 U/l (IQR 37 - 59), die GGT 103 U/l (IQR 50 - 187), AP 123,5 U/l (IQR 94,25 - 177). Das mediane Gesamtbilirubin lag bei 1,3 mg/dl (IQR 0,9 - 2,13), die mediane INR bei 1,3 (1,1 - 1,4), das Albumin bei 35 g/l (IQR 31 - 40). Der mediane MELD-Score lag bei 11,9 (IQR 8,5 - 13). 48 % (n = 87) wiesen eine Lebererkrankung im Child-Pugh-Stadium A auf, 18 % (n = 32) befanden sich zum Zeitpunkt der Erhebung im Stadium Child B und 3 % (n = 6) wiesen eine Leberzirrhose Child C auf (Tabelle 4).

Tabelle 4: Laborwerte dargestellt als Median (25.; 75. Perzentil) bzw. absolute und relative Häufigkeiten n (%)

Variable	Gesamtkohorte n=181 n (%) oder Median (25.P.;75.P.)
ALT (U/l)	31 (24; 45)
AST (U/l)	45 (37; 59)
GGT (U/l)	103 (50; 187)
AP (U/l)	123,5 (94,25; 177)
Bilirubin total (mg/dl)	1,3 (0,9; 2,13)
INR	1,3 (1,1; 1,4)
Albumin (g/l)	35 (31; 40)
Child A	87 (48 %)
Child B	32 (18 %)
Child C	6 (3 %)
MELD	11,9 (8,5; 13)

4.1.4 Klinische Ereignisse

Es kam bei 66 % (n = 119) bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung zu einem Dekompensationsereignis. Davon wiesen 15 % (n = 27) aktuell Aszites auf, 35 % (n = 64) hatten in ihrer Vorgeschichte bereits Aszites. 26 % (n = 47) hatten eine stattgehabte GI-Blutung, 15 % (n = 28) hatten eine HE, bei 7 % (n = 12) lag ein TIPS vor, 6 % (n = 10) wiesen bereits ein HCC auf und 4% (n = 8) hatten in ihrer Vorgeschichte ein HRS (Tabelle 5).

Tabelle 5: Klinische Ereignisse dargestellt als Median (25.; 75. Perzentil) bzw. absolute und relative Häufigkeiten n (%)

Variable	Gesamtkohorte n=181 n (%) oder Median (25.P.;75.P.)
Dekompensationen insgesamt	119 (66%)
Aszites aktuell	27 (15%)
Aszites in der Vorgeschichte	64 (35%)
GI-Blutung	47 (26%)
HE	28 (15%)
TIPS	12 (7%)
HCC	10 (6%)
HRS	8 (4%)

4.1.5 Komorbiditäten und medikamentöse Therapie

Die Diagnose der arteriellen Hypertonie lag bei 54 % (n = 97) vor, 33 % (n = 59) sind an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, 30 % (n = 54) wiesen eine Dyslipidämie auf, 21 % (n = 38) wiesen eine chronische Nierenerkrankung auf, 14 % (n = 26) wiesen mindestens ein kardiales Ereignis in ihrer Krankheitsgeschichte auf. Als medikamentöse Therapie nahmen 57 % (n = 103) der PatientInnen einen NSBB ein, 14 % (n = 26) nahmen Statine ein, 12 % (n = 22) wurden mit 100 mg/d Acetylsalicylsäure (ASS) antikoaguliert und 8 % (n = 15) mittels DOAKs oder Heparin (Tabelle 6).

Tabelle 6: Komorbiditäten und medikamentöse Therapie dargestellt als Median (25.; 75. Perzentil) bzw. absolute und relative Häufigkeiten n (%)

Variable	Gesamtkohorte n=181 n (%) oder Median (25.P.;75.P.)
Hypertonie	97 (54%)
Diabetes mellitus Typ 2	59 (33%)
Dyslipidämie	54 (30%)
Chronische Nierenerkrankung	38 (21%)
Kardiale Ereignisse	26 (14%)
NSBB	103 (57%)
Statintherapie	26 (14%)
ASS	22 (12%)
Antikoagulation (DOAKs, Heparin)	15 (8%)

4.2 Korrelation der Milzsteifigkeit mit Surrogatparametern der Portalen Hypertension

Zur Untersuchung der Korrelation zwischen der Milzsteifigkeit (SSM) und den Surrogatparametern der portalen Hypertension wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Die unabhängigen Variablen umfassten die Lebersteifigkeit, die Thrombozytenzahl sowie die Milzlänge.

Die Ergebnisse zeigen, dass die LSM ein signifikanter positiver Prädiktor der Milzsteifigkeit ist ($p = 0,021$), was auf einen physiologisch plausiblen Zusammenhang hinweist. Die Thrombozytenzahl zeigte einen negativen Einfluss, der grenzwertig signifikant ist ($p = 0,050$), während die Milzlänge keinen signifikanten Einfluss zeigt ($p = 0,239$) (Tabelle 7). Insgesamt stützen die Ergebnisse die Annahme, dass die Lebersteifigkeit ein unabhängiger Prädiktor für die Milzsteifigkeit bei portaler Hypertension sein kann.

Tabelle 7: Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse zur Untersuchung des der Milzsteifigkeit und Surrogatparametern der portalen Hypertension. Dargestellt sind Prädiktoren und die p-Werte

Prädiktor	p-Wert
LSM	0,021
PLT	0,050
Milzlänge	0,239

4.3 Vorhersage von Ösophagusvarizen mittels LSM und SSM

In einer binär logistischen Regressionsanalyse wurde das diagnostische Potenzial der SSM und der LSM hinsichtlich der Vorhersage von Ösophagusvarizen untersucht. Ziel war es, den Zusammenhang zwischen den Elastographie-Werten und dem dichotomen klinischen Outcome (ÖV: ja/nein) zu quantifizieren.

Die Ergebnisse wurden mithilfe der Odds Ratio und deren Konfidenzintervalle interpretiert. Ergänzend wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, um die diagnostische Genauigkeit der LSM und SSM bei der Unterscheidung zwischen PatientInnen mit und ohne Ösophagusvarizen zu evaluieren. Für beide Parameter wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) berechnet. Eine AUC von 0,5 entspricht reiner Zufallsverteilung, während eine $AUC \geq 0,7$ als akzeptabel, $\geq 0,8$ als gut und $\geq 0,9$ als sehr gut gilt.

Der Prädiktor LSM war nicht signifikant ($p = 0,971$) und trug nicht zur Vorhersage bei. Der Prädiktor SSM zeigte im Vergleich dazu einen signifikanten positiven Einfluss auf das Auftreten von Ösophagusvarizen ($p < 0,001$, OR = 1,053, 95 %-KI: 1,029 – 1,076). Die Vorhersage erreichte eine hohe Sensitivität von 97,2 %, identifizierte jedoch nur 10,0 % der negativen Fälle korrekt (Spezifität). Die Gesamtklassifikationsrate lag bei 82,0 %. (82 % der Vorhersagen deckten sich mit den beobachteten Werten). Die anschließende ROC-Analyse bestätigte die diagnostische Aussagekraft von SSM mit einer AUC von 0,797, was auf eine gute Diskriminierungsfähigkeit zwischen Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen hinweist. Die AUC der LSM lag lediglich bei 0,578, was durch seine Nähe zum Zufallsniveau eine geringe Aussagekraft anzeigt.

Tabelle 8: Ergebnisse der binär-logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage von Ösophagusvarizen anhand der Prädiktoren SSM und LSM. Angegeben sind p-Wert, Odds Ratio (OR) sowie 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Unter- und Obergrenze

Variable	p-Wert	OR	95%-KI
SSM	< 0,001	1,052	1,028 - 1,077
LSM	0,971	1	0,98 - 1,021

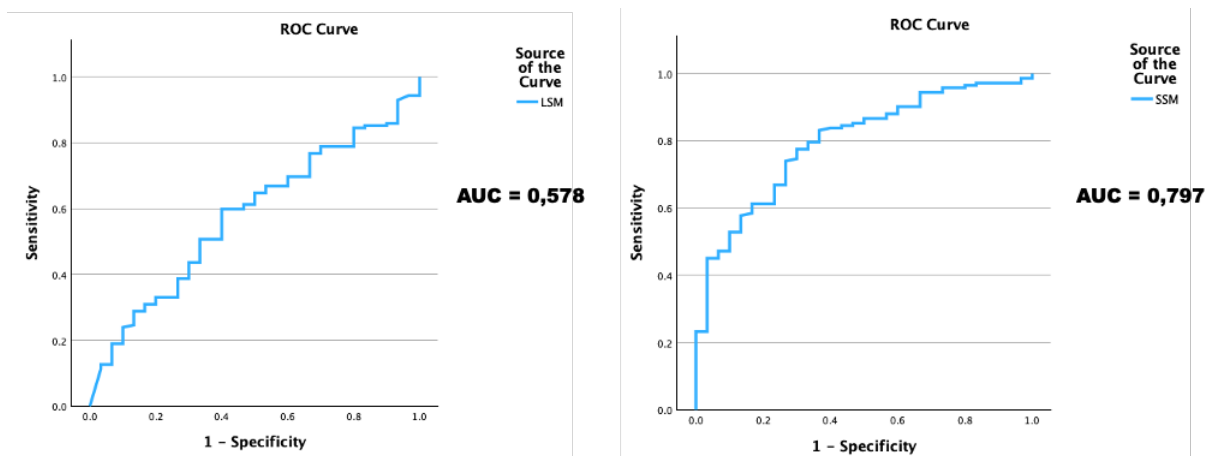


Abbildung 8: ROC-Kurven zur diagnostischen Genauigkeit der LSM und SSM zur Vorhersage von Ösophagusvarizen mit Angabe der AUC-Werte

4.4 Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von LSM und SSM

Zum Vergleich der AUC-Werte der LSM und SSM wurde der DeLong-Test durchgeführt. Der Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den AUC-Werten der beiden Prädiktoren: AUC (LSM): 0,578, AUC (SSM): 0,797, Teststatistik: $z = -3,824$, p-Wert: $p < 0,001$ (genau: 0,0001315). Damit ist der Unterschied zwischen den beiden ROC-Kurven derselben Stichprobe statistisch hochsignifikant (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse des DeLong-Tests zum Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von LSM und SSM

Teststatistik (z)	p-Wert	AUC (LSM)	AUC (SSM)
-3,824	0,0001315	0,5776	0,7966

Die Analyse zeigt, dass die SSM als Parameter eine signifikant bessere diagnostische Genauigkeit zur Unterscheidung zwischen PatientInnen mit und ohne Ösophagusvarizen aufweist als der Wert der LSM. In der praktischen Konsequenz spricht dieses Ergebnis dafür, dass die SSM gegenüber der LSM als diagnostisches Kriterium zu bevorzugen ist, wenn es um die Einschätzung des Risikos für Ösophagusvarizen geht. Der LSM liefert in dieser Kohorte keine ausreichende Vorhersagekraft, weshalb sich die weiterführende Subgruppenanalyse auf die SSM beschränkt.

4.5 Subgruppenanalyse

4.5.1 Ätiologiespezifische Analyse

Die zugrunde liegende Ätiologie der Lebererkrankung beeinflusst Verlauf und Pathophysiologie der jeweiligen Erkrankung. Um mögliche Unterschiede im Verlauf und der Ausprägung der portalen Hypertension zu berücksichtigen, wurde untersucht, ob der Zusammenhang zwischen SSM und dem Vorliegen von Ösophagusvarizen innerhalb der verschiedenen Ätiologiegruppen signifikant variiert. Hierzu wurden separate binär-logistische Regressionsanalysen je Ätiologiegruppe durchgeführt (Tabelle 10) und ROC-Analysen (Tabelle 11).

In der Subgruppenanalyse 1 für alkoholinduzierte Lebererkrankungen (n = 65) zeigte sich der höchste signifikante Zusammenhang zwischen der SSM und dem Vorliegen von Ösophagusvarizen. Die binär-logistische Regression ergab eine OR von 1,097 (95 %-KI: 1,038 – 1,159; p = 0,001). Die anschließende ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,885, was auf eine hohe Trennschärfe des SSM zur Vorhersage von Ösophagusvarizen in dieser Gruppe hinweist. Der maximale Youden-Index lag bei 0,614, wobei sich ein optimaler Cut-off-Wert von 51,9 kPa ergab (Sensitivität: 79,6 %, Spezifität: 81,8 %).

In der Subgruppenanalyse 2 für viral bedingte Lebererkrankungen (n = 27) zeigte sich ebenso ein signifikanter Zusammenhang zwischen der SSM und dem Vorliegen von Ösophagusvarizen. Die binär-logistische Regression ergab eine OR von 1,071 (95 %-KI: 1,006 - 1,139; p = 0,032). Die anschließende ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,849, was auf eine hohe Trennschärfe der SSM zur Vorhersage von Ösophagusvarizen in dieser Gruppe hinweist. Der maximale Youden-Index lag bei 0,762, wobei sich ein optimaler Cut-off-Wert von 45,15 kPa ergab (Sensitivität: 76,2 %, Spezifität: 100 %).

In der Subgruppenanalyse 3 für die Ätiologiegruppe MASLD zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der SSM und dem Vorliegen von Ösophagusvarizen. Die binär-logistische Regression ergab eine OR von 1,042 (95 %-KI: 1,003 - 1,083; p = 0,033). Die anschließende ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,765, was auf eine deutliche Trennschärfe der SSM zur Vorhersage von Ösophagusvarizen in dieser Gruppe hinweist. Der maximale Youden-Index lag bei 0,504, wobei sich ein optimaler Cut-off-Wert von 69,45 kPa ergab (Sensitivität: 61,5 %, Spezifität: 88,9 %).

Für die Subgruppenanalyse der nicht-zirrhatischen und der genetischen Ätiologien war die Durchführung der binär-logistischen Regression nicht möglich, da in beiden Gruppen ausschließlich PatientInnen mit Ösophagusvarizen beobachtet wurden und somit keine Varianz in der Zielvariablen bestand. In den Gruppen der autoimmun- und cholestatisch-bedingten Erkrankungen und der unbekanntem Ätiologien zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 10: Ergebnisse der binär-logistischen Regression zum Vorliegen von Ösophagusvarizen in den Subgruppen, aufgeteilt nach der jeweiligen Ätiologie der zugrundeliegenden Lebererkrankung. Angegeben sind p-Wert, Odds Ratio (OR) sowie 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Unter- und Obergrenze

Ätiologiegruppe	p-Wert	OR	95%-KI
Alkohol	0,001	1,097	1,038 – 1,159
viral	0,032	1,071	1,006 – 1,139
MASLD	0,033	1,042	1,003 – 1,083
Autoimmun/cholestatisch	0,261	1,065	0,954 – 1,188
Nicht-zirrhatische portale Hypertension	-	-	-
genetisch	-	-	-
unbekannt	0,549	1,067	0,863 – 1,319

Tabelle 11: Ergebnisse der ROC-Analyse zum Vorliegen von Ösophagusvarizen in den Subgruppen der alkoholbedingten, viral bedingten und MASLD. Angegeben sind die Fläche unter der Kurve (AUC), der optimale Cut-off-Wert in kPa und Youden-Index sowie Sensitivität und Spezifität

Ätiologiegruppe	AUC	Cut-off (kPa)	Youden-Index	Spezifität	Sensitivität
Alkohol	0,885	51,9	0,614	0,818	0,796
viral	0,849	45,15	0,762	1	0,762
MASLD	0,765	69,45	0,504	0,889	0,615

4.5.2 Analyse bei kompensierten PatientInnen

In der Phase der kompensierten Lebererkrankung ist eine frühzeitige Risikostratifizierung klinisch besonders relevant. In dieser Phase fehlen häufig eindeutige klinische Symptome, weshalb eine nicht-invasive Identifikation von RisikopatientInnen mittels SSM wichtige Hinweise liefern kann. In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde geprüft, ob die SSM bei PatientInnen mit kompensierter Leberzirrhose besser als Prädiktor für das Vorliegen von Ösophagusvarizen geeignet ist (Tabelle 12 und 13).

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der SSM der kompensierten PatientInnen und dem Vorliegen von Ösophagusvarizen. Die binär-logistische Regression ergab eine OR von 1,060 (95 %-KI: 1,021 – 1,100; $p = 0,002$). Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,798, was auf eine gute Trennschärfe in dieser Subgruppe hinweist. Der höchste

Youden-Index wurde bei einem Cut-off von 53,1 kPa erreicht und betrug 0,527. Die zugehörige Sensitivität lag bei 72,7 %, die Spezifität bei 80,0 %.

Weiter wurde getestet, ob sich eine Spezifizierung durchführen lässt, um die Vorhersage der Ösophagusvarizen zu präzisieren. Hierfür wurde als abhängige Variable das Vorliegen von Hochrisikovarizen herangezogen. In dieser Subgruppenanalyse zeigte sich der Zusammenhang zwischen SSM von kompensierten PatientInnen und dem Vorliegen von Hochrisikovarizen als signifikant ($p = 0,006$; OR = 1,040; 95 %-KI: 1,011 – 1,069). In der ROC-Analyse zeigte sich eine gute Trennschärfe des SSM-Werts hinsichtlich des Vorliegens von Hochrisikovarizen mit einer AUC von 0,746. Der optimale Cut-off-Wert lag bei 54,4 kPa, bei dem eine Sensitivität von 88,9 % und eine Spezifität von 57,5 % erreicht wurde (Youden-Index: 0,464).

Tabelle 12: Ergebnisse der binär-logistischen Regression zum Vorliegen von Ösophagusvarizen (ÖV) und Hochrisikovarizen (HRV) in der Subgruppe der PatientInnen mit kompensierter Lebererkrankung. Angegeben sind p-Wert, Odds Ratio (OR) sowie 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Unter- und Obergrenze

Variable	p-Wert	OR	95%-KI OR
Kompensierte - ÖV	0,002	1,060	1,021 – 1,100
Kompensierte - HRV	0,006	1,040	1,011 – 1,069

Tabelle 13: Ergebnisse der ROC-Analyse zum Vorliegen von Ösophagusvarizen (ÖV) und Hochrisikovarizen (HRV) in der Subgruppe der PatientInnen mit kompensierter Lebererkrankung. Angegeben sind AUC, optimaler Cut-Off und Youden-Index, Spezifität und Sensitivität

Variable	AUC	Cut-off (kPa)	Youden-Index	Spezifität	Sensitivität
Kompensierte - ÖV	0,798	53,1	0,527	0,800	0,727
Kompensierte - HRV	0,746	54,4	0,464	0,575	0,889

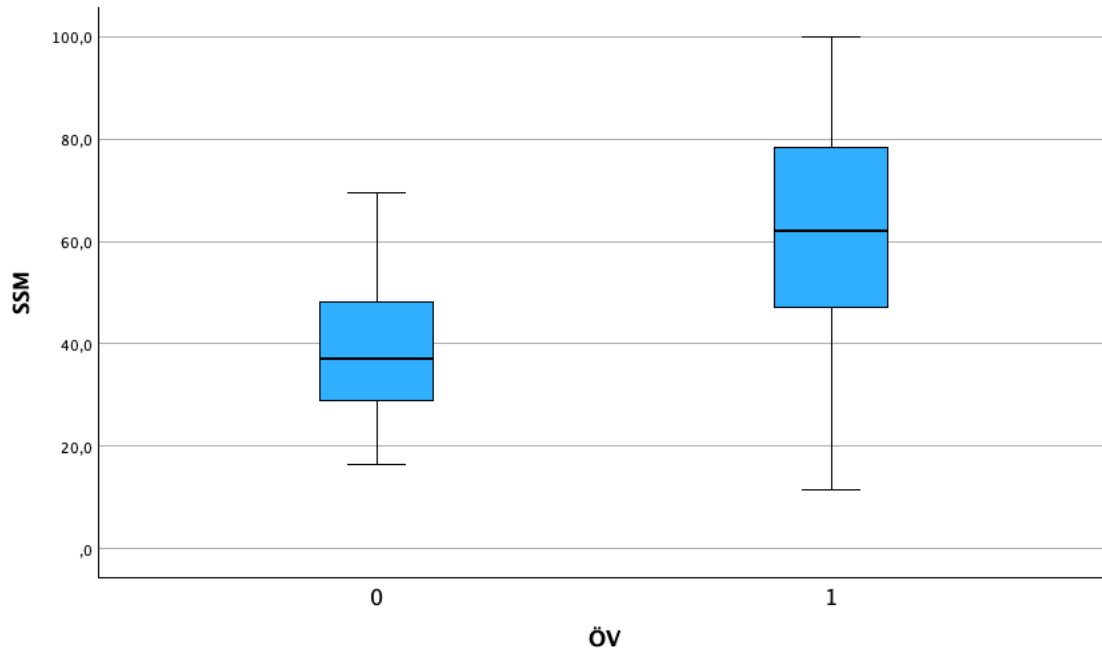


Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der Milzsteifigkeitsmessung (SSM in kPa) bei kompensierten PatientInnen in Abhängigkeit vom Vorliegen von Ösophagusvarizen (ÖV). Gruppe 0: keine ÖV, Gruppe 1: mit ÖV

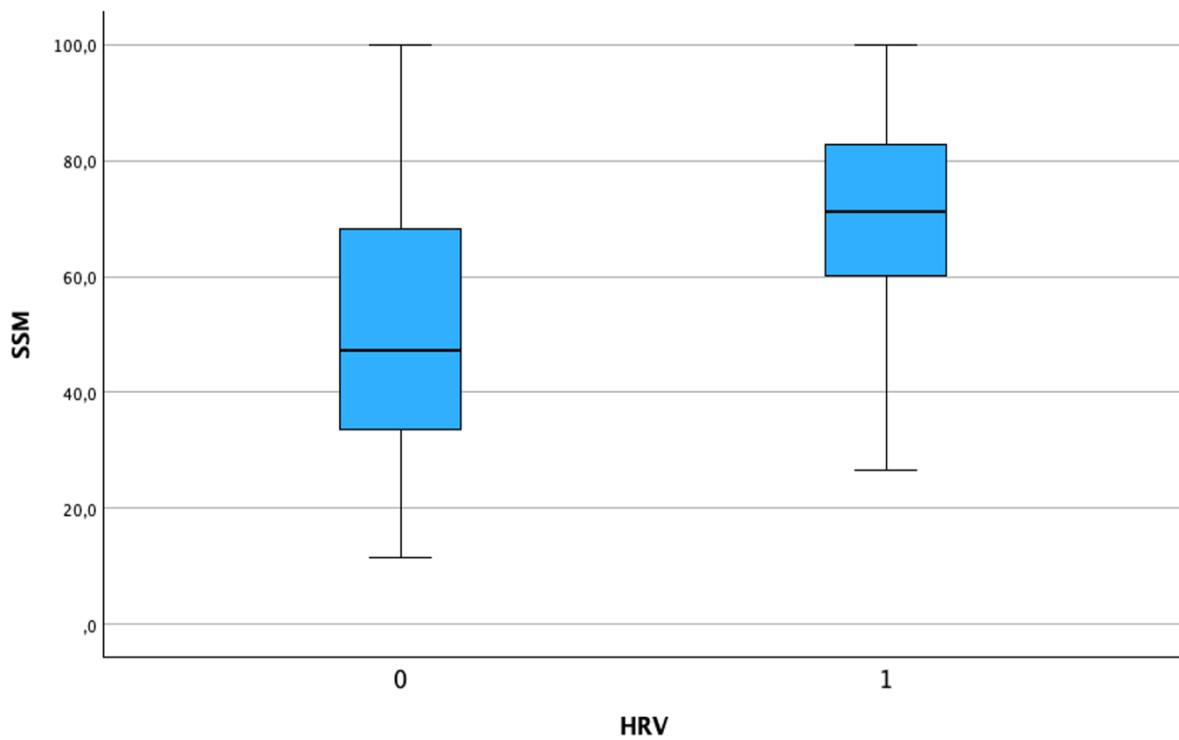


Abbildung 10: Boxplot-Darstellung der Milzsteifigkeitsmessung (SSM in kPa) bei kompensierten PatientInnen in Abhängigkeit vom Vorliegen von Hochrisikovarizen (HRV). Gruppe 0: keine HRV, Gruppe 1: mit HRV

4.5.2.1 Bestimmung diagnostischer Cut-off-Werte

Zur Evaluation des diagnostischen Potenzials der SSM zur Vorhersage von Ösophagusvarizen bei PatientInnen mit bislang kompensierter portalen Hypertension wurde auf Basis der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für verschiedene Cut-offs die Likelihood Ratio positiv (LR+) und negativ (LR-) berechnet (Tabelle 15). Ziel war es, zwei diagnostisch sinnvolle Cut-off-Werte zu bestimmen: Ein niedriger Cut-off zur sicheren Ausschlussdiagnostik (mit niedrigem LR-) und ein hoher Cut-off zur sicheren Einschlussdiagnostik (mit hohem LR+)

Die Analyse ergab einen unteren Cut-off-Wert von $\leq 26,15$ kPa und zeigte eine hohe Sensitivität von 97,7 % und eine Spezifität von 13,3% bei einer LR- von 0,17, was eine gute Eignung zum Ausschluss von Ösophagusvarizen nahelegt. Ein oberer Cut-off von $\geq 62,15$ kPa zeigte eine Spezifität von 93,3 % bei einer LR+ von 7,5 und einer Sensitivität von 50 %, womit dieser Wert zur Einschlussdiagnostik geeignet ist und auf das Vorliegen von Ösophagusvarizen bei bislang kompensierten PatientInnen schließen lässt. Zwischen diesen beiden Schwellen besteht ein diagnostischer Graubereich, in dem keine sichere Aussage getroffen werden kann.

Tabelle 14: Cut-off-Werte und diagnostische Kennwerte (Sensitivität, Spezifität, LR+, LR-) der SSM zur Ausschluss- und Einschlussdiagnostik von Ösophagusvarizen (ÖV) bei PatientInnen mit kompensierter portaler Hypertension

Ziel	Cut-off (kPa)	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-
Ausschluss ÖV	$\leq 26,15$	97,7 %	13,3 %	1,13	0,17
Einschluss ÖV	$\geq 62,15$	50,0 %	93,3 %	7,5	0,54

5 Diskussion

5.1 Limitation

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Es handelt sich um eine unizentrische Studie, die an der Leberambulanz der Universitätsmedizin Mainz angegliedert ist. Dies bringt eine potenzielle Vorselektion mit sich und schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein anderes PatientInnenkollektiv ein, insbesondere in Hinblick auf regionale Unterschiede der Ätiologie und Versorgungsstruktur. Auch das mediane Alter (59 Jahren) sowie die Verteilung der Ätiologie (38 % alkoholbedingte Lebererkrankung als häufigste Ursache) könnten dabei eine Rolle spielen. Das gewählte Querschnittsdesign erlaubt keine Rückschlüsse über zeitliche Verläufe oder prognostische Zusammenhänge, eine prospektive longitudinale Betrachtung wäre hierfür erforderlich. Die Rekrutierung der PatientInnen erfolgte ausschließlich im Rahmen geplanter Termine zur ÖGD. Dies impliziert das Risiko für einen Selektionsbias, da bislang unerkannte, akute oder klinisch instabile Fälle wahrscheinlich unterrepräsentiert sind. Zudem ist die PatientInnenauswahl nicht reproduzierbar, da die Indikationsstellung zur ÖGD auf einer Vielzahl individueller, teils nicht standardisierter Parameter beruhte. Eine Vereinheitlichung könnte durch Anwendung der Baveno-Kriterien zur Definition einer CSPH erreicht werden, wodurch das Untersuchungskollektiv gezielter eingrenzbar wäre. In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus jedoch auf der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Milzsteifigkeit und dem Vorliegen von Ösophagusvarizen, unabhängig der Baveno-Kriterien für eine CSPH.

Zudem zeigte ein großer Anteil der eingeschlossenen PatientInnen bereits einen dekompensierten Krankheitsverlauf. Da in der vorliegenden Arbeit eine Subgruppenanalyse der kompensierten Fälle vorgenommen wurde, reduzierte sich die Stichprobengröße in dieser Subgruppe erheblich (auf $n = 62$), was die statistische Aussagekraft einschränkt. Für verlässlichere Aussagen sind daher größere, multizentrische Folgestudien erforderlich.

Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die verwendete Ultraschalltechnik zur Messung der Leber- und Milzsteifigkeit sowie der Milzgröße. Obwohl standardisierte Abläufe implementiert wurden, ist die Methode dennoch mit einer hohen interindividuellen Variabilität behaftet. Die Messungen wurden durch vier verschiedene, zuvor geschulte UntersucherInnen durchgeführt. Die Schulung durch die Firma Echosens sowie standardisierte Untersuchungsbedingungen sollten die Untersucherabhängigkeit minimieren, dennoch bleibt ein gewisses Maß an Variabilität bestehen, insbesondere bei der Messung der Milzgröße im B-Modus.

Schließlich wurde zur Beurteilung der portalen Hypertension keine routinemäßige invasive Druckmessung (HVPG) durchgeführt. Die Bewertung basierte auf nicht-invasiven Surrogatparametern gemäß den Baveno-Kriterien, was die Validität der Aussage zur portalen Drucksituation einschränken kann. In zukünftigen Studien wäre die Kombination aus nicht-invasiver Diagnostik und invasivem Referenzstandard wünschenswert.

5.2 Interpretation

5.2.1 SSM korreliert mit Parametern der portalen Hypertension

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der LSM und der SSM, die den Stellenwert der SSM als Surrogatparameter für die portale Hypertension unterstreicht. Die LSM ist bereits gut validiert und dient zur indirekten Abschätzung des portalen Drucks laut der aktuellen Baveno-VII Kriterien.^{76, 81, 163, 164} Die beobachtete Korrelation unterstützt somit die Hypothese, dass auch die SSM den Schweregrad der portalen Hypertension widerspiegeln kann. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen SSM und der Thrombozytenzahl. Dieser Befund steht im Einklang mit dem pathophysiologischen Mechanismus der Thrombozytopenie bei portaler Hypertension, der ebenfalls Einzug in die Baveno-VII Kriterien erhielt.⁷⁶

Im Gegensatz dazu zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der SSM und der Milzlänge. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu anderen Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen Milzgröße und SSM nachgewiesen wurde. So berichteten beispielsweise Mendizabal M, et al. über eine positive Korrelation, verwendeten dabei jedoch den transversalen Milzdurchmesser als Maß für die Milzgröße.⁴³

Die in dieser Studie beobachtete fehlende Signifikanz könnte verschiedene Ursachen haben. Zum einen wurde die Milzgröße ausschließlich anhand des longitudinalen Durchmessers im Ultraschall erhoben, was zwar dem klinisch etablierten Standard entspricht, jedoch nur einen eindimensionalen, strukturellen Aspekt der Milzanatomie erfasst. Zhang X et al. vermuten in diesem Zusammenhang, dass das Milzvolumen deutlich enger mit der SSM korreliert als mit der Milzlänge, da es den dreidimensionalen Organstatus besser abbildet.¹⁶⁵ Eine volumetrische Erfassung der Milz im Ultraschall könnte somit potenziell sensitiver sein, unterliegt allerdings bislang keiner einheitlichen Berechnung. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit auf die Messung des Milzvolumens verzichtet. Während die Milzlänge primär einen morphologischen Parameter darstellt, könnte die SSM vor allem funktionelle und

häodynamische Veränderungen im Sinne einer portalen Druckbelastung, Parenchymveränderung oder Fibrosierung erfassen. Die vorliegenden Ergebnisse legen daher nahe, dass eine Milzvergrößerung zwar ein typisches Begleitphänomen der portalen Hypertension ist, jedoch nicht zwangsläufig mit einer erhöhten Milzsteifigkeit einhergeht. Dies unterstützt die Annahme, dass die SSM als eigenständiger funktioneller Marker zu bewerten ist, die über die rein anatomische Vergrößerung hinausgeht.

Zum anderen scheint die allgemein fehleranfällige Messung im Ultraschall ein wichtiger Punkt zu sein. Es ist nicht auszuschließen, dass die sonographische Messung der Milzlänge durch interindividuelle Unterschiede beeinflusst ist, da sie von vier verschiedenen UntersucherInnen durchgeführt wurde, wenngleich alle geschult waren, praktische Erfahrung mitbrachten und sich an ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll hielten. Die sonographische Darstellung der Milz gestaltet sich oft anspruchsvoll, da ihre anatomische Lage im linken Oberbauch, teils durch die Rippen verdeckt, eine individuelle Anpassung der Körperhaltung erfordert, um eine optimale Schallkopfeinstellung zu ermöglichen und damit ein Abweichen vom Untersuchungsprotokoll nötig macht. Erschwert wird dies zusätzlich dadurch, dass UntersucherInnen in der Regel rechts von den PatientInnen sitzen und somit über den Körper hinweg den Schallkopf auf der linken Körperseite positionieren müssen. Dies kann die Handhabung und die Reproduzierbarkeit der Messung abhängig der körperlichen Beschaffenheit der PatientInnen potenziell einschränken.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die SSM als nicht-invasiver Parameter mit den Parametern der Baveno-Kriterien (LSM, PLT) für das Vorliegen einer CSPH korreliert, während der morphologische Parameter der Milzlänge einen weniger prädiktiven Wert darstellt. In einer Metaanalyse konnten Jachs M, et al zeigen, dass die Hinzunahme der SSM zu den Baveno-VII Kriterien eine signifikante Verbesserung der Vorhersagen einer CSPH bewirkte. Diese wurde anhand der invasiven Messung des hepatischen Venendruckgradienten HVPG, dem Goldstandard der Diagnostik einer CSPH, beurteilt. Zudem konnte mittels SSM eine deutliche Reduktion des sogenannten Graubereichs erzielt werden. Der Graubereich beinhaltet jene PatientInnen, die sich zwischen der Ein- und Ausschlussgrenze befinden und demnach eine CSPH nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Durch Hinzunahme der SSM konnte eine Reduktion der Grauzone von 48 % auf 9 % erzielt werden und damit die Quote der unnötig durchgeführten ÖGDs als Screening auf Ösophagusvarizen reduziert werden.¹⁶⁶

Auch Colecchia et al. konnten zeigen, dass die Kombination der Baveno-VI Kriterien mit der SSM eine höhere diagnostische Genauigkeit beim sicheren Ausschluss von Hochrisikovarizen

aufweist. Durch diese Kombination konnten 37,4 % der ÖGDs vermieden werden, ohne dass dabei Hochrisikovarizen übersehen wurden. Im Vergleich dazu hätte die alleinige Anwendung der klassischen Baveno-VI Kriterien lediglich eine sichere Reduktion von 16,5 % der ÖGDs ermöglicht.⁵

5.2.2 Überlegenheit der SSM bei der Vorhersage von Ösophagusvarizen

In der binär logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die SSM eine Vorhersage von Ösophagusvarizen zulässt. Die LSM zeigte hingegen keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen von Ösophagusvarizen.

Colecchia et al. zeigten ebenfalls, dass die LSM zunächst eine optimale Korrelation mit dem HVPG zeigte, solange diese weniger als 12mmHg beträgt. Ab einem erhöhten HVPG von über 12 mmHg zeigt die LSM jedoch eine schlechte Vorhersage.⁵ Dieses Phänomen wird von Vizzutti F, et al. auf die zunehmende Bedeutung extrahepatischer Faktoren für das Fortschreiten der portalen Hypertension zurückgeführt. Es ist anzunehmen, dass ab einem bestimmten Grad der zirrhotischen Umwandlung die LSM die Veränderungen der vaskulären Architektur infolge vasokonstriktiver Einflüsse nicht mehr adäquat erfasst.¹³³ Die SSM bewertet das Fortschreiten der portalen Hypertension jenseits des Schwellenwertes von 12 mmHg besser und stellt somit einen wichtigen nicht-invasiven Parameter für die Erkennung einer CSPH und die mögliche Ausbildung von Ösophagusvarizen dar.⁵ Die Analyse mittels Delong-Tests zeigte ebenfalls, dass die SSM als Parameter eine signifikant bessere diagnostische Genauigkeit zur Unterscheidung zwischen PatientInnen mit und ohne Ösophagusvarizen aufweist im Vergleich zum Wert der LSM. In der praktischen Konsequenz spricht dieses Ergebnis dafür, dass die SSM gegenüber der LSM als diagnostisches Kriterium zu bevorzugen ist, wenn es um die Einschätzung des Risikos für Ösophagusvarizen geht.

Die hohe Sensitivität von 97,2 % unterstreicht das Potenzial der SSM als effektives Screeninginstrument zur Identifikation von PatientInnen mit Varizen, bei denen eine weitere endoskopische Abklärung gerechtfertigt ist. Die niedrige Spezifität (10,0 %) deutet jedoch darauf hin, dass ein Großteil der PatientInnen ohne Varizen fälschlicherweise als positiv klassifiziert werden, was zu unnötigen endoskopischen Untersuchungen führen kann. Daher wäre der alleinige Einsatz nach diesen Berechnungen weniger geeignet. Vielmehr könnte die SSM im Zusammenspiel mit den Baveno-Kriterien zu einem optimierten risikobasierten Screening beitragen. Zudem könnte eine genauere Vorauswahl der zu untersuchenden

PatientInnen zu einem besseren Vorhersagewert führen. Die Subgruppenanalyse ermöglicht die Untersuchung einer potenziellen Spezifizierung der Vorhersage durch Stratifizierung der PatientInnen nach ihrer Grunderkrankung und dem Kompensationsstadium.

5.2.3 Subgruppenanalyse

Eine hohe Korrelation zeigte sich bei PatientInnen mit alkoholbedingter und viral bedingter Lebererkrankung. Hier lag die Sensitivität bei 79,6 % und die Spezifität bei 81,8 % zur Vorhersage von Ösophagusvarizen für alkoholbedingte Erkrankungen. Für viral bedingte Lebererkrankungen zeigte sich eine Sensitivität von 76,2 % und eine Spezifität von 100 %. Für diese Untergruppen könnten eigene Cut-off Werte bestimmt werden, sodass ab einer SSM von 51,9 kPa bei alkoholbedingten Lebererkrankung und einer SSM von 45,15 kPa bei viral bedingter Lebererkrankung von einem erhöhten Risiko für Ösophagusvarizen ausgegangen werden kann. Diese Ätiologien stellen 53 % (n = 96) der Kohorte. Diese Ergebnisse zeigen jedoch keine starken Unterschiede in den Grenzwerten, sodass sich in der vorliegenden Arbeit keine Unterteilung nach Ätiologien empfiehlt. In Referenzstudien wurden hauptsächlich PatientInnen mit viral bedingter Lebererkrankung einbezogen, gefolgt von alkoholbedingten Erkrankungen.^{5, 142, 165, 167} Weitere Unterscheidungen konnten mit dem hier vorliegenden PatientInnenkollektiv nicht gezogen werden, die übrigen Untergruppen eigneten sich aufgrund der zu geringen Größe und der unzureichenden Variabilität nicht für eine Analyse.

Es werden zusätzliche Daten benötigt, die PatientInnen mit seltenen Ätiologien wie beispielsweise die cholestatische, autoimmune oder genetische Lebererkrankung einschließen und die Grenzwerte der SSM subgruppenspezifisch validieren. Bei PatientInnen mit primär biliärer Cholangitis zeigte bereits eine Studie, dass PatientInnen mit hohem Risiko auf eine Dekompensation besser identifiziert wurden, wenn die SSM zur LSM hinzugenommen wurde.¹⁶⁸

Colecchia et al legten den Grenzwert bei einer SSM auf 46 kPa, um PatientInnen hinsichtlich des Risikos auf Hochrisikovarizen besser zu stratifizieren. Sie empfehlen die kombinierte Verwendung von LSM und SSM als anfängliche Screeningstrategie für Hochrisikovarizen bei bislang kompensierten PatientInnen, um eine Fehlklassifizierung von PatientInnen mit hohem Risiko trotz relativ niedriger LSM- oder normaler PLT-Werte zu vermeiden.⁵ Der Aspekt der bislang kompensierten Lebererkrankung spielt dabei eine besondere Rolle. Die Leberzirrhose

verläuft häufig über eine lange Phase in einem kompensierten Krankheitszustand ohne Symptome. Kommt es jedoch zur Dekompensation, verschlechtert sich die Prognose der PatientInnen erheblich. Vor diesem Hintergrund gewinnt die differenzierte Risikostratifizierung in diesem frühen Stadium an Bedeutung. Die Subgruppenanalyse von bislang kompensierten PatientInnen liefert für diese Risikogruppe wertvolle Hinweise für ein präzises Staging, ermöglicht eine individualisierte Therapielenkung und wird nachfolgend diskutiert.^{50, 78, 169-171}

5.2.4 Kompensierte Lebererkrankungen

Die ermittelten Cut-off-Werte von 53,1 kPa für das allgemeine Vorliegen von Ösophagusvarizen und 54,4 kPa für Hochrisikovarizen zeigten eine gute diagnostische Trennschärfe. Insbesondere der Cut-off-Wert für Hochrisikovarizen wies mit einer Sensitivität von 88,9 % ein hohes Potenzial zur Identifikation von PatientInnen mit klinisch relevanten Varizen auf. Aufgrund der gleichzeitig moderaten Spezifität wäre dieser Cut-off-Wert insbesondere für Screeningzwecke im Stadium der kompensierten Lebererkrankung geeignet, um eine frühzeitige endoskopische Abklärung zu veranlassen und potenziell lebensbedrohliche Blutungen zu vermeiden.

Bislang gibt es nur wenige Studien, welche die Genauigkeit der SSM mittels 100Hz-Sonde zur Vorhersage von Ösophagusvarizen oder Hochrisikovarizen bewerten. In der Studie von Colecchia A, et al. wurde zur Vermeidung unnötiger ÖGDs bei PatientInnen mit kompensierter Lebererkrankung ein kombiniertes Modell aus Baveno-Kriterien und einer Milzsteifigkeit von über 46 kPa vorgeschlagen, wobei die Rate der verfehlten Hochrisikovarizen weniger als 5 % betrug.⁵ Allerdings gibt es eine Schwäche in solchen Studien, da die SSM durch die 50Hz-Sonde gemessen wurde. Zhang X, et al. konnten im Vergleich dazu zeigen, dass die SSM mit der 100Hz-Sonde eine höhere Genauigkeit zeigt als die 50Hz-Sonde und auch als andere nicht-invasive Tests. Die Kombination von SSM mit 100Hz und den Baveno-VI Kriterien verbesserten weiter die Vorhersage von Ösophagusvarizen und Hochrisikovarizen. Dabei wurde ein unterer Grenzwert von 40 kPa nach Empfehlung der Baveno-VII Konferenz angewandt. Als Einschränkung gilt hier jedoch, dass nur PatientInnen mit HBV-bedingter Leberzirrhose in die Studie aufgenommen wurden.¹⁶⁵ Stefanescu H, et al kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Auch sie zeigten eine deutliche Überlegenheit der 100Hz-Sonde zur SSM und ermittelten einen Grenzwert von 41,3 kPa. Die eingeschlossenen PatientInnen wiesen

Lebererkrankungen gemischter Ätiologie auf. In einer Studie von Gaspar R, et al. wurden nahezu identische Grenzwerte für die Milzsteifigkeit ermittelt wie in der vorliegenden Arbeit. Ein Cut-off-Wert von 53,25 kPa erwies sich hier als geeignet zum Ausschluss von Hochrisikovarizen. Auf Basis dieses Grenzwertes hätten 78,3 % der ÖGDs eingespart werden können, bei denen keine Varizen nachweisbar waren. Im Vergleich dazu wären bei alleiniger Anwendung der klassischen Baveno-VI Kriterien lediglich 29,1 % der ÖGDs verzichtbar gewesen. Zu beachten ist, dass in dieser Studie auch PatientInnen mit bereits stattgehabter Dekompensation eingeschlossen wurden, allerdings lag das jeweils letzte Dekompensationsereignis bei allen Betroffenen mindestens ein Jahr zurück.¹⁶⁷

Insgesamt unterstreichen die vorliegenden Ergebnisse das diagnostische Potenzial der Milzsteifigkeit, insbesondere bei Verwendung der 100Hz-Sonde als ergänzenden Parameter zur nicht-invasiven Risikostratifizierung bzw. dem Vorhersagen von Ösophagusvarizen bei PatientInnen mit kompensierter Lebererkrankung. Die ermittelten Cut-off-Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit der aktuellen Referenzliteratur und liefern zusätzliche Evidenz für den Einsatz der SSM im Rahmen risikobasierter Screeningstrategien. Die Kombination aus SSM und bestehenden nicht-invasiven Kriterien wie jene nach Baveno-VI und VII könnte zukünftig dazu beitragen, die Zahl unnötiger Endoskopien weiter zu reduzieren, ohne dabei relevante HochrisikopatientInnen zu übersehen. Es bedarf weiterer multizentrischer Studien an größeren Kohorten mit kompensierter Lebererkrankung verschiedener Ätiologien, um diese Erkenntnisse zu validieren und in praxistaugliche Handlungsempfehlungen zu überführen.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische Aussagekraft der Milzsteifigkeitsmessung zu bewerten und zu untersuchen, ob sie eine mögliche Alternative zum bisherigen Goldstandard zum Screening auf Ösophagusvarizen mittels ÖGD darstellen kann. In dieser prospektiven Querschnittsstudie wurde bei 181 PatientInnen mit Lebererkrankung die Milzsteifigkeit gemessen und mit den etablierten Surrogatparametern der portalen Hypertension, der Lebersteifigkeit, Thrombozytenzahl und Milzlänge verglichen. Auf Basis der endoskopischen Befunde wurden anschließend Cut-off-Werte zur nicht-invasiven Vorhersage von Ösophagusvarizen und Hochrisikovarizen definiert.

Mit dem Bestreben nach neuer nicht-invasiver Diagnostik erweist sich die Milz-Elastographie als vielversprechendes Instrument zur Einschätzung des Risikos für Ösophagusvarizen. Die SSM als nicht-invasiver Parameter korreliert mit den Parametern der Baveno-Kriterien (LSM, PLT) für das Vorliegen einer CSPH. Ein Cut-off-Wert von 54,4 kPa erwies sich als besonders geeignet zur Vorhersage von Hochrisikovarizen. Aufgrund der hohen Sensibilität zeigt die SSM eine gute Eignung als Screeningparameter und eine deutliche Überlegenheit gegenüber der LSM. Sie könnte als kostengünstige nicht-invasive Methode einer ÖGD vorgeschaltet werden zur Identifikation von PatientInnen mit niedrigem Risiko und damit zur Reduktion unnötiger Endoskopien. Damit würde die Milzsteifigkeitsmessung künftig eine zentrale Rolle als Screeningparameter einnehmen und Teil der hepatologischen Routinediagnostik werden.

Die Einbindung der Milzsteifigkeit in etablierte diagnostische Kriterien, etwa jenen nach Baveno-VI und -VII, könnte die Versorgung von PatientInnen mit portaler Hypertension nachhaltig verbessern und die Elastographie zu einem integralen Bestandteil der hepatologischen Entscheidungsfindung machen und die Indikation zur Endoskopie schärfen.

In Anlehnung an die nicht-invasive Diagnostik der CSPH kann die Anwendung der SSM auch als therapieentscheidendes Diagnostikverfahren zur Identifikation von PatientInnen diskutiert werden, die von einer primären Therapie mit NSBBs zur Varizenprophylaxe profitieren könnten. Bisher wird die Indikation zur Therapie mit NSBBs nur auf Grundlage einer CSPH mit einem HVPG von mehr als 10 mmHg oder dem Vorhandensein von Varizen gestellt.¹⁰⁶ Die SSM könnte hier zunächst bei der Indikationsstellung eine Rolle spielen und als Verlaufsmarker während der Behandlung dienen und so ein Ansprechen auf die Behandlung abbilden. In diesem

Feld ist weitere Evidenz gefragt. Zudem ist die Ermittlung eines Grenzwertes der CSPH nötig, bei dem eine Behandlung beginnen sollte.

Zuletzt wurde von der Relevanz berichtet, in der Risikostratifizierung zusätzlich den BMI zu erfassen und diesen in die Interpretation der erhobenen Werte zu berücksichtigen.¹⁶⁶ So stellten Jachs et al. kürzlich fest, dass sich der BMI signifikant auf die Vorhersage einer CSPH auswirkt. Der BMI war signifikant höher bei PatientInnen, die nach den Baveno-VI Kriterien als falsch-positiv eingestuft wurden im Vergleich zu den richtig-positiven PatientInnen. Ein niedriger BMI wirkte sich ebenfalls auf die Vorhersage aus und verschlechterte die Genauigkeit beim Ausschluss einer CSPH.¹⁶⁶

Dies legt nahe, dass neben der Empfehlung der vorliegenden Arbeit, die SSM zu den Baveno-VII Kriterien hinzuzufügen, auch der BMI zu erheben ist. So kann eine individuelle Risikostratifizierung stattfinden und die Interpretation der gemessenen Werte in der Zusammenschau der personenspezifischen Faktoren präzisiert werden. Eine konkrete Empfehlung bzw. Richtlinie ist noch ausstehend, Studien für eine klare Anwendungsempfehlung werden dazu benötigt.

7 Literaturverzeichnis

1. Moon AM, et al. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2020;18:2650-2666
2. Song JE, et al. *Clinical endoscopy*. 2019;52:407-415
3. Bañares J, et al. *Clinics in liver disease*. 2024;28:401-415
4. Franchis R de. *Journal of hepatology*. 2010;53:762-768
5. Colecchia A, et al. *Journal of hepatology*. 2018;69:308-317
6. Wong GL-H. *World journal of hepatology*. 2013;5:264-274
7. Colecchia A, et al. *Journal of hepatology*. 2014;60:1158-1164
8. Trefts E, et al. *Current biology : CB*. 2017;27:R1147-R1151
9. Sharma A, et al. *StatPearls: Chronic Liver Disease*. Treasure Island (FL); 2022
10. Heidelbaugh JJ, et al. *American family physician*. 2006;74:756-762
11. Schuppan D, et al. *Lancet (London, England)*. 2008;371:838-851
12. Blachier M, et al. *Journal of hepatology*. 2013;58:593-608
13. H. Renz-Polster SK. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. Auflg; 2006
14. Wiegand J, et al. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110:85-91
15. Seitz, H.K., Bühringer, G. & Mann, K. 2008:205-209
16. Anstee QM, et al. *Seminars in liver disease*. 2011;31:128-146
17. Younossi Z, et al. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2018;15:11-20
18. Wong RJ, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014;59:2188-2195
19. Tesfay M, et al. *Missouri Medicine*. 2018;115:225-229
20. Benedict M, et al. *World journal of hepatology*. 2017;9:715-732
21. Friedman SL, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2022;75:473-488
22. Roskams T, Desmet VJ, Verslype C. *MacSween's pathology of the liver*. 2007:1-73
23. Bataller R, et al. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115:209-218
24. In: Riemann JF, et al., eds. *Gastroenterologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008
25. Welsch U. *Lehrbuch Histologie*. 3. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010
26. Geier A, et al., eds. *Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung: Diagnostik und Therapie der NAFLD*. Berlin, Germany: Springer; 2022
27. Rojkind M R-GK. *The liver: biology and pathobiology*. 2009:407-432
28. Geier A, et al., eds. *Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022
29. Popper H, et al. *The American journal of medicine*. 1970;49:707-721
30. Friedman SL, et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1985;82:8681-8685

31. Suflețel RT, et al. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2020;61:615-642
32. Weiskirchen R, et al. *Molecular aspects of medicine*. 2019;65:2-15
33. Riemann JF, et al., eds. *Gastroenterologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008
34. Krenkel O, et al. *Nature reviews. Immunology*. 2017;17:306-321
35. Tsuchida T, et al. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2017;14:397-411
36. Pradere J-P, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013;58:1461-1473
37. Ehling J, et al. *Gut*. 2014;63:1960-1971
38. Bartneck M, et al. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2019;7:371-390
39. Heymann F, et al. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2016;13:88-110
40. Albano E, et al. *Gut*. 2005;54:987-993
41. Tacke F, et al. *Journal of hepatology*. 2015;63:1038-1039
42. Ramachandran P, et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109:E3186-95
43. Mendizabal M, et al. *Annals of hepatology*. 2024;29:101180
44. Hernandez-Gea V, et al. *Annual review of pathology*. 2011;6:425-456
45. Pinzani M, et al. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2010;4:459-472
46. Novo E, et al. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2014;548:20-37
47. Ginès P, et al. *Lancet (London, England)*. 2021;398:1359-1376
48. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Herold, Gerd; 2022
49. Rosselli M, et al. *Gut*. 2013;62:1234-1241
50. Liang B-Y, et al. *Scientific reports*. 2021;11:16343
51. Zheng D, et al. *Medicine*. 2021;100:e26610
52. Riemann JF, et al., eds. *Referenz Gastroenterologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. Referenz
53. Schäfer N, et al. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*. 2013;7:467-490
54. Laleman W, et al. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2005;25:1079-1090
55. T R
56. Schrier RW. *The American journal of medicine*. 2006;119:S47-53
57. Schrier RW, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1988;8:1151-1157
58. Bosch J, et al. *Journal of hepatology*. 2015;62:S121-30
59. Bernardi M, et al. *Journal of hepatology*. 2015;63:1272-1284
60. Ruiz-del-Arbol L, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003;38:1210-1218
61. Jonsson JR, et al. *Gastroenterology*. 2001;121:148-155

62. Yoshiji H, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001;34:745-750
63. Münzel T. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2008;133:2465-2470
64. Cahill PA, et al. *Pharmacology & therapeutics*. 2001;89:273-293
65. Colle I, et al. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*. 2008;291:699-713
66. D'Amico G, et al. *Journal of hepatology*. 2006;44:217-231
67. Bosch J, et al. *Seminars in liver disease*. 2008;28:3-25
68. Norton ID, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998;28:1154-1158
69. Sharara AI, et al. *The New England journal of medicine*. 2001;345:669-681
70. Helmy A, et al. *Hepatology international*. 2008;2:322-334
71. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2024 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold; 2024
72. *Taschenatlas Anatomie: In 3 Bänden ; [noch mehr Klinikbezüge]*. 10., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009
73. Franchis R de. *Journal of hepatology*. 2005;43:167-176
74. *Gastroenterologische Endoskopie: Das Referenzwerk zur endoskopischen Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Thieme; 2004
75. Prinz C. *Basiswissen Innere Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. Springer-Lehrbuch
76. Franchis R de, et al. *Journal of hepatology*. 2022;76:959-974
77. Garcia-Tsao G, et al. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102:2086-2102
78. Franchis R de, et al. *Journal of hepatology*. 1992;15:256-261
79. Garcia-Tsao G, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2017;65:310-335
80. Jakab SS, et al. *Clinics in liver disease*. 2020;24:335-350
81. Abraldes JG, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2016;64:2173-2184
82. *Journal of hepatology*. 2015;63:237-264
83. Sousa M, et al. *Revista espanola de enfermedades digestivas*. 2017;109:704-707
84. Reiberger T. *Hepatology communications*. 2022;6:950-964
85. Danielsen KV, et al. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2021;41:2149-2158
86. Song J, et al. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2018;42:216-226
87. Colecchia A, et al. *Gastroenterology*. 2012;143:646-654
88. Roccarina D, et al. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2018;12:155-164
89. Flemming JA, et al. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61:62-69
90. Berzigotti A, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014;59:729-731
91. Goodman ZD. *Journal of hepatology*. 2007;47:598-607
92. Boyd A, et al. *Frontline gastroenterology*. 2020;11:40-47

93. Dohan A, et al. *Diagnostic and interventional imaging*. 2015;96:571-577
94. Rockey DC, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009;49:1017-1044
95. Davison BA, et al. *Journal of hepatology*. 2020;73:1322-1332
96. Roeb E, et al. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2015;53:668-723
97. Bedossa P, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1996;24:289-293
98. Roeb E, et al. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2022;60:1346-1421
99. Kleiner DE, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2005;41:1313-1321
100. Franchis R de. *Journal of hepatology*. 2015;63:743-752
101. Perelló A, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999;30:1393-1397
102. Greinert R, et al. *Gastroenterologie up2date*. 2016;12:4-7
103. La Mura V, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010;51:2108-2116
104. Reiberger T. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2011;10:28-33
105. Boregowda U, et al. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2019;10:1-21
106. Turco L, et al. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2023;43:1183-1194
107. Bätge B, et al. *Basislehrbuch Innere Medizin: Kompakt - greifbar - verständlich ; [Plus im Web, mediscript]*. 5. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013
108. Denzer U. *Gastroenterologie up2date*. 2013;09:81-93
109. Cook N, et al. *Frontiers in medicine*. 2019;6:61
110. Kreimeyer H, et al. *VD*. 2023;41:186-193
111. *Journal of hepatology*. 2021;75:659-689
112. Kamath PS, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001;33:464-470
113. Yu AS, et al. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2001;15:729-738
114. Wiesner RH, et al. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2001;7:567-580
115. Pugh RN, et al. *The British journal of surgery*. 1973;60:646-649
116. Mansour A, et al. *Surgery*. 1997;122:730-5; discussion 735-6
117. Garrison RN, et al. *Annals of surgery*. 1984;199:648-655
118. Infante-Rivard C, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1987;7:660-664
119. Schirmacher P, et al. *Der Pathologe*. 2004;25:337-348
120. Heller MT, et al. *Radiologic clinics of North America*. 2014;52:1163-1175
121. Lörke J, et al. *Dtsch Arztebl; 104(24): A-1752 / B-1547 / C-1486;2007*
122. Faria SC, et al. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29:1615-1635

123. Xu X-Y, et al. *World journal of clinical cases*. 2019;7:2022-2037
124. Ozturk A, et al. *Abdominal radiology (New York)*. 2022;47:3037-3050
125. Singh S, et al. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13:440-451.e6
126. Venkatesh SK, et al. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;37:544-555
127. Dhyani M, et al. *Abdominal imaging*. 2015;40:698-708
128. Bruno C, et al. *Insights into imaging*. 2016;7:735-746
129. Kyriakidou G, et al. *PloS one*. 2018;13:e0204095
130. Muller M, et al. *Ultrasound in medicine & biology*. 2009;35:219-229
131. Lin Y, et al. *PloS one*. 2020;15:e0227358
132. Ferraioli G, et al. *Ultrasound in medicine & biology*. 2018;44:2419-2440
133. Vizzutti F, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007;45:1290-1297
134. Yin M, et al. *AJR. American journal of roentgenology*. 2011;197:64-70
135. Yin M, et al. *AJR. American journal of roentgenology*. 2011;197:64-70
136. Standish RA, et al. *Gut*. 2006;55:569-578
137. Berger A, et al. *Clinical and translational gastroenterology*. 2019;10:e00023
138. Berzigotti A. *Journal of hepatology*. 2017;67:399-411
139. Bosch J, et al. *The Medical clinics of North America*. 1989;73:931-953
140. Stefanescu H, et al. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020;40:175-185
141. Augustin S, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2017;66:1980-1988
142. Stefanescu H, et al. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26:164-170
143. Ma X, et al. *PloS one*. 2016;11:e0165786
144. Colecchia A, et al. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27:992-1001
145. Bastard C, et al. *Ultrasound in medicine & biology*. 2018;44:1616-1626
146. Wang H, et al. *Journal of hepatology*. 2021;74:584-592
147. Garcia-Tsao G, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010;51:1445-1449
148. Villanueva C, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2016;63:197-206
149. Villanueva C, et al. *Lancet (London, England)*. 2019;393:1597-1608
150. Sharma M, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2019;69:1657-1675
151. Reynaert H, et al. *Gut*. 2002;50:571-581
152. Meng D, et al. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2018;108:1617-1627
153. Araújo Júnior RF de, et al. *PloS one*. 2016;11:e0148868
154. Ding Q, et al. *World journal of gastroenterology*. 2015;21:9566-9576
155. Bakris GL, et al. *JAMA*. 2004;292:2227-2236

156. Sinagra E, et al. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39:557-568
157. Villanueva C, et al. *Journal of hepatology*. 2022;77:1014-1025
158. Turco L, et al. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2020;18:313-327.e6
159. Turco L, et al. *Clinical liver disease*. 2022;20:1-4
160. Rössle M. *Journal of hepatology*. 2013;59:1081-1093
161. Armandi A, et al. *European radiology experimental*. 2023;7:79
162. Echosens. *FibroScan 630 EUROPE – User guide (DE)*. Version 12 (E303M007.12). Paris: Echosens; 2022. (Software-Version 4.1).
163. Pons M, et al. *The American journal of gastroenterology*. 2021;116:723-732
164. Vuille-Lessard É, et al. *Clinics in liver disease*. 2021;25:253-289
165. Zhang X, et al. *Journal of hepatology*. 2023;78:574-583
166. Jachs M, et al. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2024;9:1111-1120
167. Gaspar R, et al. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2023;38:1840-1846
168. Rigamonti C, et al. *JHEP reports : innovation in hepatology*. 2024;6:100952
169. D'Amico G, et al. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39:1180-1193
170. Ripoll C, et al. *Gastroenterology*. 2007;133:481-488
171. Garcia-Tsao G, et al. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1985;5:419-424

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Schattenberg, für die engagierte Betreuung, seine stetige Unterstützung und die wertvollen wissenschaftlichen Impulse, die mein Interesse am Fachgebiet nachhaltig geprägt haben. Der regelmäßige fachliche Austausch sowie die Möglichkeit, meine Arbeit auf Kongressen in Hamburg und Bad Kreuznach zu präsentieren, trugen maßgeblich zu meiner persönlichen und akademischen Weiterentwicklung bei. Ebenso danke ich meinem Zweitgutachter für seine Unterstützung im Rahmen dieser Dissertation durch die sorgfältige Begutachtung.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Dr. Armandi, der mich in der gesamten Zeit mit wertvollen Ratschlägen begleitete und mich für die Forschung begeisterte. Mein herzlicher Dank richtet sich zudem an das gesamte Team der Leberambulanz der I. Medizinischen Klinik. Durch ihre engagierte Mitarbeit und kollegiale Unterstützung wurde die Umsetzung dieser Studie erst möglich gemacht. Auch die Zusammenarbeit mit meinen KommilitonInnen war von starkem Teamgeist und gegenseitiger Unterstützung geprägt und machte die Promotionszeit zu einer bereichernden Erfahrung.

Besonders dankbar bin ich meiner Familie – meinen Eltern, meinen Schwestern, meinem Partner und meinen Freunden, für ihre liebevolle Unterstützung und ihren Rückhalt.

Nicht zuletzt danke ich allen PatientInnen, die durch ihre Teilnahme maßgeblich zum Gelingen dieser Studie beigetragen haben.

9 Tabellarischer Lebenslauf

