

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der  
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Verbesserung der Abschätzung des portosystemischen Gradienten vor TIPS-  
Implantation durch Hinzunahme des zentralen Venendrucks zu nicht-invasiven  
Scoring-Systemen

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

Vorgelegt von

Tilla Frederike Löw  
aus Offenbach a.M.

Mainz, 2025

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

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 22. Oktober 2025

Nachnutzungslizenz: Urheberrechtsschutz (in C-1.0)

## **Widmung**

Meiner Familie – für Eure Liebe, Euren Rückhalt und Euer Vertrauen.

Lukas – für Deine Unterstützung, Geduld und Ermutigung in jeder Phase dieses Weges.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
1 Einleitung und Zielsetzung .....	10
2 Literaturdiskussion.....	14
2.1 Leberzirrhose.....	14
2.1.1 Definitionen und Epidemiologie .....	14
2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren .....	15
2.1.3 Pathogenese.....	16
2.1.4 Klinik und Komplikationen.....	19
2.1.5 Diagnostik .....	22
2.1.6 Therapie.....	27
2.2 Portale Hypertension .....	29
2.2.1 Definition und Ätiologie .....	29
2.2.2 Symptome und Komplikationen .....	31
2.2.3 Diagnostik .....	38
2.2.4 Therapie.....	43
2.3 Vorhersage der portalen Hypertension anhand von Schnittbildgebung .....	48
3 Material und Methoden.....	50
3.1 Datenerhebung .....	50
3.1.1 Patient:innenkollektiv .....	50
3.1.2 Durchführung TIPS .....	52
3.1.3 Nachsorge .....	52
3.1.4 Datenanalyse.....	52
3.2 Scoring-Systeme zur Schätzung von CSPH.....	55
3.3 Statistik .....	58
4 Ergebnisse.....	59
5 Diskussion .....	71
5.1 Diskussion der Datenerfassung, des Studiendesigns & der Methodik .....	73

5.2 Vergleich der verschiedenen Scores und Patient:innenpopulationen .....	74
5.3 Vergleich der eigenen Studienergebnisse mit den Originalpublikationen.....	81
5.4 Ergänzung der Scores durch den zentralen Venendruck.....	83
5.5 Limitationen .....	85
5.6 Fazit & Ausblick .....	87
6 Zusammenfassung .....	88
6.1 Einleitung und Ziele der Arbeit.....	88
6.2 Material und Methoden .....	88
6.3 Ergebnisse.....	88
6.4 Schlussfolgerung .....	89
7 Literaturverzeichnis .....	90
8 Danksagung .....	97
9 Tabellarischer Lebenslauf .....	98

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ALBI</b>	Albumin-Bilirubin-Score
<b>ALT</b>	Alanin-Aminotransferase
<b>APRI</b>	AST-to-platelet-ratio-Index
<b>ARFI</b>	Acoustic Radiation Force Imaging (Scherwellen-Elastographie)
<b>AST</b>	Aspartat-Aminotransferase
<b>BRTO</b>	Ballon-gestützte retrograde transvenöse Obliteration
<b>CEUS</b>	Kontrastmittelgestützter Ultraschall
<b>CSPH</b>	Klinisch signifikante portale Hypertension
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>EUS</b>	Endoskopischer Ultraschall
<b>FHVP</b>	Freier hepatischer Venendruck
<b>FIB-4</b>	Fibrosis-4-Index
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>HBV</b>	Hepatitis-B-Virus
<b>HCC</b>	Hepatozelluläres Karzinom
<b>HCV</b>	Hepatitis-C-Virus
<b>HE</b>	Hepatische Enzephalopathie
<b>HRS</b>	Hepatorenales Syndrom
<b>HSCs</b>	Hepatische Sternzellen
<b>HVPG</b>	Hepatisch venöser Druckgradient
<b>INR</b>	International normalized ratio
<b>LSN</b>	Leberoberflächen-Nodularität
<b>LSVR</b>	Liver segmental volume ratio
<b>MASH</b>	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis
<b>MELD</b>	Model for end-stage liver disease
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NASH</b>	Nichtalkoholische Steatohepatitis
<b>NITs</b>	Nicht-invasive Tests
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>NPW</b>	Negativer prädiktiver Wert
<b>NSBB</b>	Nicht-selektive $\beta$ -Blocker
<b>PHC</b>	Portale hypertensive Kolopathie
<b>PHG</b>	Portale hypertensive Gastropathie
<b>PPW</b>	Positiver prädiktiver Wert
<b>PSG</b>	Portosystemischer Gradient

<b>PTFE</b>	Polytetrafluorethylen
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>SPSS</b>	Spontane portosystemische Shunts
<b>SSWE</b>	Supersonic-Scherwellen-Elastographie
<b>TE</b>	Transiente Elastographie
<b>TIPS</b>	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent
<b>VCI</b>	Vena cava inferior
<b>VEGF</b>	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
<b>WHVP</b>	Wedged hepatic venous pressure (Lebervenenverschlussdruck)
<b>ZVD</b>	Zentraler Venendruck

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologische und klinische Progression der Leberzirrhose .....	18
Abbildung 2: Entstehung Ösophagusvarizen .....	34
Abbildung 3: Blutfluss bei TIPS .....	46
Abbildung 4: Flow Chart Patient:innenselektion.....	51
Abbildung 5: Beispielbilder Lebervolumetrie .....	53
Abbildung 6: Beispielbilder Milzvolumetrie .....	54
Abbildung 7: Verteilung der PSG-Werte in der Kohorte .....	59
Abbildung 8: ROC-Kurve für Score 1 (Iranmanesh et al.).....	62
Abbildung 9: ROC-Kurve für Score 2 (PH-Score) .....	62
Abbildung 10: ROC-Kurve für Score 3 Rule-In (Heo et al.).....	63
Abbildung 11: ROC-Kurve für Score 3 Rule-Out (Heo et al.).....	63
Abbildung 12: ROC-Kurve für Score 4 (MELD-Score) .....	64
Abbildung 13: ROC-Kurve für Score 5 (Fib-4-Index).....	64
Abbildung 14: ROC-Kurve für Score 6 (APRI) .....	65
Abbildung 16: Vergleich der ROC-Kurven vor und nach Hinzufügen des VCI-Durchmessers .....	67

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Score (34).....	26
Tabelle 2: Hauptsymptome und -komplikationen der portalen Hypertension (17) .....	31
Tabelle 3: Nicht-invasive Scoring-Systeme zur Diagnostik der portalen Hypertension basierend auf CT-Daten.....	56
Tabelle 4: Nicht-invasive Scoring-Systeme zur Diagnostik der portalen Hypertension basierend auf Laborwerten .....	57
Tabelle 5: Grundlegende Charakteristika der Kohorte .....	60
Tabelle 6: Head-to-head-Vergleich der optimierten AUCs der verschiedenen Scoring-Systeme mithilfe des DeLong-Tests.....	66
Tabelle 7: Regressionskoeffizienten für Score 1 und 2 mit Hinzunahme des VCI-Durchmessers .....	68
Tabelle 8: Kontingenztabellen für Score 1 und 2 und die Erweiterung dieser Scores unter Verwendung des VCI-Durchmessers als Surrogat für den ZVD .....	69

# 1 Einleitung und Zielsetzung

Die Leberzirrhose als histopathologisches Resultat verschiedener chronischer Lebererkrankungen spielt epidemiologisch aufgrund ihrer Häufigkeit sowie ihrer globalen Ausbreitung eine große Rolle (1). Insgesamt stellt die Erkrankung weltweit die 11. häufigste Todesursache dar (2). In Bezug auf die Prognose bei Patient:innen mit Leberzirrhose ist das Auftreten einer klinisch signifikanten portalen Hypertonie (CSPH) ein entscheidender Faktor und steht in direktem Zusammenhang mit einer signifikanten Reduktion der Überlebensrate (3). Die portale Hypertension bildet die Hauptgrundlage für die Entstehung signifikanter Komplikationen der Leberzirrhose und ist somit verantwortlich für die hohe Morbidität und schlussendlich auch Mortalität chronischer Lebererkrankungen (4).

Eine adäquate Einschätzung und Diagnose der portalen Hypertension ist aus diesem Grund unabdingbar, wenn es darum geht die gravierenden Komplikationen und eine Dekompensation der Leberzirrhose zu verhindern. Zum aktuellen Zeitpunkt stellt die invasive Messung des hepatisch venösen Druckgradienten (HVPG) die genaueste Methode zur Einschätzung des Ausmaßes der portalen Hypertension dar (5, 6). Dies resultiert aus der Tatsache, dass ein Druckanstieg in der Vena portae hepatis zu einem Anstieg des portosystemischen Druckgradienten führt (6). Der HVPG als Indikator für die Prognose bei Patient:innen mit Leberzirrhose ist aufgrund seiner hohen Zuverlässigkeit von großer Bedeutung. Auch die direkte Messung des portosystemischen Gradienten (PSG) ist eine Möglichkeit der invasiven Messung. Hierbei wird der direkt in der Pfortader gemessene Druck mit dem zentralen Venendruck (ZVD) verglichen, welcher wiederum im Rahmen eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt-Verfahrens (TIPS) im rechten Vorhof gemessen wird. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich bei beiden Methoden um invasive Verfahren handelt, welche mit entsprechenden Risiken behaftet sind (5, 6). Zu diesen zählen bei der HVPG-Messung beispielsweise lokale Schmerzen und Verletzungen an der Punktionsstelle, Blutungen, Infektionen sowie temporäre Herzrhythmusstörungen und vagale Reaktionen (7, 8).

Idealerweise sollte zur Diagnostik ein Spektrum an nicht-invasiven Verfahren vorliegen, um die Risiken von invasiven Methoden zu umgehen und möglichst niedrigschwellig und effizient eine optimale Diagnostik zu betreiben.

Zu diesem Zweck wurden in aktuellen Forschungen Scoring-Systeme entwickelt, die entweder auf Serummarkern basieren oder schnittbildbasiert aus Computer- oder Magnetresonanztomographien (CT / MRT) abgeleitet werden (9).

Im Rahmen dieser Studie vergleichen wir drei ausgewählte Serum-Scores sowie drei bildgebende Scores auf ihre Fähigkeit hin, das Ausmaß des Druckunterschieds zwischen portalvenösem und venösem System vorherzusagen und stellen sie zu diesem Zweck den invasiven Druckmessungen gegenüber.

Zu den Serum-Scores gehören der „Model for end-stage liver disease“ (MELD)-Score, der „Fibrosis-4-Index“ (FIB-4) und der „AST-to-platelet-ratio-Index“ (APRI). Zu den bildgebenden Scores gehören derjenige nach Iranmanesh et al., der PH-Score nach Kihira et al. und der Score nach Heo et al.:

Score 1 nach Iranmanesh et al. stellt ein bildgebendes Scoringssystem dar, welches sich durch eine Formel errechnet, nach der das Leber-zu-Milz-Volumenverhältnis mit dem Vorliegen perihepatischen Aszites kombiniert wird (10).

Der zweite bildgebende Score, Score 2 nach Kihira et al., ergibt sich aus der Anzahl der Varizenstellen (0: keine Varizen, 1: eine Varizenstelle, 2: zwei Varizenstellen und 3: drei oder mehr Varizenstellen), dem Aszitesvolumen (0: kein Aszites, 1: minimale perihepatische und perisplenische Flüssigkeit, 2: intraperitoneale Flüssigkeit ohne signifikante Bauchdeckenausdehnung und 3: Flüssigkeit, die eine signifikante Bauchdeckenausdehnung verursacht) sowie dem maximalen kraniokaudalen Durchmesser der Milz (0: Größe unter 13 cm, 1: Größe zwischen 13 und 15 cm, 2: Größe zwischen 15 und 20 cm und 3: Größe über 20 cm) (9). Alle drei Messwerte wurden für den zusammengesetzten PH-Score addiert (9).

Score 3 nach Heo et al. bewertet zum einen das Vorhandensein einer Splenomegalie und zum anderen, ob mindestens ein weiterer bildgebender Befund wie gastroösophageale Varizen, spontane portosystemische Shunts (SPSS) oder Aszites vorhanden sind und nutzt dies zur Erkennung, beziehungsweise zum Ausschluss einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (11). Zu diesem Zweck wird der Score noch einmal unterteilt in die so genannten „Rule-In“- und die „Rule-Out“-Kriterien. Erstere dienen hierbei der Bestätigung der Diagnose, wohingegen letztere einen Ausschluss der Diagnose ermöglichen (11).

Zu den Serum-Scores gehören der MELD-Score, welcher Kreatinin-Konzentration, Gesamtbilirubin und die „International normalized ratio“ (INR) bewertet, der FIB-4, welcher Alter, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie die Thrombozytenzahl berücksichtigt und der APRI, welcher das Verhältnis von AST zur Thrombozytenzahl wiedergibt.

In den bisherigen vorliegenden bildgebenden Scoring-Systemen werden vor allem Veränderungen des portalvenösen Systems zur Bewertung des PSG betrachtet.

Der PSG ergibt sich aus der Subtraktion des Drucks der Vena cava inferior vom Druck der Portalvene (6). Ab einem PSG von  $> 5$  mmHg liegt eine portale Hypertension vor (12).

Auffällig bei den bildgebenden Scores ist, dass keines der bestehenden Systeme Schätzungen für den ZVD beinhaltet.

Im Rahmen dieser Untersuchung haben wir zusätzlich eine Schätzung des ZVD zur Verbesserung der Leistung solcher nicht-invasiver Bewertungssysteme des portosystemischen Gradienten in Betracht gezogen.

Ziel unserer Untersuchung war es, mit Hinzuziehen des größten Durchmessers der Vena cava inferior (VCI) als geeigneten Schätzmarker für den ZVD (13), die Vorhersage des PSG zu verbessern. Unsere Hypothese ist hierbei, dass durch die Hinzunahme eines Schätzmarkers für den ZVD eine wesentliche Verbesserung der Genauigkeit bildgebender Scoring-Systeme zur Vorhersage des Druckunterschieds zwischen portalvenösem und venösem System gelingen kann.

Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass der ZVD einen der beiden Parameter zur Berechnung des portosystemischen Gradienten darstellt. Eine Addition dieses Faktors sollte demnach erhebliche Auswirkungen auf die Präzision der Aussagekraft des Diagnose-Scores haben und in Zukunft eventuell eine Rolle in der Diagnostik der portalen Hypertension spielen.

Zur Überprüfung dieser Fragestellung wurden 314 Patient:innen zwischen Februar 2010 und Dezember 2022 eingeschlossen, die sich an unserem tertiären Zentrum der Universitätsmedizin Mainz einer TIPS-Implantation unterzogen. Die Patient:innen erhielten vor TIPS-Anlage eine CT- sowie eine umfassende Laboruntersuchung. Die Klassifikationsgenauigkeit der Scores für diese Fälle wurde anschließend systematisch anhand der bildbasierten Scores von Iranmanesh et al. (Score 1) Kihira et al. (Score 2) und Heo et al. (Score 3), sowie der Laborwert-basierten Scores (MELD, FIB-4, APRI) (Score 4-6) bewertet. Es wurden zudem die Unterschiede zwischen den Untergruppen der Patient:innen mit und ohne signifikant erhöhten Druckgradienten ( $\text{PSG} > 10$  mmHg) analysiert.

Primär sollen folgende Fragestellungen überprüft werden:

1. Wie stellt sich die Genauigkeit der nicht-invasiven Scoring-Systeme zur Vorhersage erhöhter PSG-Werte in einer Kohorte von TIPS-Patient:innen, für die direkt ermittelte portal- und zentralvenöse Druckmessungen verfügbar sind, dar?
2. Kann die Einbeziehung einer Schätzung des ZVD die Leistung nicht-invasiver Scoring-Systeme zur Vorhersage erhöhter PSG-Werte verbessern?

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Leberzirrhose**

#### **2.1.1 Definitionen und Epidemiologie**

Die Leberzirrhose ist das Endstadium verschiedener chronischer Lebererkrankungen und ist gekennzeichnet durch eine entzündlich-fibröse Transformation der Leber mit einhergehender sukzessiver Destruktion des Parenchyms und der Gefäßstrukturen. Auf histologischer Ebene stellt sich dies durch eine diffuse Bildung knotiger Regenerate und bindegewebiger Septen dar (14, 15).

Klinisch wird die Leberzirrhose als dynamischer Prozess betrachtet, welcher zu fortschreitendem Funktionsverlust und Veränderung des Blutflusses führt. Bei fehlender Therapie mündet die Erkrankung unweigerlich in einer Dekompensation mit Notwendigkeit einer Lebertransplantation (14). Neuere Studienergebnisse zeigen jedoch, dass der dynamische Prozess der Leberfibrosierung und auch der frühen Zirrhose bei entsprechender Therapie reversibel sein kann (16).

Die durch die Leberzirrhose verursachte Symptomatik ist abhängig vom Stadium der Erkrankung und resultiert aus den durch die pathologischen Veränderungen verursachten Komplikationen. Diese Komplikationen führen zu einer Dekompensation der Erkrankung. Die Einteilung in kompensierte beziehungsweise dekompenzierte Leberzirrhose ist daher klinisch von großer Relevanz (17). Klinisch zeigt sich der Progress vom kompensierten zum dekompenzierten Stadium durch das Auftreten von Varizenblutungen, Aszites und hepatischer Enzephalopathie (18).

Die Leberzirrhose ist eine häufige Erkrankung und in Industrieländern ein zunehmend wachsender Grund sowohl für Morbidität als auch für Mortalität (14). Die Inzidenz der Leberzirrhose beträgt in Deutschland circa 250 pro 100.000 pro Jahr, wobei Männer etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen (15). Epidemiologische Daten lassen vermuten, dass weltweit sowohl Prävalenz, als auch klinische Auswirkungen chronischer Lebererkrankungen und Leberzirrhose zunehmen (19). Insgesamt sind genaue Angaben bezüglich der Prävalenz kritisch zu bewerten, da die Leberzirrhose aufgrund mangelnder Symptomatik in Anfangsstadien oft unentdeckt bleibt (14).

Die Leberzirrhose stellt die Hauptindikation für Lebertransplantationen in ganz Europa dar (14).

Pro Jahr treten in Europa etwa 170.000 Todesfälle ausgehend von einer Leberzirrhose auf. Damit ist die Erkrankung hier für circa 1,8 % aller Todesfälle verantwortlich (20). Weltweit ist die Leberzirrhose die 11. häufigste Todesursache, jährlich können 1 Millionen Tode auf eine Leberzirrhose zurückgeführt werden (2, 14).

### **2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die Entwicklung einer Leberzirrhose beruht auf dem Vorhandensein einer chronischen Lebererkrankung, welche wiederum verschiedene Ursachen haben kann.

Die in Deutschland häufigste Ursache für die Entwicklung einer Leberzirrhose ist äthyltoxischer Natur und beruht auf einem chronischen Alkoholabusus (20). Die zweithäufigste Ursache stellen Virushepatitiden dar, vor allem die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV). Bei Vorliegen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion kommt es bei 20-30 % der Patient:innen innerhalb von 20-30 Jahren zur Entwicklung einer Leberzirrhose. Chronischer Alkoholabusus kann eine Verstärkung eines bereits bestehenden, beispielsweise Hepatitis-induzierten Leberschadens hervorrufen. Extremer Alkoholkonsum kann jedoch auch autonom eine fortschreitende Fibrose induzieren, stellt somit also sowohl Ursache als auch Risikofaktor dar. Die Betitelung einer klaren Ursache bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren ist damit häufig schwierig und die Ätiologie als multifaktoriell anzusehen (17).

In anderen Gegenden der Welt stellt sich die Verteilung der verschiedenen Ätiologien variabel dar. In Subsahara Afrika und Teilen Asiens liegt das Hepatitis-B-Virus (HBV) endemisch vor. Die vorherrschende Ursache für eine Leberzirrhose ist hier eine Hepatitis-B-Infektion. Bei bestehender chronischer Hepatitis-B-Infektion kommt es bei circa 20 % der Patient:innen zur Ausbildung einer Leberzirrhose (14, 17).

Weitere mögliche Ursachen stellen die Autoimmunhepatitis, die biliäre Cholangitis und die bislang als „nichtalkoholische Steatohepatitis“ (NASH) bekannte „Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis“ (MASH) dar (17). Letztere ist frei übersetzt als Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis zu bezeichnen, wobei der offizielle deutsche Begriff zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht feststeht (21).

Durch Zunahme von Risikofaktoren wie Adipositas und Diabetes mellitus kommt es besonders in den westlichen Industrieländern immer mehr zum Auftreten einer Metabolischen Dysfunktions-assoziierten Steatohepatitis. Diese kann, vor allem bei ausgeprägtem Vorliegen eines metabolischen Syndroms, zur Ausbildung einer Leberzirrhose führen (17). Neuere Schätzungen geben Anlass zu der Annahme, dass im nächsten Jahrzehnt die Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis führende Ursache für die Indikation einer Lebertransplantation bei Leberzirrhose werden könnte (16).

Auch genetische Faktoren wie verschiedene Nukleotid-Polymorphismen sind mit der Entstehung einer nicht-alkoholischen, aber auch mit der Entstehung einer alkoholbedingten Zirrhose assoziiert (2).

Hereditär bedingte Stoffwechselerkrankungen wie Hämochromatose, Morbus Wilson,  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel oder die zystische Fibrose können ebenfalls eine Leberzirrhose bedingen. Seltener Ursachen stellen bei länger bestehender Rechtsherzinsuffizienz eine kardiale Zirrhose, tropische Infektionen wie die Bilharziose, sowie toxische Verursacher, z.B. Vinylchlorid oder eine Methotrexat-Langzeittherapie dar (17).

### **2.1.3 Pathogenese**

Der Ursprung der hepatischen Zirrhose beruht auf unterschiedlichen Ursachen, die eine chronische Lebererkrankung bedingen können. Unabhängig von der Ätiologie kommt es zu einer fibrotischen Transformation des Gewebes, welches eine narbenähnliche Struktur aufweist. Die Veränderungen der extrazellulären Matrix sind sowohl qualitativer, als auch quantitativer Natur (22).

Bei der Entstehung der Leberzirrhose kommt es zunächst durch eine Dysregulation der Fibrolyse sowie einer gesteigerten Fibrogenese zur Entwicklung einer Leberfibrose. Diese entsteht durch eine vermehrte Aktivierung hepatischer Sternzellen (HSCs), ausgelöst durch die verschiedenen Risikofaktoren wie beispielsweise virale Infektionen, Alkohol und fettreiche Ernährung (23). Die transformierten HSCs ähneln in ihrer Struktur Myofibroblasten, sind kontraktile, proliferativ und fibrogen. Die HSCs reagieren mit einer vermehrten Ablagerung von Kollagen und extrazellulärer Matrix mit veränderter Zusammensetzung. Zudem stimulieren die transformierten Zellen die Synthese Fibrogenese-fördernder Wachstumsfaktoren (24).

Im Verlauf kommt es zu einer chronischen Inflammation und einer gesteigerten Angiogenese sowie vaskulärer Okklusion. Aufgrund von Angiogenese und Verlust des Lebergewebes

kommt zu mikrovaskulären Veränderungen und Bildung intrahepatischer Shunts. Die histologischen Strukturveränderungen führen zu einer Anomalie der hepatischen Angioarchitektur und einer Erhöhung des Widerstandes des portalen Blutstroms. Diese Mechanismen resultieren in der beginnenden Entwicklung einer portalen Hypertonie (2).

Durch die Leberfunktionsstörung liegt eine verminderte Stickstoffmonoxid-Synthase-Aktivität vor, sodass es zu einer Unterproduktion des wichtigsten Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) kommt. Gleichzeitig liegt eine verstärkte Produktion vasokonstriktiver Substanzen vor (14).

Es entsteht eine Dysbalance zwischen Vasokonstriktoren und Vasodilatoren, wodurch faktisch eine Vasokonstriktion vorliegt, die eine dynamische Komponente im hepatischen Widerstand darstellt und so zu raschen Veränderungen des portalen Drucks führen kann (2). Die Produktion von NO kann als akute Reaktion auf Infektionen noch weiter abnehmen (2).

Die Verringerung des wichtigsten Vasodilatators trägt zu einem weiteren Anstieg des hepatischen Widerstandes und zur Erhöhung des portalen Drucks bei. Der Anstieg des portalen Drucks führt zu zirkulatorischen Auffälligkeiten wie der Entwicklung einer splanchnischen arteriellen Vasodilatation (2).

In der splanchnischen Zirkulation wird, als Reaktion auf die Scherspannung der Gefäße, die Produktion von NO durch Endothelzellen erhöht. Im späteren Verlauf erfolgt hier die Erhöhung der NO-Produktion auch durch bakterielle Translokation und die anhaltende Entzündungsreaktion (2). Der so entstehende Anstieg des portalen Blutflusses führt gemeinsam mit dem erhöhten intrahepatischen Widerstand zur Entstehung einer portalen Hypertonie.

Das splanchnische Gefäßbett macht etwa 25 % des systemischen Gefäßwiderstandes aus, wodurch die splanchnische Vasodilatation mit einem Rückgang des effektiven arteriellen Blutvolumens und somit in Konsequenz mit einer systemischen arteriellen Hypotonie einhergeht. Es kommt zur arteriellen Unterfüllung und zur Aktivierung von portosystemischen Kollateralen wie beispielsweise am gastroösophagealen Übergang (2). Außerdem kommt es zu einer verstärkten Angiogenese und Freisetzung von Vasopressin.

Ziel dieses autoregulativen Mechanismus ist es die Vasodilatation auszugleichen und eine Natrium- und Wasserretention zu erreichen. Dies führt zu einem Anstieg des Plasmavolumens, von dem ein Teil als Aszites in den Peritonealraum gelangt (2).

Das Ausmaß der portalen Hypertonie ist insgesamt ausschlaggebend für die Entwicklung von Komplikationen im Zuge des Krankheitsverlaufs der Leberzirrhose (2).

Der schematische Ablauf der pathophysiologischen sowie klinischen Progression der Leberzirrhose wird in Abbildung 1 veranschaulicht (25).

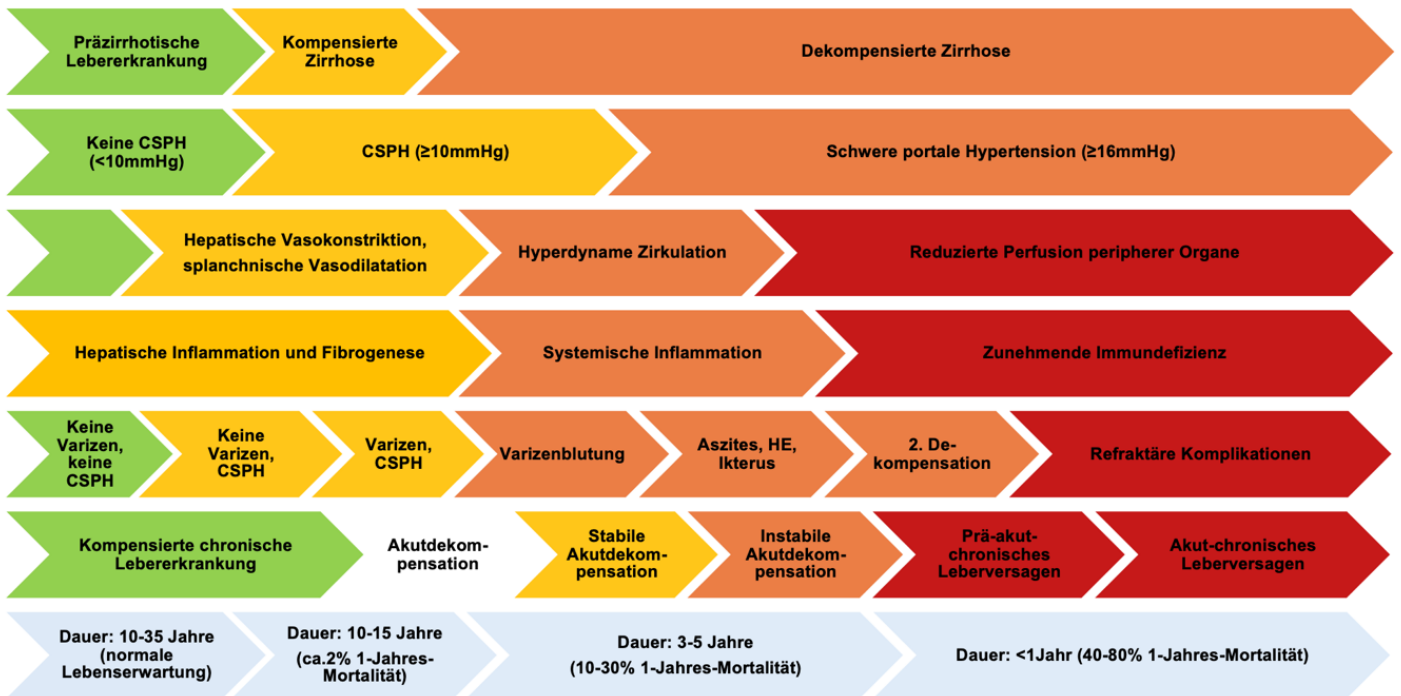


Abbildung 1: Pathophysiologische und klinische Progression der Leberzirrhose (modifiziert nach Bruns et al.(25))

## 2.1.4 Klinik und Komplikationen

Zu Beginn der Erkrankung kann eine bereits bestehende Leberzirrhose in vielen Fällen symptomfrei sein. Auch die Laborparameter können, sofern die Zirrhose kompensiert ist, im physiologischen Bereich liegen. Oft kann sie als Zufallsbefund beispielsweise bei elektiven chirurgischen Eingriffen auffällig werden (17). Es kann eine unspezifische Symptomatik mit Manifestation in Form von Müdigkeit und Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Druck- und Völlegefühl im rechten Epigastrium und einer Veränderung der Laborwerte eintreten (16, 17).

Der Verlauf der Erkrankung sowie die spezifische Symptomatik ist gekennzeichnet durch das Eintreten der verschiedenen Komplikationen. Erstvorstellung erfolgt in den meisten Fällen bei Symptomen, welche durch bereits eingetretene Komplikationen verursacht sind (17).

Klassische körperliche Zeichen der Leberzirrhose sind eine tastbar vergrößerte Leber (und Milz), Sklerenikterus durch mangelnde Aufnahme beziehungsweise Glucuronidierung von Bilirubin, Palmarerythem sowie „Spider naevi“, welche durch Angioneogenese bedingte Teleangiektasien (sternförmig erweiterte arterielle Gefäße) sind (17).

Auch Veränderungen der Fingernägel, so genannte „Uhrglasnägel“, Muskelschwund sowie eine Zunahme des Bauchumfangs durch Vorliegen eines Aszites sind klassischerweise Zeichen einer bestehenden Leberzirrhose (17).

Hormonstörungen wie Gynäkomastie, Bauch- und Brustglatze, Libidostörungen und Amenorrhö sind ebenfalls mögliche initiale klinische Zeichen (17).

Ein weiteres Symptom kann ein bestehender Pruritus sein. Dieser wird durch eine Ansammlung von Gallensalzen im Blut verursacht und tritt vor allem bei biliär verursachter Leberzirrhose auf (26).

Bei fortgeschrittener Erkrankung liegen in der Regel zahlreiche Symptome vor, welche sich auf die entstandenen Komplikationen der Leberzirrhose zurückführen lassen.

Die Leberzirrhose kann zu verschiedenen Komplikationen führen, die dann ihrerseits wiederum weitere Krankheitsbilder beziehungsweise Symptome verursachen.

Die durch eine Leberzirrhose bedingte portale Hypertension beispielsweise kann zum „Caput medusae“, zu Ösophagusvarizen, einer hypertensiven Gastropathie, Splenomegalie, Hypersplenismus und zum Aszites führen. Der Aszites kann dann weiterführend eine spontane bakterielle Peritonitis bedingen. Die portale Hypertension entwickelt sich im Verlauf der Leberzirrhose aufgrund des zirrhotisch bedingten erhöhten intrahepatischen Widerstandes und zum anderen durch den gesteigerten Blutfluss im Splanchnikusgebiet (17). Sie tritt bei über 60 % der Patient:innen mit einer manifesten Leberzirrhose auf (17). Durch die portale Druckerhöhung kommt es zu einer vermehrten Nutzung von Kollateralkreisläufen. Dies kann zur Ausbildung des typischen „Caput medusae“ führen, einer Stauung der subkutanen Venen im periumbilikalen Bereich. Außerdem kann es zu akut lebensbedrohlichen Sekundärkomplikationen wie dem Auftreten von Ösophagusvarizenblutungen kommen. Bei einer Ruptur der überbelasteten ösophagealen Gefäße beträgt die Mortalität 20-30 % (17). Auch im gastralen Bereich kann es zum Auftreten von Varizen kommen.

Die portale Hypertension kann durch die Druckdysbalancen zur verstärkten Produktion mesenterialer Lymphe und einem damit einhergehenden Aszites, also einer Ansammlung freier Flüssigkeit im Peritoneum, führen. Durch die portale Hypertension wird Lymphe dem osmotischen Gradienten folgend in den Peritonealraum filtriert. Es kommt zu einem Verlust von Wasser, Natrium und Proteinen in die Bauchhöhle, was wiederum zu einer Verringerung des osmotischen Drucks, des Blutvolumens und somit schließlich auch des arteriellen Blutdrucks führt. Durch kompensatorische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) entsteht ein sekundärer Hyperaldosteronismus (17).

Bei bis zu 30 % der Patient:innen mit Aszites kommt es zu einer durch bakterielle Translokation verursachten spontanen Superinfektion des Aszites. Dieses Phänomen wird als spontan-bakterielle Peritonitis bezeichnet (17). Je nach Vorliegen einer spontan-bakteriellen Peritonitis oder nicht, wird der Aszites als kompliziert oder unkompliziert eingestuft (27). Die Prognose bei Auftreten einer Peritonitis ist deutlich verschlechtert, die 1-Jahres-Mortalität wird zwischen 31 % bis zu 93 % eingestuft (28). Aufgrund der Rückstauung durch die portale Hypertension ist eine weitere mögliche Komplikation die Splenomegalie. Diese ist bei der körperlichen Untersuchung unter Umständen tastbar und kann gegebenenfalls mit Schmerzen im linken Epigastrium einhergehen. Des Weiteren können metabolische Komplikationen auftreten. Hierzu zählen das hepatorenale Syndrom, die hepatische Enzephalopathie und das hepatopulmonale Syndrom.

Beim hepatorenalen Syndrom kommt es zum Auftreten eines funktionellen Nierenversagens, ohne dass eine renale Pathologie ersichtlich ist (17). Es liegt eine Reduktion des systemischen

Gefäßwiderstandes und zudem ein gesteigerter Widerstand im renalen Gefäßsystem vor, sodass die renale arterielle Zirkulation signifikant verändert ist. Vor allem Patient:innen mit ausgeprägtem Aszites sind oft von einem hepatorenenalen Syndrom betroffen. Bei einem bestehenden Verdacht müssen andere Ursachen für ein akutes Nierenversagen ausgeschlossen werden (17).

Das hepatorenale Syndrom kann weiter in einen Typ 1 mit signifikanter Verringerung der Kreatinin-Clearance innerhalb von 1-2 Wochen und einen Typ 2 mit Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und erhöhtem Serum-Kreatinin bei insgesamt stabilerem Krankheitsverlauf eingeteilt werden (17). Seit 2015 wird der „Typ 1“ ersetzt durch die Bezeichnung „akutes Nierenversagen – hepatorenales Syndrom“ und „Typ 2“ durch „nicht-akutes Nierenversagen – hepatorenales Syndrom“ (2).

Die hepatische Enzephalopathie ist eine Komplikation, die im Zuge von Leberfunktionsstörungen sowie portosystemischen Shunts auftreten kann und sich als verdeckte oder offensichtliche neuropsychiatrische Anomalie bis hin zum Koma darstellen kann (2). Die Enzephalopathie entwickelt sich durch die Akkumulation neurotoxischer Substanzen wie beispielsweise Ammoniak im Gehirn, da diese aufgrund des Leberschadens sowie der portosystemischen Shunts in geringerem Maße in der Leber eliminiert werden (17).

Auf die Komplikationen, welche in Zusammenhang mit der portalen Hypertension stehen, wird noch einmal ausführlich im Kapitel 2.2.2: „Symptome und Komplikationen der portalen Hypertension“ eingegangen.

Weitere mögliche Komplikationen stellen Koagulopathien dar. Diese können durch einen Mangel in der Synthese von Gerinnungsfaktoren aufgrund der verringerten Leberleistung bedingt sein. Auch ein gestörter Abbau antikoagulatorischer Substanzen kann zu einer Gerinnungsstörung führen. Außerdem kann im Zuge einer Splenomegalie auch eine Thrombozytopenie entstehen (17).

Auch hämatologische Komplikationen der Leberzirrhose, wie beispielsweise Anämien sind möglich. Eine solche kann ebenfalls aufgrund der Splenomegalie, aber auch durch chronische Blutungen oder auch Folsäuremangel bedingt sein (17).

Ebenfalls durch die Erkrankung betroffen können die Knochen werden und es kann zur Osteoporose oder einer Osteomalazie kommen. Die Ursache dieser Komplikationen liegt in der gestörten 25-Hydroxylierung des Vitamin D bei einer gestörten Leberfunktion (17).

Mangelernährung und Sarkopenie sind Komplikationen, die bei einigen Patient:innen mit dekompensierter Leberzirrhose auftreten (2). Beim Vorliegen einer Malnutrition ist außerdem das Risiko für weitere Sekundärkomplikationen wie bakterielle Infektionen und auch hepatische Enzephalopathien erhöht (2).

Je schwerer die vorliegende Leberzirrhose ist, desto höher ist auch das Risiko eine Pfortaderthrombose zu entwickeln (2). Sowohl pro-, als auch antikoagulatorische Faktoren sind bei der Leberzirrhose verringert. In Summe liegt durch den Anstieg von Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor ein prokoagulatorischer Zustand vor. Dies und auch die Abnahme der Pfortaderflussgeschwindigkeit kann zur Entwicklung einer Pfortaderthrombose führen (2). Eine Pfortaderthrombose kann wiederum zu einer weiteren Erhöhung des Portalvenendrucks führen und somit zu einer Risikosteigerung für weitere Komplikationen beitragen (2).

Eine Spätkomplikation der Leberzirrhose ist die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Jährlich entwickeln circa 1-4 % der Patient:innen ein HCC. Aus diesem Grund ist ein sonographisches Screening bei Patient:innen mit Leberzirrhose alle 6 Monate vorgesehen (2). Das mediane Überleben nach Entwicklung eines HCC beträgt, je nach Schweregrad der Ausprägung, zwischen 6 und 24 Monaten (29).

### **2.1.5 Diagnostik**

In der Diagnostik der Leberzirrhose kann zwischen der körperlichen Untersuchung, der Erhebung von Laborparametern, Bildgebung und invasiver Diagnostik unterschieden werden (23).

Das Ziel der Diagnostik ist abhängig vom individuellen Erkrankungsstadium der Patient:innen. Bei vorliegendem Verdacht auf eine kompensierte Leberzirrhose sollten Ursachen für die Erkrankung identifiziert sowie das Ausmaß der Fibrose und das Vorliegen einer portalen Hypertension bestimmt werden, um möglichst Komplikationen zu vermeiden und eine optimale Therapie zu planen (2).

Den Goldstandard der Diagnostik der Leberzirrhose stellt die Leberbiopsie dar (23). Histologische Bewertungssysteme können hierbei sowohl Schweregrad als auch Stadium einer chronischen Hepatitis anzeigen. Der Schweregrad gilt dabei als Maß für die nekrotisch-entzündliche Aktivität, das Stadium als Maß für architektonische und fibrotische Veränderungen (30). Entnommen werden kleinere, fragmentierte Proben, welche durch einen perkutanen Zugang oder über eine transjuguläre Katheterisierung der Lebervene gewonnen

werden. Um eine adäquate Diagnostik zu gewährleisten, sollte ein Präparat mindestens 15 mm lang sein und 6-8 Portaltrakte enthalten (31).

Aufgrund der Invasivität des Verfahrens sollte bei fortgeschrittener Zirrhose eine Biopsie wohlüberlegt werden. Auch potenzielle Komplikationen, Beobachtersvariabilität und Stichprobenfehler, sowie die Tatsache, dass lediglich ein kleiner Ausschnitt der Leberparenchyms bewertet wird, sind Faktoren, die die Leberbiopsie in der klinischen Praxis in ihrer Relevanz als diagnostisches Mittel einschränken (30).

Die Standardmethode zur Bestimmung des Pfortaderdrucks stellt zum aktuellen Zeitpunkt die Katheterisierung der Lebervene mit Messung des hepatisch venösen Druckgradienten dar (31). Da diese genau genommen der Diagnostik der portalen Hypertension dient, wird hierauf genauer im Kapitel 2.2.3 „Diagnostik der portalen Hypertension“ eingegangen.

Die Diagnose einer „Zirrhose“ ist histopathologischer Natur und setzt ein invasives Verfahren voraus. Auf der Baveno VI-Konferenz 2015 wurde in diesem Zusammenhang die Begrifflichkeit der „kompensierten fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung“ eingeführt, welche auf Basis nicht-invasiver Tests (NITs) die Entwicklung möglicher zirrrosebedingter Komplikationen vorhersagen soll (18).

Im Bereich der nicht-invasiven Diagnostik kann zwischen biologischen und physikalischen Ansätzen unterschieden werden (24).

Während bei den biologischen Methoden Biomarker im Serum beurteilt werden, stützen sich die physikalischen Diagnostik-Methoden vor allem auf Ultraschall-basierte Ansätze wie die Transiente Elastographie (TE), bei welcher die Messung der Lebersteifigkeit als Parameter zur Fibrosebeurteilung herangezogen wird (24).

Zu der nicht-invasiven Laborwert-Diagnostik zählen die Serum-Marker. Die Serum-Marker umfassen verschiedene Enzyme, sezernierte Moleküle sowie Plasmaproteine, die für sich allein gesehen unspezifische Entzündungsmarker darstellen. Aus diesem Grund werden sie für die Diagnostik der Leberzirrhose zu spezifischen Marker-Panels zusammengefasst, welche so eine höhere Aussagekraft zur Beurteilung des zirrhotischen Zustandes der Leber besitzen (23).

Insgesamt kann zwischen direkten und indirekten Markern unterschieden werden. Die direkten Marker geben Veränderungen in der Struktur der extrazellulären Matrix wieder und

ermöglichen die quantitative Beurteilung der hepatischen extrazellulären Matrix und deren Ablagerung (23, 30).

Die indirekten Marker geben den Grad der Fibrose indirekt wieder und beinhalten Parameter, die mit den verschiedenen funktionellen Auswirkungen der Fibrose korrelieren. Dazu zählen Zelllyse, beziehungsweise Inflammation (AST und ALT), Cholestase ( $\gamma$ -GT und Bilirubin), Hepatozyten-synthetische Funktion (INR, Cholesterin, ApoA1, Haptoglobin und N-Glykane) und Hypersplenismus (Thrombozytenzahl) (30).

Zum Verständnis der Aussagekraft der verschiedenen Marker ist eine Kenntnis des fibrogenen Prozesses der Leber Voraussetzung. Bei der Pathogenese der Leberzirrhose kommt es durch die verschiedenen Triggerfaktoren über ein Absterben der Hepatozyten zu einer Aktivierung der hepatischen Sternzellen. Diese wiederum kontrollieren die Stase der extrazellulären Matrix durch Sekretion von Matrix-Metallo-Proteasen sowie deren Inhibitoren.

Bei einer weiteren Aktivierung der hepatischen Sternzellen innerhalb der inflammatorischen Phase des fibrogenen Prozesses differenzieren sich diese zu Myofibroblasten. Letztere sezernieren dann stimulierende Zytokine und Komponenten der extrazellulären Matrix. Über einen positiven Feedback-Mechanismus können die sezernierten Zytokine ihrerseits wiederum Myofibroblasten und hepatische Sternzellen stimulieren. Das relevanteste Zytokin hierbei ist TGF- $\beta$ . Es führt zu einer Aktivierung der Extrazellulärmatrix-Produktion und verringert gleichzeitig deren Abbau. Die Myofibroblasten verändern zudem die Struktur der extrazellulären Matrix, indem sie andere Arten von Kollagen, Glykoproteinen und sonstigen Bestandteilen produzieren als physiologischerweise. Die hierdurch erhöhte Steifigkeit der extrazellulären Matrix wird sich teilweise in der nicht-invasiven Diagnostik zunutze gemacht (23).

Zu den etablierten, klinisch relevanten Markern zählen der APRI (zusammengesetzt aus AST und Thrombozytenzahl), FIB-4 (aus Thrombozytenzahl, AST, ALT und dem Patient:innenalter), Fibrotest (aus Haptoglobin,  $\alpha$ 2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1,  $\gamma$ -GT und Bilirubin), ForIns-Index (aus Patient:innenalter, Thrombozytenzahl,  $\gamma$ -GT und Cholesterol), Hyaluronan, der Hepascore (aus Bilirubin,  $\gamma$ -GT, Hyaluronan,  $\alpha$ 2-Makroglobulin, Patient:innenalter und -geschlecht), und der Fibrometer-Score (aus Thrombozytenzahl, Prothrombin-Index, AST,  $\alpha$ 2-Makroglobulin, Hyaluronan, Urea und Patient:innenalter). Die aufgeführten Panels werden in der Primärversorgung als Erstlinien-Screeningtests verwendet (2). Zudem gibt es noch eine Reihe experimenteller Marker, die teilweise bereits vielversprechende Ergebnisse zeigen, klinisch jedoch noch nicht von Relevanz sind (23).

Bei den bildgebenden Verfahren spielen MRT, CT und Sonographie eine Rolle in der Diagnostik. Die MRT dient der Darstellung zirrrosebedingter morphologischer Strukturveränderungen. Mithilfe von Kontrastmittel können zudem Komplikationen der Zirrhose besser dargestellt werden (23). Die MR-Elastographie ist ein spezielleres Verfahren, welches die Zunahme der Steifigkeit des Gewebes durch Veränderung von Wellenlänge und Geschwindigkeit widerspiegelt. Sie stellt ein geeignetes Verfahren für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose dar (23).

Auch mittels CT können morphologische Veränderungen sowie Hinweise auf eine portale Hypertension dargestellt werden. (23).

Aufgrund der breiten Verfügbarkeit sowie dem Ausbleiben von Strahlungsbelastung ist auch die Sonographie eine häufig genutzte Methode in der Diagnostik. Morphologische Auffälligkeiten, Aszites und Splenomegalie können hier ebenfalls detektiert werden (23).

In einigen Fällen wird auch ein kontrastmittelgestützter Ultraschall (CEUS) zur Bewertung der Leberfibrose eingesetzt, welcher die zeitlichen Veränderungen des Flusses aufgrund der Bildung intrahepatischer Shunts aufzeigt (23). Die Elastographie als Bewertungsindikator für die Zunahme der Gewebesteifigkeit der Leber wird auch in der Sonographie gehäuft eingesetzt. Unterschieden wird hier zwischen der Echtzeit-Elastographie und der Scherwellen-Elastographie (23). Bei der TE schließt eine niedrige Lebersteifigkeit mit hoher Sicherheit das Vorliegen einer Fibrose oder Zirrhose aus, das Risiko für falsch negative Ergebnisse ist hierbei vernachlässigbar gering. Eine hohe Lebersteifigkeit gibt Hinweise auf eine bestehende Zirrhose, es gibt jedoch auch verschiedene Aspekte, die falsch positive Ergebnisse generieren können. Hierzu zählen ein Lebervenen- oder Gallenstau, inflammatorische Geschehen in der Leber sowie kürzlich erfolgte Nahrungsaufnahme (32).

Auf die Rolle der bildgebenden Verfahren für die Diagnostik der portalen Hypertension wird im Verlauf im Kapitel 2.2.3: „Diagnostik der portalen Hypertension“ noch einmal näher eingegangen.

#### **2.1.5.1 Klassifikation der Leberzirrhose**

Zur Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose können die so genannten „Child-Pugh-Kriterien“ herangezogen werden. Diese beinhalten den Albuminwert, Bilirubin, den INR, das Vorliegen von Aszites sowie einer Enzephalopathie (33). Je nach bestehenden Werten werden 1 bis 3 Punkte pro Kategorie addiert und es erfolgt die Einteilung in Child-Pugh A mit der geringsten Punkteanzahl (5-6 Punkte), über Child-Pugh B (7-9 Punkte) bis Child C mit der

höchsten Punktzahl (10-15 Punkte). Beim Albumin entspricht 1 Punkt einem Wert von > 3,5 g/dl, 2 Punkte einem Wert von 2,8-3,5 g/dl und 3 Punkte einem Wert von < 2,8 g/dl. Beim Bilirubin sind die Referenzen < 2 mg/dl (1 Punkt), 2-3 mg/dl (2 Punkte), beziehungsweise > 3 mg/dl (3 Punkte). Ein INR < 1,7 entspricht einem Punkt, 1,7-2,2 entsprechen 2 Punkten und > 2,2 entspricht 3 Punkten. Zudem wird jeweils 1 Punkt vergeben, wenn keine Enzephalopathie und kein Aszites vorliegt, 2 Punkte bei einer Enzephalopathie Grad 1 und 2, beziehungsweise einem leichten Aszites und 3 Punkte bei einer Enzephalopathie Grad 3 und 4 sowie einem moderaten Aszites (34). Die genaue Punkteeinteilung kann zusätzlich in Tabelle 1 nachvollzogen werden. Anhand dieser Einteilung kann die Prognose einer Leberzirrhose abgeschätzt werden. Bei Child A liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei fast 100 %, bei Child B bei 85 % und bei Child C bei etwa 35 % (15). Nachteilig an diesem Klassifikationssystem ist die Subjektivität der Beurteilung von Aszites und Enzephalopathie, die mangelnde Berücksichtigung der Nierenfunktion und die zu starke Vereinfachung der Gewichtung der verschiedenen Parameter (34).

Tabelle 1: Child-Pugh-Score (34)

<b>Parameter</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
<b>Albumin</b>	> 3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
<b>Bilirubin</b>	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	> 3 mg/dl
<b>INR</b>	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
<b>Enzephalopathie</b>	Nicht vorhanden	Grad 1-2	Grad 3-4
<b>Aszites</b>	Nicht vorhanden	Leicht	Moderat

Auch der MELD-Score ist eine Möglichkeit das Ausmaß von Lebererkrankungen im Allgemeinen zu beurteilen. Er dient der Priorisierung von Patient:innen in Bezug auf Lebertransplantationen. Die ausschlaggebenden Parameter sind hier das Gesamt-Bilirubin, der INR sowie das Serumkreatinin (33).

Als Weiterentwicklung des Child-Pugh-Score kann der Albumin-Bilirubin-Score (ALBI) betrachtet werden (35). Dieser wurde zunächst als Maß für die Leberfunktion bei Patient:innen mit HCC entwickelt. Da die klinischen Merkmale des Child-Pugh-Score sich hierbei als redundant erwiesen, setzt er sich allein aus Albumin- und Bilirubinwerten zusammen (35). Der ALBI-Score wird mit 1 (am besten) bis 3 (am schlechtesten) bewertet und hat sich mittlerweile als prognostisch aussagekräftiger Wert etabliert. Vorteilhaft lässt sich hierbei auch die Tatsache werten, dass der ALBI-Score nur auf objektiven Laborparametern basiert (35).

## 2.1.6 Therapie

Bei der Therapie der Leberzirrhose kann zwischen allgemeinen Maßnahmen, Therapie der jeweiligen Grunderkrankung sowie der Behandlung von Komplikationen unterschieden werden.

Allgemein sollte auf eine adäquate Protein- und Kalorienzufuhr geachtet werden. Dies führt nachweislich zu einer Verbesserung der Prognose, da so das allgemeine Wohlbefinden gesteigert und Muskelabbau verhindert wird (15). Dies liegt vor allem in der Tatsache begründet, dass Patient:innen mit einer Leberzirrhose aufgrund des erhöhten Proteinabbaus sowie -umsatzes auch einen gesteigerten Proteinbedarf aufweisen (36). Auch ein Weglassen aller lebertoxischen Medikamente und Noxen, insbesondere eine strenge Alkoholkarenz ist in jedem Fall anzustreben (15). Zur Änderung lebensstilbezogener Faktoren gehört auch eine Gewichtsreduktion bei vorliegender Adipositas, insbesondere bei bestehendem metabolischem Syndrom. Die Insulinresistenz ist mit einer verstärkten Fibrose und ebenfalls mit einer erhöhten leberbezogenen Mortalität verbunden, weshalb eine Gewichtsreduktion in jedem Fall erstrebenswert ist (37).

In Bezug auf die Therapie der Grunderkrankung gilt es bei toxisch induzierter Leberzirrhose ebenfalls die ursächliche Noxe zu vermeiden. Bei Vorliegen einer Virushepatitis ist zusätzlich eine antivirale Therapie indiziert (37). Die antivirale Therapie reduziert nachweislich die Inzidenz der Dekompensation, verbessert das Fibrorestadium und reduziert die 5-Jahres-Inzidenz für die Entwicklung eines HCC (37). Bei einer Autoimmunhepatitis ist eine immunsuppressive Therapie indiziert. Bei Hämochromatose sollte eine Eisenentfernung unterschiedlicher Art (Aderlässe und/oder Chelator-Therapie) durchgeführt werden. Sofern die Leberzirrhose aufgrund eines Morbus Wilson vorliegt, ist eine Kupferentfernung mittels Trientin beziehungsweise D-Penicillamin angezeigt (15).

Gerade bei einer metabolischen Dysfunktions-assoziierten Steatohepatitis sollte eine Therapie mittels Statinen, also HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, durchgeführt beziehungsweise fortgesetzt werden. Diese senken nachweislich die Inzidenz schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (29).

Ein weiterer Teil der Therapie besteht in der Behandlung von Komplikationen wie der portalen Hypertension inklusive Varizenblutungen und Aszitesentstehung oder der hepatischen Enzephalopathie. Auf diese wird daher genauer im Kapitel 2.2.4 „Therapie der portalen Hypertonie“ eingegangen.

Zudem sollte eine kontinuierliche Früherkennungsdiagnostik bezüglich der Entwicklung eines HCC durchgeführt werden. Zu diesem Zweck ist die halbjährliche Sonographie sowie Bestimmung des Alpha-Fetoproteins angeraten (15).

Ultima Ratio in der Therapie der Leberzirrhose stellt die Lebertransplantation dar (15). Die Priorisierung bezüglich des Organerhalts erfolgt in der Regel mithilfe des „MELD-Scores“ (33). Insgesamt ist das Vorgehen bei der Vergabe in Deutschland jedoch sehr komplex und es spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle. Zu diesem Zweck werden laborchemische Analysen von Blut und Urin durchgeführt, eine apparative Diagnostik zur Ermittlung des kardialen sowie pulmonalen Status, bildgebende Verfahren zur Beurteilung der hepatischen Perfusion und es erfolgt zudem eine psychosoziale Evaluation (38).

## 2.2 Portale Hypertension

### 2.2.1 Definition und Ätiologie

Die portale Hypertension ist definiert als ein klinisches Syndrom mit einer Erhöhung des hepatisch venösen Druckgradienten über 5 mmHg (12). Der eigentliche Anstieg des absoluten Portalvenendrucks geht hierbei unweigerlich mit einer Erhöhung des Druckgradienten zwischen Pfortader und unterer Hohlvene, also dem HVPg einher (6).

Physiologischerweise liegt der Druck in der Pfortader unter Ruhe und im Fastenzustand zwischen 7 und 12 mmHg (4). Diese tatsächlich vorherrschenden Werte können jedoch nur durch direkte Katheterisierung der Pfortader erfasst werden (4). Die direkte Methode ist kompliziert und birgt ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und wird daher nur in ausgewählten Fällen, wie der Platzierung eines TIPS angewendet (39).

Aus diesem Grund wird die portale Hypertension meist über die ebenfalls invasive Messung des HVPg indirekt bestimmt. Dieser stellt den Gradienten zwischen Vena portae hepatis und Vena cava inferior dar und repräsentiert den Leber-Pfortader-Perfusionsdruck. Der HVPg liegt physiologischerweise zwischen 1 und 4 mmHg (4). Auf das genaue Vorgehen der Messverfahren wird detailliert im Kapitel 2.2.3: „Diagnostik der portalen Hypertension“ eingegangen.

Bei Werten von mehr als 10 mmHg liegt eine klinisch signifikante portale Hypertonie (CSPH) vor, während Werte zwischen 5 und 10 mmHg eine präklinische portale Hypertonie darstellen (40). Bei Vorliegen einer CSPH kommt es zur Entwicklung ernsthafter Komplikationen wie beispielsweise ösophagealer Varizen. Patient:innen haben dann zudem ein erhöhtes Risiko für eine Dekompensation der Leber (40, 41).

Der portale Druck setzt sich, entsprechend den Determinanten des Ohm'schen Gesetzes, aus hepatischem Blutfluss sowie dem intrahepatischen Gefäßwiderstand zusammen (4). Daraus resultiert die Schlussfolgerung, dass die portale Hypertonie durch jede Bedingung entstehen kann, die entweder zu einer Erhöhung des Blutflusses oder des Gefäßwiderstandes im portalvenösen System führt (4).

Bei den Ursachen der portalen Hypertonie kann anatomisch differenziert werden zwischen prä-, intra- und posthepatischer portaler Hypertonie (4).

Die häufigste Ursache für eine portale Hypertonie ist in westlichen Ländern die Leberzirrhose (4). Die portale Hypertonie gehört zu den Hauptkomplikationen der Leberzirrhose und ist, mit den aus ihr resultierenden Sekundärkomplikationen, verantwortlich für eine hohe Morbidität und Mortalität (4).

Die bereits in Kapitel 2.1.3 erwähnte Veränderung der Architektur des Leberparenchyms bei der Zirrhoseentstehung mit Fibrosierungen sowie die Ausbildung von Regeneratknoten führt zum Anstieg des intrahepatischen Gefäßwiderstandes, sodass der portale Blutdruck steigt (4). Kompensatorisch resultiert eine splanchnische Vasodilatation, die wiederum zu einer Erhöhung des portalen Blutflusses führt und somit schlussendlich zu einer weiteren Erhöhung des portalen Blutdrucks beiträgt (4).

Zudem kommt eine dynamische Komponente bei der Entstehung der portalen Hypertonie, welche aus der entzündungsbedingten Transdifferenzierung hepatischer Sternzellen in kontraktile, Kollagen-ablagernde Myofibroblasten besteht (42). Diese Differenzierung ist ein komplexer Prozess und wird durch extrazelluläre Signale von Hepatozyten, sinusoidalen Endothelzellen sowie Entzündungszellen moduliert. Zu diesen Mechanismen addiert sich die Verringerung der Produktion von Vasodilatoren bei gleichzeitig verstärkter Produktion von Vasokonstriktoren, was zu einem Ungleichgewicht führt, das wiederum in einem erhöhten Gefäßtonus in den Sinusoiden resultiert (4). Systemisch kommt es, verursacht durch Scherkräfte im Splanchnikusgebiet, zu einer erhöhten NO-Produktion. Die so entstehende systemische Vasodilatation führt zu einer Aktivierung des RAAS und des antidiuretischen Hormons, wodurch es zu einer Wasser- und Natriumretention kommt. Es resultiert eine splanchnische Vasodilatation und eine Erhöhung des Blutflusses, sodass die portale Hypertonie fortschreitet (42).

Weitere intrahepatische Ursachen für das Auftreten einer portalen Hypertonie sind präsinusoidal die Schistosomiasis, die primäre biliäre Zirrhose, eine idiopathische portale Hypertonie sowie die zystische Fibrose (42). Sinusoidale Ursachen können durch virale oder alkoholische Hepatitiden, noduläre regenerative Hyperplasie oder infiltrative Störungen wie beispielsweise myeloproliferative Erkrankungen bedingt sein (42). Mögliche postsinusoidale Grundlagen für eine portale Hypertonie stellen das sinusoidale Okklusionssyndrom, die Graft-versus-host-disease sowie myeloablative Hochdosis-Chemotherapien sein (42).

Auch die prähepatische portale Hypertonie kann verschiedene Ursachen haben. Mögliche Auslöser sind eine angeborene Pfortaderatresie, intraluminale Obstruktionen oder extraluminale Gefäßkompression. Eine intraluminale Obstruktion kann bedingt sein durch

einen Thrombus, durch maligne Neoplasien, durch myoproliferative Erkrankungen, entzündliche Ereignisse wie Pankreatitiden oder intraabdominelle Infektionen (42). Zu einer extraluminale Gefäßkompression kann es bei Malignomen der Leberpforte und des Pankreaskopfes oder bei einer retroperitonealen Fibrose kommen (42).

Posthepatische Auslöser für eine portale Hypertonie stellen die luminale sowie extraluminale Gefäßobstruktion und die Stauung, beispielsweise durch eine Rechtsherzinsuffizienz oder pulmonale Hypertonie, dar (42). Gründe für eine luminale Gefäßobstruktion können das Budd-Chiari-Syndrom, myeloproliferative Erkrankungen, genetische thrombotische Prädisposition, angeborene Membranen, Thrombosen oder das Vena-Cava-Syndrom sein (42).

## 2.2.2 Symptome und Komplikationen

Die portale Hypertonie zeigt sich klinisch durch ihre diversen Komplikationen, welche schlussendlich nicht selten zum Tod von Patient:innen mit dekompensierter Leberzirrhose führen können (2). Eine Auflistung der Hauptsymptome sowie -komplikationen der portalen Hypertonie können im Folgenden der Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Hauptsymptome und -komplikationen der portalen Hypertension (17)

Hauptsymptome und -komplikationen der portalen Hypertonie
Aszites <ul style="list-style-type: none"><li>○ Sekundäre bakterielle Peritonitis</li></ul>
Ösophagusvarizen <ul style="list-style-type: none"><li>○ Ösophagusvarizenblutungen</li></ul>
Portale hypertensive Gastropathie
Splenomegalie
Hepatorenales Syndrom
Hepatopulmonales Syndrom
Hepatische Enzephalopathie

Aszites tritt bei der Hälfte der Patient:innen mit Leberzirrhose innerhalb von zehn Jahren auf und ist gekennzeichnet durch eine Flüssigkeitsansammlung in der Peritonealhöhle (42). Die Grundprinzipien der Entstehung des Aszites beruhen auf einem erhöhten intravasalen hydrostatischen Druck durch die portale Hypertonie und der splanchnischen Vasodilatation, welche zu einem erhöhten portalvenösen Zustrom führt. Durch diese Druckanomalien kommt

es zu einer erhöhten Produktion mesenterialer Lymphe und somit zu einer Transsudation von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in die Peritonealhöhle (17).

Die hämodynamischen Veränderungen führen außerdem zu einer verstärkten Aktivierung des RAAS und einer damit einhergehenden gesteigerten Natrium- und Wasserretention. Diese resultiert in einer Flüssigkeitsansammlung und einer Expansion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. Auch dieser Mechanismus trägt weiterhin zur Entwicklung des Aszites und zu einem weiteren Anstieg der portalen Hypertonie bei (17, 43). Die Natrium-Retention geschieht zusätzlich auch als gegenregulatorische Maßnahme, um der arteriellen Unterfüllung und Vasodilatation im mesenterialen Stromgebiet entgegenzuwirken. Da die zurückgehaltene Flüssigkeit jedoch kontinuierlich von intravasal in die Peritonealhöhle transferiert wird, führt auch dieser Mechanismus letztlich zu einer weiteren Verstärkung der Problematik (17).

Einen weiteren Faktor der Aszites-Entstehung stellt die zirrhotisch bedingte Hypalbuminämie dar, welche durch die erniedrigte Syntheseleistung der Leber bedingt ist (17). Aufgrund letzterer kommt es zu einer Verringerung des intravasalen kolloidosmotischen Drucks, wodurch sich das Bestreben der Flüssigkeitswanderung in die Peritonealhöhle weiter erhöht (17).

Der Aszites äußert sich als eine starke Zunahme des Bauchumfangs in Kombination mit abdominellen Beschwerden. Klinisch wird er, je nach Schweregrad, in drei Stufen eingeteilt. Bei Grad 1 handelt es sich um einen milden Aszites, der lediglich sonographisch, nicht jedoch klinisch auffällig ist (2). Bei Grad 2 liegt eine mäßige Bauchdistension sowie Beschwerden und ein verschiebbarer Klopfeschall vor. Grad 3 zeigt eine Flüssigkeitsswelle sowie eine gespannte Bauchdistension und gilt als schwere Form des Aszites (2).

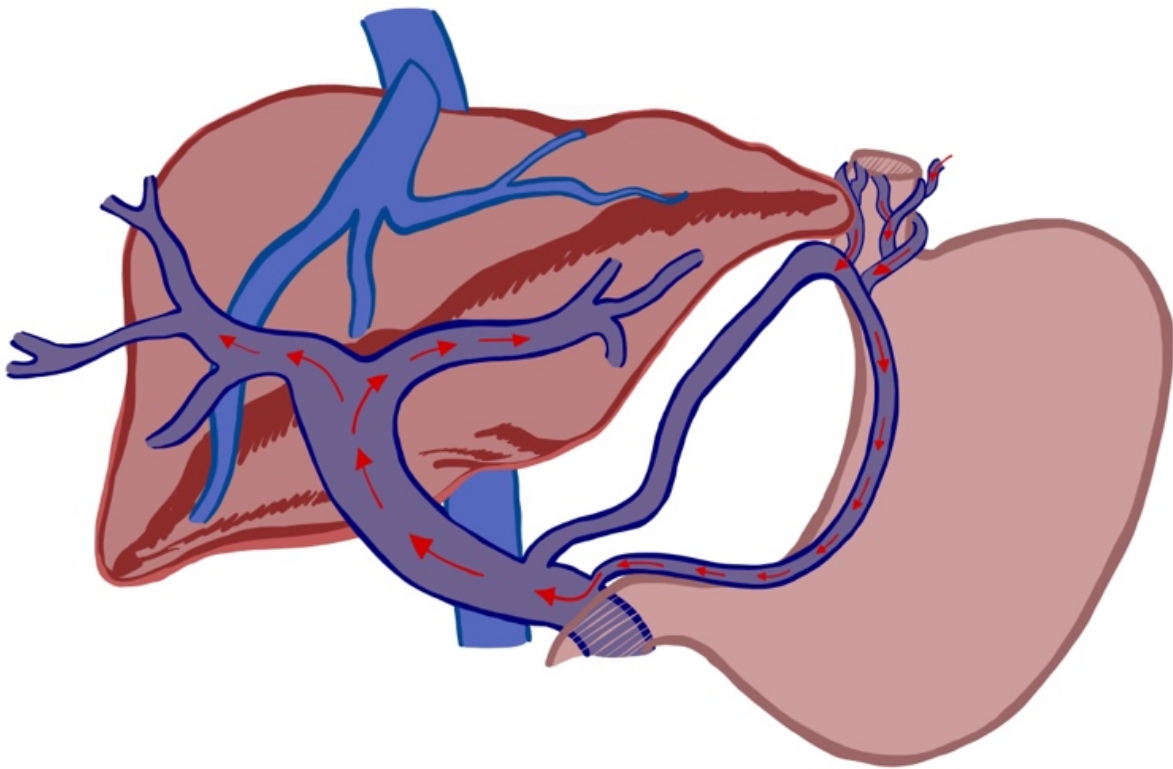
Des Weiteren kann unterteilt werden in eine komplizierte, also rezidivierende oder refraktäre, sowie eine unkomplizierte Verlaufsform (2).

Das mediane Überleben nach Diagnose liegt bei einem komplizierten Aszites bei etwa sechs Monaten (2). Bei einem stark ausgeprägten Aszites kann es über eine Störung des Respirationsvermögens bis hin zur Dyspnoe kommen (17). Auch Malnutrition, Muskelschwund sowie eine Reduktion des Allgemeinzustandes können Symptome eines Aszites sein (17). Als Komplikation eines Aszites kann es zur Entwicklung einer spontan-bakteriellen Peritonitis kommen. Diese spontane Superinfektion tritt bei 10 bis 30 % aller hospitalisierten Aszites-Patient:innen auf (44). Sie speist sich aus einer bakteriellen Translokation, welche vom Gastrointestinaltrakt ausgeht (17). Es wird angenommen, dass hierbei Darmbakterien,

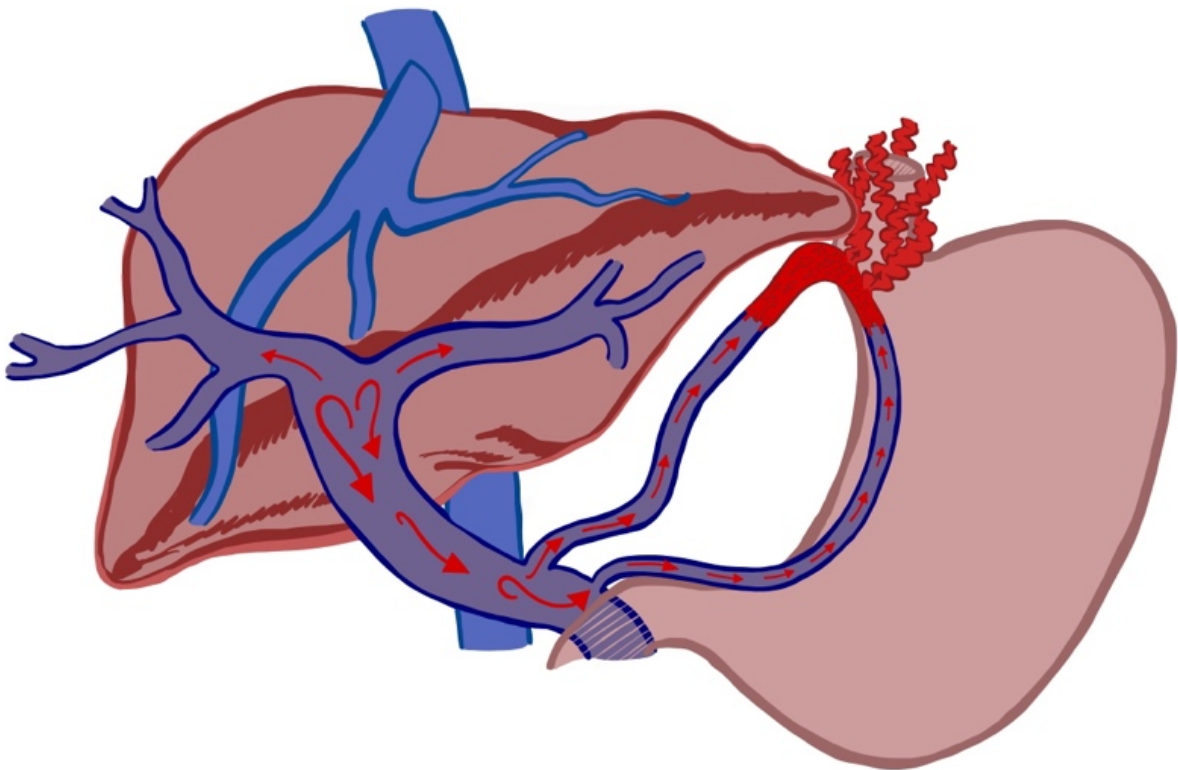
insbesondere E. coli, in die mesenterialen Lymphknoten gelangen und eine Bakteriämie mit Absiedelung in die Aszitesflüssigkeit auslösen (17). Dies ist möglich, da durch die fortgeschrittene Lebererkrankung die Immunantwort geschwächt ist und inflammatorische Vorgänge zu einer Durchlässigkeit der Darmwände führen. Auf diese Weise können intestinale Erreger das physiologischerweise keimfreie Peritoneum besiedeln (45).

Sobald mehr als zwei verschiedene Erregerarten nachgewiesen werden können, sollte eine sekundär-bakterielle Peritonitis ausgeschlossen werden. Diese kann durch eine Perforation im intestinalen Bereich verursacht werden (17).

Ösophagusvarizen sind eine der häufigsten Komplikationen der portalen Hypertension. Der Anstieg des Pfortaderdrucks führt zur verstärkten Durchblutung eines portosystemischen Kollateralkreislaufsystems um das Pfortadersystem zu entlasten (4). Die Ausbildung von Ösophagusvarizen stellt bei diesem Prozess das wichtigste klinische Merkmal dar (46). Die Entstehung von Ösophagusvarizen kann Abbildung 2 entnommen werden.



A



B

Abbildung 2: Entstehung Ösophagusvarizen

(Eigene Abbildung) A: Physiologischer Blutfluss. B: Blutfluss bei portaler Hypertension.

Auch gastrische Varizen können als Komplikation einer portalen Hypertonie auftreten, die Prävalenz liegt hier bei 17 bis 25 % und ist somit sehr viel geringer als die für ösophageale Varizen (47).

Bereits bei milden Formen („Child-Pugh-A“) kommt es bei circa 40 % der Patient:innen zum Auftreten von ösophagealen Varizen (42). Bei schwereren Formen steigt das Risiko auf bis zu 60 % an (42). Bei 30 % der großen Varizen kommt es innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren zu einer Blutung. Kleine Varizen, definiert als solche mit einem Durchmesser von < 5 mm, bluten mit einer Wahrscheinlichkeit von 7 % innerhalb desselben Zeitraums (42).

Das Risiko einer Blutung kann mit den verschiedenen Scores zur Beurteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose eingeschätzt werden. Dazu zählen der Child-Pugh-Score und der MELD-Score, aber auch die Größe und Lokalisation der Varizen sowie der Lebervenenverschlussdruck spielen eine Rolle bei der Risikobewertung (17). Bei Vorliegen eines Aszites ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Varizenblutung ebenfalls erhöht (17).

Unerlässlich zur Abschätzung des Risikos einer Blutung ist das endoskopische Screening (4). Endoskopisch können verschiedene Merkmale hinweisgebend sein (17). Zur Beurteilung der Varizen stehen verschiedene Klassifikationssysteme mit unterschiedlicher Komplexität zur Verfügung. Die gebräuchlichste Klassifikation unterteilt Varizen in kleine und große (Durchmesser < 5 mm, beziehungsweise > 5 mm), sowie das Vorhandensein oder Fehlen roter Farbzeichen (48). Die Varizenblutung zeigt sich klinisch klassischerweise durch schmerzlose, rezidivierende Hämatemesis (4).

Zur Primärprophylaxe, also der Therapie von Varizen vor Eintritt einer Blutung, sollte direkt im Rahmen der Diagnosestellung einer Leberzirrhose auch eine Gastroskopie bezüglich der Beurteilung ösophagealer Varizen durchgeführt werden (14, 42). Die Sekundärprophylaxe ist wiederum entscheidend zur Verhinderung des Auftretens wiederkehrender Blutungen (2). Die Mortalität nach einer Blutung liegt bei etwa 20 % innerhalb von 6 Wochen nach Beginn, wobei sie sich bei gleichzeitigem Vorliegen einer Infektion noch weiter erhöht (2).

Blutungen können auch im Rahmen der Manifestation einer portalen hypertensiven Gastropathie (PHG), Enteropathie oder Kolopathie (PHC) auftreten (2). Im Zusammenhang mit einer PHG oder PHC kann es sowohl zu akuten als auch zu chronischen Blutungen kommen (49). Der genaue pathogenetische Mechanismus der Entstehung der Entitäten ist nicht abschließend geklärt. Das Vorliegen einer portalen Hypertonie scheint jedoch essenziell

für die Entstehung zu sein (50). Es wird eine Mukosaschädigung diskutiert, welche wahrscheinlich vor allem mit einer Hypoxie und einem inflammatorischen Geschehen in Zusammenhang steht (49). Die Diagnostik einer portalen hypertensiven Gastropathie erfolgt endoskopisch, wobei die Erkrankung je nach Ausmaß der Läsion in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden kann (49, 50). Auch die Diagnose der portalen hypertensiven Kolopathie wird in der Regel endoskopisch gestellt (49).

Die meisten Patient:innen mit einer PHG sind symptomlos (50). Wenn die Erkrankung klinisch in Erscheinung tritt, dann meist in Form einer Eisenmangelanämie aufgrund chronischer gastrointestinaler Blutungen (49). Zu akuten gastrointestinalen Blutungen kommt es aufgrund einer PHG nur in etwa 10 % der Fälle und somit sehr viel seltener (49). Im Verdachtsfall ist es unerlässlich eine Ausschlussdiagnostik bezüglich Varizenblutungen, ulzerativer Prozesse sowie Malignomen durchzuführen (49).

Der erste Hinweis auf eine bestehende portale Hypertension ist häufig eine Splenomegalie mit Entwicklung einer Thrombozytopenie (17). Zu dieser pathologischen Vergrößerung der Milz kommt es stauungsbedingt aufgrund des gesteigerten Pfortaderdruckes. Klinisch kann sich dies neben einer tastbar vergrößerten Milz durch ein dolentes linkes Epigastrium zeigen. In der Regel Bedarf die Splenomegalie keiner spezifischen Therapie. In Ausnahmefällen kann eine partielle Milzarterienembolisation oder gar eine Splenektomie indiziert sein (17).

Das hepatorenale Syndrom ist eine Komplikation bei portaler Hypertension, bei der eine Nierenfunktionsstörung, welche keiner anderen Ursache zugeschrieben werden kann, vorliegt (42). Grund für die Einschränkung der Funktion ist die pathologische Veränderung der renalen Zirkulation, die zu einer Natrium- und Wasserretention und gleichzeitig zu einer Verringerung der GFR führt (42). Bei Patient:innen, die aufgrund einer Leberzirrhose hospitalisiert sind, kommt es in etwa 19-26 % der Fälle zu einer akuten Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Gemessen wird diese an einem Anstieg des Serum-Kreatinins als Marker zur Schätzung der GFR (51).

Je nach Verlaufsform wird das hepatorenale Syndrom in Typ I (schnelle Verschlechterung innerhalb von zwei Wochen, meist assoziiert mit akutem auslösendem Faktor) und Typ II (längerfristiger, stabilerer Verlauf) eingeteilt (42). Mittlerweile wird zur Bewertung des hepatorenalen Syndroms zusätzlich zum Serum-Kreatinin auch die Urinausscheidung betrachtet und zur klinischen Unterteilung in „acute kidney injury“ (früher HRS Typ I), „acute kidney disease“ und „chronic kidney disease“ (beide früher HRS Typ II) herangezogen, um die Beurteilung eines Nierenversagens präziser erfassen zu können (17, 51). Patient:innen, die

aufgrund einer akut dekompensierten Leberzirrhose hospitalisiert sind, weisen in circa 50% der Fälle eine „acute kidney injury“ auf (52).

Bei der Diagnostik des hepatorenalen Syndroms ist der Ausschluss anderer potenzieller Ursachen eines akuten Nierenversagens essentiell (17).

Vor allem bei einem HRS des Typs I, beziehungsweise der „acute kidney injury“, ist die Prognose ohne Aussicht auf eine Lebertransplantation sehr schlecht (42). Die Mortalität bei zirrhotischen Patient:innen ist bei Vorliegen eines Nierenversagens, unabhängig davon, ob dieses akut oder chronischer Genese ist, um das Siebenfache erhöht (52).

Das hepatopulmonale Syndrom ist definiert als eine durch die portale Hypertonie ausgelöste Störung des Gasaustauschs in Verbindung mit intrapulmonalen Gefäßerweiterungen (53). Das hepatopulmonale Syndrom tritt bei bis zu 30 % der Patient:innen mit vorliegender Leberzirrhose auf und führt zu einer erhöhten Mortalität (54).

Dabei kommt es zur Angiogenese der Lungenkapillaren und teilweise zur Ausbildung arteriovenöser Fisteln und damit einhergehender Shuntbildung. Es resultieren pathologische Veränderungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, Diffusionsstörungen und die Ausbildung arteriovenöser Anastomosen (53). Insgesamt führt dies zur Entwicklung einer allmählichen Hypoxämie (53). Relevant bei der Pathogenese ist auch die gesteigerte Produktion von NO und Endothelin-1 aufgrund inflammatorischer Geschehen und Translokation gastrointestinaler Bakterien (42). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen des hepatopulmonalen Syndroms sind noch nicht vollständig erschlossen (53). Klinisch kann sich die Entität in Form einer Dyspnoe und Desoxygenierung vor allem bei aufrechter Körperhaltung manifestieren. Bei stark ausgeprägter Hypoxämie können zudem Symptome wie distale Zyanosen und Trommelschlegelfinger auftreten (54). Die zum aktuellen Zeitpunkt einzig vorhandene Therapieoption stellt die Lebertransplantation dar (55). Die Mortalitätsrate ohne Lebertransplantation ist insgesamt sehr hoch (42). Die Prognose korreliert hierbei hauptsächlich mit dem Ausmaß der vorliegenden Hypoxämie, nicht unbedingt aber mit der Schwere der bestehenden Lebererkrankung (53).

Eine weitere relevante Komplikation der portalen Hypertension stellt die hepatische Enzephalopathie (HE) dar. Die Prävalenz variiert zwischen 30-45 % für eine klinisch manifeste HE bis hin zu 85 % für das Auftreten einer minimalen HE (56).

Die HE entsteht auf der Grundlage der Bildung portosystemischer Kollateralen, welche zur systemischen Verteilung neuroaktiver Substanzen führen, bevor eine hepatische Entgiftung dieser stattfinden kann (42). Auch die verringerte Funktionsfähigkeit des Leberparenchyms führt zu einer Reduktion der Entgiftungsfunktion gegenüber passierenden Neurotoxinen (17). So kommt es durch Ammoniak, entzündliche Zytokine und weitere Substanzen zur Entwicklung eines zerebralen Ödems, Astrozytenschwellung sowie einer Transformation der mitochondrialen Funktion der Astrozyten. Dies führt zu neuropsychiatrischen Symptomen bis hin zum Koma (42). Relevant ist hierbei auch die Tatsache, dass die Therapiemethode der TIPS zur Kontrolle weiterer Komplikationen der portalen Hypertension ebenfalls zum Risiko der Entwicklung einer HE beitragen kann (56). Das Ausmaß der Symptomatik kann mithilfe der West-Haven-Kriterien von Grad 1 mit milder Symptomatik bis Grad 4 (Koma) klassifiziert werden (42). Die alleinige Messung von Ammoniak zur Diagnosesicherung ist nicht empfohlen, da eine klinische Manifestation auch ohne erhöhte Ammoniakwerte möglich ist. Die Diagnose wird klinisch gestellt (42).

Klassische Symptome sind Vigilanzminderung, Verwirrung, Persönlichkeitsveränderungen wie aggressives Verhalten, aber auch Schläfrigkeit. Auch ein Flattertremor kann auftreten (17). Voraussetzung zur klinischen Beurteilung dieser Symptome ist das Vorhandensein eines Mindestmaßes an Kooperationsfähigkeit. Bei fortgeschrittener HE kann der/die Patient:in durchaus auch komatös sein (17).

### **2.2.3 Diagnostik**

Zur Beurteilung verschiedener diagnostischer Möglichkeiten der portalen Hypertension ist es wichtig zu beachten, dass chronische Lebererkrankungen dynamische und heterogene Zustände darstellen. Aus diesem Grund sind gerade nicht-invasive Verfahren zur Einschätzung von Verlauf und Prognose der Erkrankung unabdingbar für ein möglichst präzise und individuell abgestimmtes Krankheits- und Therapiemanagement (30). Invasive diagnostische Verfahren bergen immer auch das Risiko von verfahrensbedingten Komplikationen und sollten daher idealerweise klinisch in einem möglichst begrenzten Umfang angewendet werden (57). Der ideale diagnostische Test sollte verschiedene Anforderungen erfüllen: Er sollte möglichst nicht-invasiv, einfach und kostengünstig in der Durchführung sowie reproduzierbar sein. Außerdem sollten die Ergebnisse schnell verfügbar und möglichst prädiktiv für langfristige Ergebnisse sein (30).

### 2.2.3.1 Invasive Diagnostik

Goldstandard zur Einschätzung der hepatischen Fibrose stellt, wie bereits im Kapitel 2.1.5 „Diagnostik der Leberzirrhose“ genauer erläutert, die Leberbiopsie dar. Für die Diagnostik der portalen Hypertension stellt der Goldstandard die Messung des HVPG dar. Sie ist ideal zur Einschätzung von Diagnose sowie Prognose, aufgrund der Invasivität jedoch nicht zur wiederholten klinischen Anwendung geeignet (30). Der HVPG stellt einen der besten Schätzmarker für den Portalvenendruck dar und ergibt sich aus der Differenz zwischen dem Lebervenenverschlussdruck und dem freien hepatischen Venendruck (30).

Um den HVPG zu bestimmen wird die Lebervene über einen peripheren Zugang zur Vena jugularis interna katheterisiert (58). Die Messung erfolgt über das Abklemmen der Lebervene, meist mittels Ballonkatheter (59). Dabei entsteht eine statische Blutsäule, welche dem Druck der hepatischen Sinusoide entspricht und somit den Lebervenenverschlussdruck (WHVP) darstellt (30). Im physiologischen Zustand, also bei gesunden Leberverhältnissen, ist der WHVP etwas geringer als der Pfortaderdruck, da es durch die miteinander verbundenen Sinusoide zu einem Druckausgleich kommt (6, 60). Bei Vorliegen einer Leberzirrhose kann die statische Blutsäule nicht sinusoidal entlastet werden, da die Verbindungen zwischen den Sinusoiden durch fibrotische Septen und Knotenbildung gestört ist (6). Somit gilt der WHVP bei bestehender Leberzirrhose als präziser Schätzwert für den portalen Druck (6, 30). Der freie hepatische Venendruck (FHVP) entspricht dem Druck bei nicht-abgeklemmter Lebervene (30). Die Differenz der beiden ergibt folglich den hepatischen Venendruckgradienten. Klinisch wird der HVPG genutzt, da WHVP sowie FHVP einzeln durch den intraabdominellen Druck und Aszites beeinflusst werden, der Gradient der beiden jedoch unabhängig ist (60). Bei der Messung handelt es sich um ein invasives, indirektes Verfahren.

Der HVPG gilt als relevanter Marker zur Prognoseabschätzung bezüglich Dekompensation und Mortalität (30). Eine klinisch signifikante portale Hypertension liegt bei einem HVPG  $\geq 10$  mmHg vor. Ab einem HVPG von  $\geq 12$  mmHg steigt das Risiko für Ösophagusvarizen-Blutungen und die Entwicklung eines Aszites. Bei einer medikamentösen Therapie mit nicht-selektiven  $\beta$ -Blockern, bei der eine Verringerung des HVPG auf  $\leq 12$  mmHg erreicht werden kann, können Blutungen verhindert sowie die Verkleinerung bestehender Varizen erreicht werden (30, 61, 62). Relevant sind hierbei jedoch nicht nur die absoluten Zahlen. Auch eine Reduktion des HVPG um  $\geq 20$  % des Ursprungswertes ist assoziiert mit einer signifikanten Verringerung des Risikos von Varizenblutungen – auch, wenn der Zielwert von 12 mmHg überschritten wird (61, 62). Die Bewertung der akuten HVPG-Reaktion auf eine solche Therapie ist demnach nützlich, um das Risiko (erneuter) Blutungen und die allgemeine Prognose vorherzusagen (30).

Indirekt kann eine klinisch signifikante portale Hypertension auch durch die Identifizierung des Vorhandenseins von Ösophagusvarizen nachgewiesen werden. Zu diesem Zweck kann eine obere Endoskopie durchgeführt werden (58). Bei Patient:innen mit bestehender Leberzirrhose kann bei Vorliegen von gastroösophagealen Varizen die Diagnose einer klinisch signifikanten portalen Hypertension sicher gestellt werden, da bei Patient:innen mit Varizen ein hepatischer Venendruckgradient von mindestens 10-12 mmHg vorliegt (59). Der endoskopische Ultraschall (EUS) weist sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Wert auf, da nicht nur die Detektion von Varizen, sondern beispielsweise ebenfalls eine Coil- und Klebe-Embolisation sowie die Parazentese im Bereich der endoskopischen Möglichkeiten liegen (63). Auch dieses Verfahren gehört zu den Mitteln der invasiven Diagnostik und birgt die Gefahr der potenziellen Komplikationen (58).

Ein weiteres invasives Verfahren stellt die direkte Messung des portalen Drucks im Zuge der TIPS-Anlage dar. Durch diese Messung wird ein unkorrigierter Wert des portalen Drucks generiert. Der so gemessene Druck kann durch verschiedene Faktoren wie einen erhöhten intraabdominellen Druck aufgrund von Aszites und auch den Zustand der Vollnarkose beeinflusst sein (59). Um den PSG zu erhalten, muss außerdem der Druck der Vena cava inferior abgezogen werden (59). Diese Art der Messung wird aufgrund der Risiken und Invasivität ausschließlich im Rahmen der TIPS-Anlage durchgeführt (59).

Auch andere, direkte Ansätze zur Messung des PSG, wie über Katheterisierung der Nabelvene sowie perkutane transhepatische Katheterisierung der Pfortader sind mögliche invasive Verfahren (59).

### **2.2.3.2 Nicht-invasive Diagnostik**

Um eine niedrighschwellige und risikoarme Diagnostik für ein optimales Krankheits- und Therapiemanagement zu gewährleisten, wird kontinuierlich nach nicht-invasiven Methoden zur Bestimmung der portalen Hypertension und ösophagealer Varizen geforscht. Ziel ist es Parameter zu identifizieren, die sich in der Sensitivität und Spezifität ihrer Aussagekraft mit der des HVPg messen können (59).

Zur nicht-invasiven Diagnostik zählen serologische Tests sowie verschiedene bildgebende Verfahren. Die verschiedenen direkten und indirekten serologischen Tests werden bereits im Kapitel 2.1.5 „Diagnostik der Leberzirrhose“ genauer erläutert. Speziell zur Beurteilung der portalen Hypertension mittels Serumuntersuchungen gibt es nur wenige Studien (30). Laminin und Hyaluronsäure zeigen einen Zusammenhang mit dem HVPg, weisen jedoch niedrige prädiktive Werte für das Vorliegen schwerer portaler Hypertension und Ösophagusvarizen auf

und sind somit in der klinischen Anwendung weniger relevant (30). Insgesamt zeigen sich die bisherigen Ergebnisse nicht-invasiver Labormarker unzureichend zur Bewertung der portalen Hypertension (30).

Die bildgebenden Verfahren sind bei der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen relevant zur Beurteilung der Progression der Zirrhose sowie auch der Diagnose potenziell entstehender Leberzellkarzinome (30). Sowohl Ultraschall als auch CT und MRT sowie verschiedene daraus abgeleitete Verfahren spielen in der Diagnostik eine Rolle (30).

Der Ultraschall kann genutzt werden, um niedrigschwellig und kostengünstig chronische Lebererkrankungen zu beurteilen. Speziell für die portale Hypertension können Parameter wie die Flussgeschwindigkeit der Pfortader und die Größe der Milz herangezogen werden (30). Auch Veränderungen der Wellenform der Lebervene, erfasst mittels Doppler-Ultraschall, können zur Vorhersage schwerer portaler Hypertension beurteilt werden. Eine Einschränkung bei der sonographischen Diagnostik stellt immer die Subjektivität der Beurteilung und die eingeschränkte Reproduzierbarkeit dar (30). Zudem können Atmung und Konstitution des/der Patient:in einen signifikanten Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben (64).

Eine weitere Ultraschall-basierte Methode der Diagnostik stellt die CEUS dar (30). Dabei wird Kontrastmittel intravenös appliziert, um die Intensität des Signals des intravaskulären Flusses zu erhöhen (30). Mit dieser Methode können Transitzeiten und die Durchlaufkinetik ermittelt und beurteilt werden. Eine verkürzte Transitzeit der Lebervene zeigte in Studien eine signifikante Korrelation mit einer portalen Hypertension und eine Assoziation mit ösophagealen Varizen (30). CEUS-basierte Tests können bei der Beurteilung sowohl hepatischer als auch systemischer hämodynamischer Anomalien aufgrund vorliegender chronischer Lebererkrankung hilfreich sein. Voraussetzung dafür sind jedoch die Injektion eines Kontrastmittels sowie das Vorhandensein der entsprechenden Ausstattung (30). Es bleiben zudem auch hier die methodenbedingten Limitationen des Ultraschalls bestehen.

Wie bereits im Kapitel 2.1.5 „Diagnostik der Leberzirrhose“ aufgeführt, kann auch die Steifigkeit der Leber mithilfe der Gewebeelastographie mittels Ultraschalls dargestellt werden (30). Unterschieden wird hierbei zwischen der Scherwellen-basierten und der Echtzeitelastographie (30).

TE, Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI) sowie Supersonic-Scherwellen-Elastographie (SSWE) gehören zur Kategorie der Scherwellen-Elastographie. Dabei wird mittels Ultraschallstrahls die Propagationsgeschwindigkeit einer Scherwelle durch das untersuchte

Weichgewebe gemessen. Die Steifigkeit wird in Kilopascal (kPa) oder Zentimeter pro Sekunde (cm/s) angegeben (30).

Die hepatische TE mittels Ultraschall gehört zu den meist genutzten nicht-invasiven Verfahren zur Identifizierung einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (58). Mit der TE kann eine klinisch signifikante portale Hypertension gut erkannt werden (30). Auch die Vorhersage einer Dekompensation ist, entsprechend der Genauigkeit einer HVPG-Messung von  $\geq 10$  mmHg, möglich (30). Zudem zeigte sich in einigen Studien eine signifikante Korrelation zwischen gemessenen Werten der TE und dem Auftreten von ösophagealen Varizen (30). Bei HVPG-Werten zwischen 5 und 12 mmHg besteht die beste Korrelation zwischen HVPG und den Lebersteifigkeitswerten (59). Sobald die Werte oberhalb von 12 mmHg liegen, sinkt die Korrelation signifikant, da in diesen Bereichen zur Erhöhung des intrahepatischen Widerstandes zusätzlich eine Erhöhung des hepatischen Blutflusses zur portalen Hypertension beiträgt, die über die Lebersteifigkeit nicht wiedergegeben wird (59). Nachteilig stellt sich zudem auch hier die Abhängigkeit des Verfahrens von der Statur des/der Patient:in dar. Bei Vorliegen einer Adipositas kann es bei der TE zu technischen Ausfällen kommen (58). Die ARFI zeigt eine gute Korrelation zum hepatischen Venendruckgradienten und zur Vorhersage einer klinisch signifikanten portalen Hypertension, scheint bei der Vorhersage von Varizen jedoch noch nicht ausreichend präzise zu sein (30).

Auch die Messung der Milzsteifigkeit als Parameter für die Stauung aufgrund der portalen Hypertension kann mit diesen Methoden betrachtet werden (30). Es konnte eine signifikante Korrelation der Milzsteifigkeit mit dem HVPG festgestellt werden (59). Im Sinne der Reproduzierbarkeit der Werte müssen jedoch weitere Validierungen dazu vorgenommen werden (30).

Die schnittbildgebenden Verfahren, CT und MRT, sind besonders zur Darstellung der aus der portalen Hypertension resultierenden sekundären Komplikationen geeignete diagnostische Mittel. Dazu gehören die Darstellungen der Splenomegalie, Gastropathie, Aszites und die Ausbildung portosystemischer Kollateralen (30). Die Sensitivität der CT zur Detektion von ösophagealen Varizen liegt bei 96 %, die Spezifität bei 55 % (30).

Schnittbildgebende Verfahren beinhalten den Vorteil, dass mehrere Parameter auf einmal erfasst und in Vorhersagemodelle integriert werden können (65).

Auch die Magnetresonanz-Elastographie ist, wie bereits im Kapitel 2.1.5 „Diagnostik der Leberzirrhose“ besprochen, eine Möglichkeit der bildgebenden Diagnostik und wird vor allem

zur Beurteilung der hepatischen Fibrose verwendet. Im Vergleich zur Ultraschall-basierten Elastographie liegt der Vorteil hierbei vor allem in der Objektivierbarkeit der Ergebnisse unabhängig von der ausführenden Person (30). Außerdem lässt sich die gesamte Leber beurteilen und der Körperbau des/der zu befundenden Patient:in hat weniger Auswirkung auf die Ergebnisse (30).

## **2.2.4 Therapie**

Bei der portalen Hypertension gilt, genau wie bei der Leberzirrhose beziehungsweise der kompensierten chronischen Lebererkrankung, dass die Eliminierung der primären ätiologischen Faktoren eine der ersten Therapiestufen darstellt. Dazu gehört eine adäquate antivirale Therapie bei Patient:innen mit Hepatitis-Infektion sowie die Alkoholabstinenz bei Patient:innen mit alkoholbedingter Lebererkrankung (18).

In der Baveno VII-Konferenz von 2021 wird bestätigt, dass die Eliminierung des primären ätiologischen Faktors bei den meisten Patient:innen nachweislich zu einer Verringerung des hepatisch venösen Druckgradienten führt und das Risiko einer hepatischen Dekompensation signifikant verringert (18).

Auch eine Rekompensation bei bereits bestehender dekompensierter Leberzirrhose kann durch eine adäquate Kontrolle der zugrunde liegenden Erkrankung erreicht werden (66). Die Rekompensation ist definiert als die „Auflösung von Aszites und/oder hepatischer Enzephalopathie, die keine spezifische Therapie mehr erfordert, in Abwesenheit von rezidivierenden varikösen Blutungen für über 12 Monate, zusammen mit stabiler Verbesserung der Leberfunktionstests“ (66). Die Hauptaufgabe der Therapie der portalen Hypertension liegt darin, die Blutung gastroösophagealer Blutungen zu verhindern. Im Rahmen der Primärprophylaxe gilt es, erstmalige Blutungen von Ösophagusvarizen zu verhindern. Hinzu kommt die Akutbehandlung ösophagealer Varizen und die Sekundärprophylaxe, um Blutungsrezidive zu vermeiden (67).

Im Zuge der Primärprophylaxe ist die Therapie der Wahl medikamentös mittels nicht-selektiven  $\beta$ -Blockern (NSBB) oder eine endoskopische Varizenligatur (67).  $\beta$ -Blocker können über die Senkung des Pfortaderdruckes zur Verhinderung von Varizenblutungen beitragen und verbessern nachweislich das Überleben bei Patient:innen mit mittleren bis großen Varizen (67). Auch Carvedilol kann alternativ zur Therapie genutzt werden. Dieser NSBB besitzt zusätzlich eine intrinsische anti-alpha-1-adrenerge Aktivität und führt zu einer erleichterten intrahepatischen Freisetzung von NO (66). Neuere Studien legen nahe, dass Carvedilol im

Vergleich zu etablierten NSBB mit einer verbesserten Dekompensations-Prävention sowie einem verbesserten Überleben bei Patient:innen mit kompensierter Zirrhose einhergeht (68). Ziel der Maßnahmen ist in jedem Fall die Senkung des HVPG auf  $< 12$  mmHg oder um mindestens 10 % des Ausgangswertes (67).

Bei Patient:innen mit bestehendem Aszites deuteten frühere Studien auf einen Zusammenhang zwischen einer NSBB-Therapie und einer erhöhten Mortalität hin, weshalb eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion angeraten wurde (67). Neuere Studien zeigen jedoch, dass die Therapie mit NSBB bei Aszites-Patient:innen sicher und angemessen ist, sodass auch in diesem Fall NSBB das Therapiemittel der Wahl darstellen (66).

Bei Durchführung einer endoskopischen Varizenligatur als Therapiemethode sollte diese so oft wiederholt werden, bis alle vorhandenen Varizen eliminiert sind (66). Die endoskopische Varizenligatur ist, verglichen mit der Verabreichung von NSBB, mit einem höheren Komplikationsrisiko sowie einer höheren Mortalitätsrate verbunden (66). Die endoskopische Varizenligatur wird daher lediglich zur Primärprophylaxe empfohlen, wenn Kontraindikationen für Betablocker bestehen, oder große Varizen mit Hochrisikostigmata oder eine Child-Pugh-Klasse B vorliegt (69).

Die Therapie im akuten Fall einer oberen gastrointestinalen Blutung stellt eine Notfalltherapie dar. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Perfusion ist eine Volumen- und Blutzufuhr notwendig (67). Bei stationärer Aufnahme ist eine antibiotische Prophylaxe vorgesehen (67). Vor der Endoskopie sollte eine vasokonstriktive Therapie begonnen werden. Goldstandard hierbei stellen Terlipressin (V1-Rezeptor-Antagonist zur splanchnischen Vasokonstriktion) und Somatostatin-Analoga (Hemmung der Freisetzung vasodilatativer Substanzen im Splanchnikusgebiet) dar (67). Zudem sollte eine endoskopische, beziehungsweise endovaskuläre Behandlung schnellstmöglich vorgenommen werden (67). Es stehen zu diesem Zweck verschiedene Methoden zur Verfügung: Die endoskopische Klebstoffinjektion in Form von Cyanoacrylat, wahlweise in Kombination mit einer Coil-Embolisation oder die endoskopische Bandligatur (66). Endovaskuläre Methoden stellen die Ballon-gestützte retrograde transvenöse Obliteration (BRTO) und die TIPS-Anlage dar (66). Bei Versagen der oben genannten Therapiemethoden wird in der Regel innerhalb von 72 Stunden eine Rettungstherapie mittels TIPS durchgeführt (67).

Um rezidivierende Blutungen zu verhindern, ist eine sekundäre Prophylaxe zur adäquaten Therapie unerlässlich. Ohne eine solche kommt es innerhalb eines Jahres nach Auftreten einer

ersten Blutung in 50 % der Fälle erneut zu einem Vorfall (67). Die Sekundärprophylaxe besteht aus einer Kombination aus endoskopischer Varizenligatur und nicht-selektiven  $\beta$ -Blockern (67). Im Rahmen einer gründlichen Nachsorge sollte im Anschluss alle 3 bis 6 Monate eine obere Endoskopie zur Kontrolle durchgeführt werden (67). Bei Patient:innen mit präemptiver TIPS-Anlage und anschließender effektiver Drucksenkung sind keine sekundärprophylaktischen Maßnahmen erforderlich (66).

Bei Therapieversagen, rezidivierenden Blutungen oder dekompenzierten Patient:innen mit Kontraindikation einer nicht-selektiven  $\beta$ -Blocker-Therapie kann die TIPS-Anlage indiziert sein.

TIPS stellt eine invasive Therapiemethode dar, welche aus einem H-Shunt mit intrahepatischer Interposition besteht (70). Mithilfe dieses Verfahrens kann der Pfortaderdruck individuell entsprechend der hämodynamischen Ausgangslage des/der Patient:in gezielt gesenkt werden (70). Hierzu wird zunächst die Vena jugularis interna punktiert. Unter Ultraschall- und Durchleuchtungskontrolle wird im Anschluss eine geeignete Lebervene sondiert und eine transhepatische Pfortaderpunktion durchgeführt (70). Von der Pfortader bis zur Lebervene wird der transhepatische Shuntbereich mit Stentgrafts geschient (siehe Abbildung 3). Bei Bedarf wird zusätzlich eine Varizenembolisation durchgeführt.

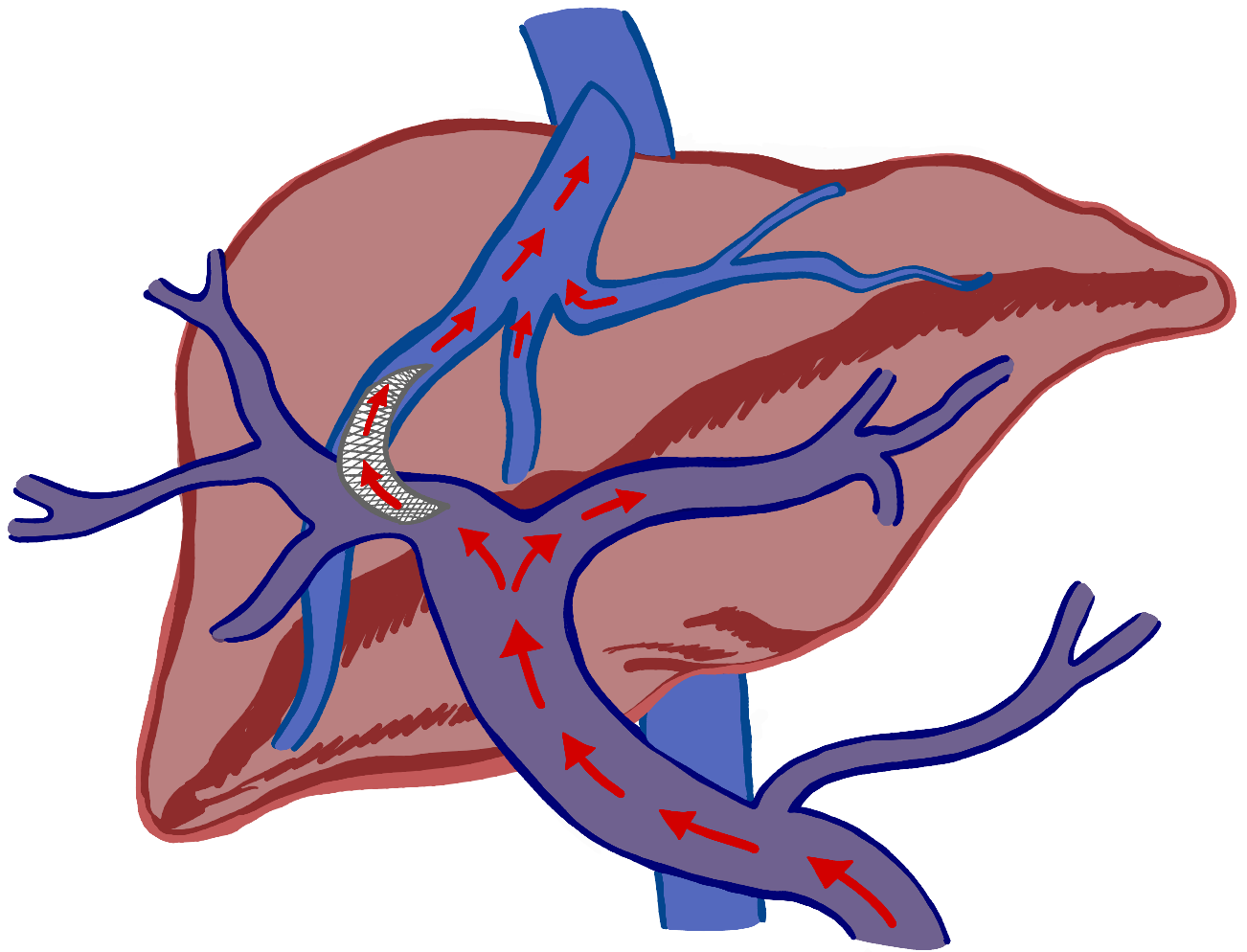


Abbildung 3: Blutfluss bei TIPS

(Eigene Abbildung)

Das Risiko eines Blutungsrezidivs wird hierbei im Vergleich zur pharmakologischen und auch endoskopischen Therapie signifikant reduziert (67). Gleichzeitig führt die TIPS-Anlage jedoch auch zu einer Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie (67). Bei Patient:innen mit TIPS liegt die Prävalenz einer offensichtlichen, manifesten hepatischen Enzephalopathie bei 10-50 % (71). Prophylaktische TIPS im Sinne einer Primärprophylaxe bei kompensierter Zirrhose werden daher nicht empfohlen (66). Ziel der TIPS-Anlage liegt in der Reduktion des portalen Druckgradienten auf  $< 12$  mmHg oder um  $\leq 20$  % des Ausgangswertes (72).

Eine weitere Säule in der Therapie der portalen Hypertension stellen Statine dar. Diese führen zur einer verstärkten NO-Produktion in der Leber und verursachen so eine Verringerung des hepatischen Widerstandes (67). So senken Statine in bisherigen Studien nachweislich den HVP, tragen zu einer verbesserten Leberperfusion bei und zeigen bei Patient:innen, die zusätzlich mit NSBB therapiert werden einen additiven Effekt (67). In der

routinemäßigen Anwendung werden die Statine aufgrund unzureichender Datenlage noch nicht eingesetzt (66).

Zur Unterbindung oder auch zur Unterstützung bestehender Kollateralen und Varizen können auch Embolisierungen, ösophageale Stents oder Ballon-Tamponaden durchgeführt werden (66).

Die primäre Maßnahme in der Therapie des Aszites liegt in einer protein- und kalorienreichen Ernährung. Bei Vorliegen einer schweren Hyponatriämie kann eine Begrenzung der Trinkmenge indiziert sein. Medikamentös kommen Aldosteronantagonisten sowie gegebenenfalls Schleifendiuretika zum Einsatz (43). Bei therapierefraktärem Aszites ist eine interventionelle Behandlung in Form einer TIPS-Anlage indiziert (43, 73).

Es liegen Studien zur Untersuchung des Einflusses von Antibiotika sowie Probiotika zur Dekontamination des Intestinaltraktes und einer damit einhergehenden Verhinderung der spontanen bakteriellen Peritonitis vor. Auch die Möglichkeit so die portale Druckerhöhung zu verringern, wird dabei untersucht. Die Datenlage hierzu ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt noch uneindeutig (67).

Auch die bei portaler Hypertonie gesteigerte Angiogenese gilt als Angriffspunkt für neuere Therapiekonzepte. Vasoinhibin-1, ein endogener Inhibitor der Angiogenese, führt in aktuellen Studien zu einer verringerten Produktion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF). Im Modell mit zirrhotischen Ratten führt dies zu einer Verringerung des portalen Drucks und der Bildung von Kollateralen (67).

Teil aktueller Forschung stellen einige antiinflammatorische und antioxidative Marker dar, um weitere Angriffspunkte in der individualisierten Behandlung der portalen Hypertension zu finden (67).

## 2.3 Vorhersage der portalen Hypertension anhand von Schnittbildgebung

Der potenzielle Nutzen der klassischen Schnittbildgebung im Sinne der CT beziehungsweise MRT zur Diagnostik der portalen Hypertension wird zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vollständig ausgeschöpft. In den allermeisten Fällen liegt beispielsweise vor TIPS-Anlage zur adäquaten Therapieplanung jedoch bereits ein CT vor. Inwiefern die Schnittbildgebung zur Vorhersage der portalen Hypertonie genutzt werden kann, ist somit eine nur konsequente Fragestellung der aktuellen Forschung. Untersucht werden hierbei Parameter, die als Schätzmarker für das Ausmaß einer bestehenden portalen Hypertension genutzt werden können. Aus diesen können Scores entwickelt werden, welche im besten Fall eine Unterstützung im Rahmen der Diagnostik einer portalen Hypertension darstellen.

Verschiedene Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse bezüglich vaskulärer geometrischer Modelle, Wang et al. entwickelten ein solches mit Einschluss von Merkmalen wie Volumen, Durchmesser und Länge der Leber- und Portalvene (74). Dieses zeigte bessere Ergebnisse in der Diagnose der klinisch signifikanten portalen Hypertonie als verschiedene Serum-Marker (74). Klinisch scheint die Umsetzbarkeit einer solchen Methodik jedoch stark eingeschränkt, da sie einer sehr aufwendigen Bildverarbeitung und Datenanalyse bedarf (58). Eine genaue und effiziente Methode zur Segmentierung der Gefäße erscheint daher essenziell, sofern eine klinische Umsetzbarkeit gelingen soll (75).

In einer Studie nach Romero-Cristóbal et al. wurde ein Volumenindex entwickelt, welcher auf spezifische Schwellenwerte eingestellt werden kann, um eine CSPH auszuschließen, beziehungsweise zu bestätigen (76). Dieser Volumenindex speist sich aus dem Produkt aus Milzvolumen und dem Verhältnis des Lebervolumens von Segment 1 bis 3 zu demjenigen von Segment 4 bis 8 (76). Er beinhaltet demnach regionale intrahepatische Volumenänderungen als Prädiktor für die CSPH. Das „Liver segmental volume ratio“ (LSVR) stellt einen Surrogatmarker für die relative Hypertrophie der linken Segmente dar, welcher mit dem Stadium der vorliegenden Fibrose korreliert (76). Voraussetzung für diese Methode ist jedoch die aufwendige Segmentierung der einzelnen Lebersegmentvolumina (76).

In dieser Studie haben wir als Vergleichsparameter die drei Scoring-Indices von Kihira et al., Iranmanesh et al. und Heo et al. herangezogen.

Iranmanesh et al. entwickelten einen CT-basierten prädiktiven Score zur Vorhersage einer portalen Hypertonie, in welchem das Vorliegen eines Aszites sowie das Verhältnis von Leber- zu Milzvolumen bewertet wurden (10). Ausgelegt ist das Scoring-System zur Erkennung eines

HVPG von  $> 10$  mmHg. Für die Bewertung und effektive klinische Nutzung ist zusätzlich eine externe Software notwendig, um das Leber- und Milzvolumen zu ermitteln (10). Trotzdem ist mithilfe des vorliegenden Modells eine einfache Schätzung des HVPG mit geringer Inter-Observer-Variabilität möglich, auch bei Messung durch Nicht-Spezialisten (10). Einen Kritikpunkt stellt die Tatsache dar, dass die Präzision des Scores bei der externen Validierung durch Kihira et al. schlechter ausfällt als in der Studie selbst ermittelt (9).

Kihira et al. schlossen in ihrer Studie zur Entwicklung eines bildgebungsbasierten Bewertungssystems die Anzahl der Varizen, das Volumen des Aszites und die Größe der Milz ein, um das Vorhandensein einer portalen Hypertonie vorherzusagen (9). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine signifikante Korrelation mit dem HVPG  $\geq 5$  mmHg und  $\geq 10$  mmHg bestehen (9).

Besonders positiv zu bewerten ist bei diesem Score, dass er effizient und klinisch routinemäßig umsetzbar aus bereits vorhandenen CT- und MRT-Datensätzen gewonnen werden kann, ohne dass eine zusätzliche Software benötigt wird (9). Kritisch an dieser Studie ist jedoch der semiquantitative Charakter des Scores, welcher bei externer Validierung zu einer höheren Interobservervariabilität führen kann.

Heo et al. haben verschiedene Parameter als Schätzmarker für die portale Hypertension untersucht (11, 58): Als Marker wurden hier das Vorhandensein gastroösophagealer Varizen, portosystemischer Shunts sowie Aszites genutzt. Außerdem wurde die Größe der Milz volumetrisch segmentiert und hinsichtlich des Vorliegens einer Splenomegalie untersucht. Als Bewertungsfaktoren galten in diesem Zusammenhang der axiale Durchmesser, das feste und das personalisierte Volumen (11, 58).

Es bleibt anzumerken, dass keiner der vorliegenden Scores einen Schätzer für den zentralen Venendruck beinhaltet. Somit beruht die Beurteilung der portalen Hypertension lediglich auf der Bewertung von Änderungen des Pfortadersystems. Der zweite Parameter des portosystemischen Druckgradienten, der ZVD, fließt nicht in die Beurteilung ein, was zu einer Verringerung der Präzision der Ergebnisse führen könnte.

Inwiefern die Schnittbildgebung die invasive Diagnostik der portalen Hypertension in Zukunft ergänzen, beziehungsweise gar ersetzen kann, bleibt in weitergehenden Studien herauszufinden. Auch die Eruiierung weiterer geeigneter bildgebender Parameter, die hinzugezogen werden können, sowie die Entwicklung KI-basierter Algorithmen zur effizienteren Diagnostik, gilt es weiterhin zu untersuchen.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Datenerhebung**

Die vorliegende retrospektive Studie wurde gemäß der Helsinki-Erklärung von 1964 (zuletzt überarbeitet 2013) durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz, Mainz, Deutschland, genehmigt (Nr. 2021-15984).

#### **3.1.1 Patient:innenkollektiv**

Das eingeschlossene Patient:innenkollektiv entstammt einem Zeitraum zwischen Januar 2010 und Dezember 2022, in welchem 461 Patient:innen eine TIPS-Indikation erhielten und an unserem universitären Schwerpunktzentrum behandelt wurden. 314 der Patient:innen erfüllten die Einschlusskriterien und wurden aus unserer klinischen Datenbank identifiziert. Abbildung 4 zeigt die Patient:innenselektion sowie die ausgeschlossenen Fälle.

Die Patient:innen wurden nach folgenden Kriterien eingeschlossen:

- 1) Alter über 18 Jahre,
- 2) verfügbare CT-Bildgebung vor der TIPS-Behandlung,
- 3) adäquate Bildqualität,
- 4) verfügbare demografische, klinische und Labor-Daten zu Beginn der TIPS-Behandlung,
- 5) kein Nachweis prä- oder posthepatischer Ursachen für die portale Hypertension,
- 6) kein Zustand nach Splenektomie,
- 7) keine vorangegangene TIPS-Implantation,
- 8) kein Zustand nach Lebertransplantation

Die Nachverfolgung der Patient:innen erfolgte bis August 2024.

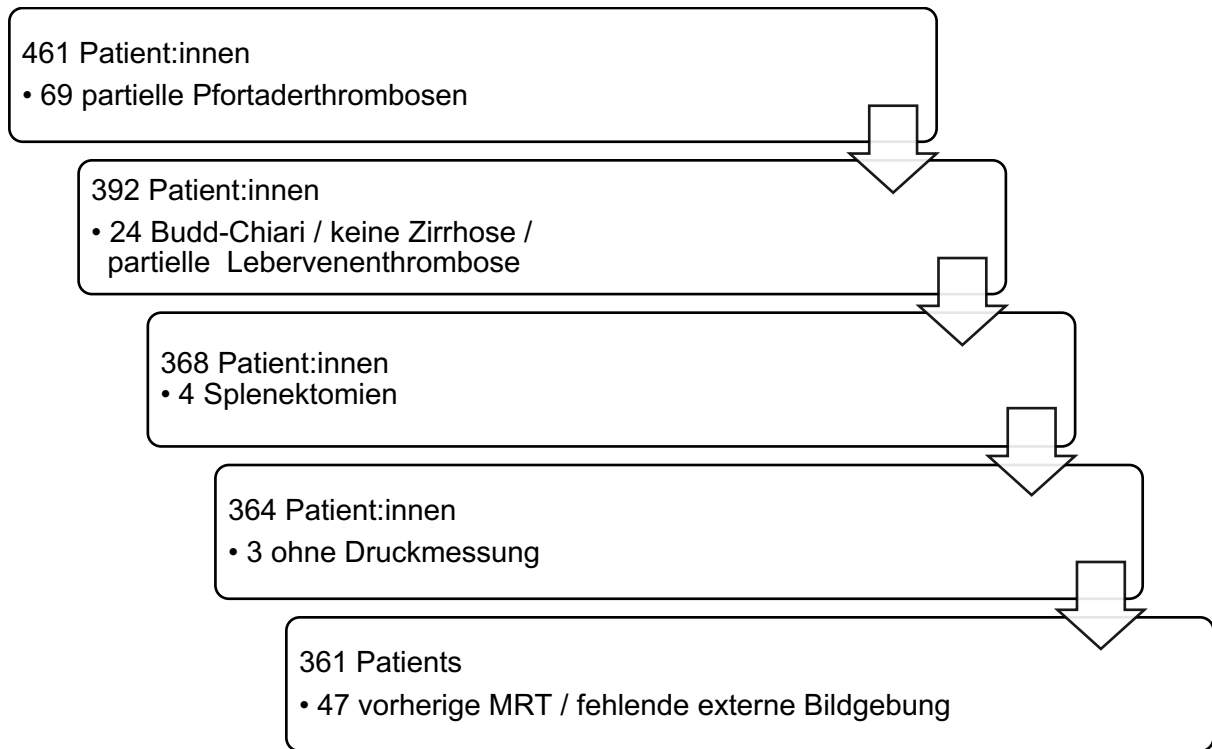


Abbildung 4: Flow Chart Patient:innenselektion

### **3.1.2 Durchführung TIPS**

Vor der Durchführung des TIPS-Verfahrens erhielten alle Patient:innen ausführliche klinische Untersuchungen, Laborabnahmen sowie eine kontrastverstärkte CT zur Therapieplanung.

Die durchgeführten TIPS-Implantationen wurden ausnahmslos gemäß den institutionellen Standards wie vorbeschrieben von erfahrenen interventionellen Radiolog:innen unter Allgemeinanästhesie realisiert. Die verwendete 10F-Schleuse wurde hierbei nach transjugulärem Zugang in die Vena cava inferior und schließlich bis in die rechte Lebervene vorgeschoben (77). Ein Trokar wurde bis in die Spitze der Pfortader eingeführt und schließlich Polytetrafluorethylen (PTFE)-beschichtete Stentgrafts implantiert (77).

Die Messungen des Drucks erfolgten mit einem 5F-Pigtail-Katheter. Dieser wurde in dem Hauptstamm der Pfortader positioniert, während die Spitze der 10F-Schleuse im rechten Vorhof verblieb. Der portosystemische Gradient wurde als Differenz aus mittlerem Pfortaderdruck und mittlerem Druck im rechten Vorhof berechnet. Die Messungen der beiden Drücke erfolgten simultan mit kontinuierlicher Doppel-Leitungsregistrierung.

### **3.1.3 Nachsorge**

Im Zuge der Nachsorge erhielten alle Patient:innen kontinuierliche Visiten nach einem festen Schema mit klinischen Untersuchungen, Blutentnahmen sowie Doppler-sonographischer Beurteilung des Blutflusses innerhalb des neu angelegten TIPS. Bei Bedarf wurden zudem Schnittbildgebungen durchgeführt.

### **3.1.4 Datenanalyse**

Die Daten wurden initial in Microsoft Excel (Version 16.33, Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst. Die statistische Auswertung der Gesamtheit der Patient:innendaten erfolgte retrospektiv anhand des lokalen klinischen labor- und radiologischen Informationssystems (Mesalvo, Freiburg, Deutschland) sowie des lokalen Bildarchivierungs- und Kommunikationssystems (Sectra, Linköping, Schweden). Die Bewertung des Lebervolumens aus den bestehenden CT-Bilddatensätzen wurde anhand einer kommerziell verfügbaren Lösung (syngo.CT Liver Analysis, VB60, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) vorgenommen. Das Milzvolumen hingegen wurde automatisch mittels einer selbst entwickelten Softwarelösung erfasst. Diese Software enthält einen Algorithmus, welcher auf die präzise Segmentierung des Milzvolumens trainiert ist und mit einem Sørensen-Dice-

Koeffizienten von 0,96 insgesamt sehr gute Ergebnisse zeigt (78). Bildbeispiele für die Leberbeziehungswise Milzvolumetrie können Abbildung 4 sowie Abbildung 5 entnommen werden. Alle Segmentierungen wurden manuell überprüft, sodass in Einzelfällen, in welchen die Organe nicht korrekt segmentiert wurden, eine manuelle Segmentierung sowie Volumenbewertung angeschlossen werden konnte. Gründe für Probleme bei der automatisierten Erfassung des Volumens können beispielsweise durch ungewöhnliche anatomische Verhältnisse oder ungünstige Bedingungen der Bildqualität sein.

Der finale Datensatz beinhaltet alle patient:innendemografischen Daten, klinische Bewertungen der ursächlichen Lebererkrankung, Verfahrensinformationen mitsamt PSG-Werten sowie bildgebenden Faktoren und Laborparametern, welche vor der TIPS-Implantation erhoben wurden.

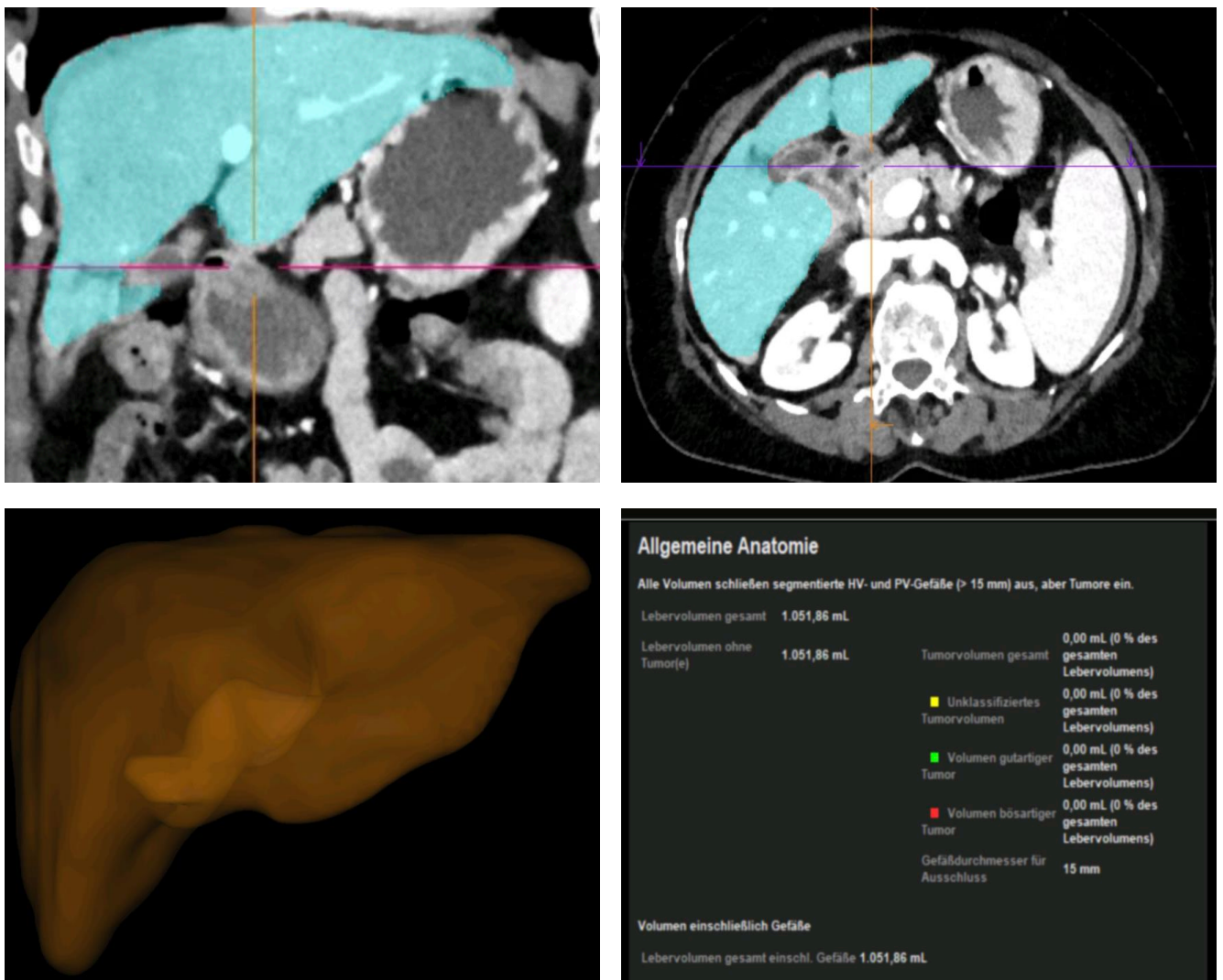


Abbildung 5: Beispielbilder Lebervolumetrie

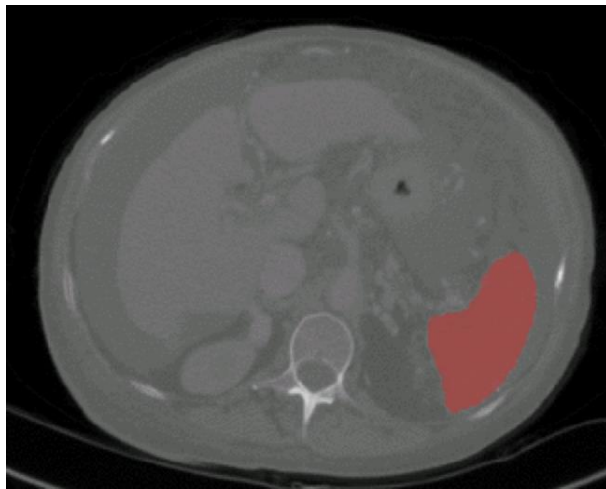
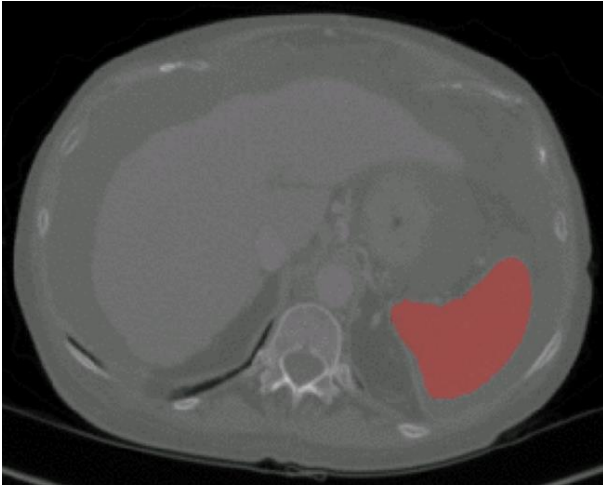


Abbildung 6: Beispielbilder Milzvolumetrie

## 3.2 Scoring-Systeme zur Schätzung von CSPH

Zum Vergleich verschiedener nicht-invasiver Scoring-Systeme wurden sechs etablierte Scoring-Systeme herangezogen, welche entweder auf Laborwerten oder auf bildgebenden Parametern basieren.

Als CT-Daten-gestützte Scores haben wir das Scoring-System nach Iranmanesh et al. (Score 1), den PH-Score nach Kihira et al. (Score 2) sowie die „Rule-in“- und „Rule-out“-Kriterien nach Heo et al. (Score 3) genutzt.

Score 1 berücksichtigt das Leber-zu-Milz-Volumen-Verhältnis und das Vorliegen von perihepatischem Aszites (10).

Score 2 beinhaltet die Anzahl der Varizen, das Volumen des Aszites und den Durchmesser der Milz. Für den zusammengesetzten PH-Score werden alle drei Messungen summiert (9).

Score 3 nutzt das Vorhandensein von Splenomegalie in Kombination mit mindestens einem weiteren Befund (gastroösophageale Varizen, SPSS oder Aszites) zur Erkennung einer CSPH („Rule-In“), sowie das vollständige Fehlen aller genannten Kriterien zum Ausschluss der CSPH („Rule-Out“) (11).

Die Scores 4-6 bedienen sich laborbasierten Parametern. Der MELD-Score (Score 4) bewertet hierbei die Kreatininwerte, das Gesamtbilirubin sowie den INR (79). Der FIB-4 (Score 5) berücksichtigt patient:innenbezogen zudem das Alter, außerdem AST, ALT und Thrombozytenzahl (80). Der APRI-Score (Score 6) berechnet sich aus dem AST-zu-Thrombozyten-Verhältnis (81). Die genauen Formeln und Parameter der einzelnen Scoring-Systeme können Tabelle 3 und 4 entnommen werden.

Zur Erweiterung der Genauigkeit der Scoring-Systeme wurde in einem weiteren Schritt der Durchmesser der Vena cava inferior (VCI) als Schätzmarker des ZVD hinzugefügt.

Hierzu wurde dieser in der CT-Bildgebung gemessen und zu den schnittbildbasierten Scores 1 und 2 in einer linearen Regression hinzugefügt. Um ein lineares Modell mit den Parametern der Scores 1 bis 6 und dem VCI-Durchmesser zu erstellen, wurde eine LASSO-Regression durchgeführt.

Tabelle 3: Nicht-invasive Scoring-Systeme zur Diagnostik der portalen Hypertension basierend auf CT-Daten

(9-11)

Nummer	Name des Scores	Parameter	Formel/Einteilung
<b><u>Score 1</u></b>	Iranmanesh et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leber-zu-Milz-Volumen-Verhältnis</li> <li>- Vorliegen von Aszites</li> </ul>	$17,37-4,91 \times \ln(\text{Leber-zu-Milz-Volumen-Verhältnis}) + 3,8$ (bei Vorliegen von perihepatischem Aszites)
<b><u>Score 2</u></b>	PH-Score (Kihira et al.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Varizen</li> <li>- Volumen des Aszites</li> <li>- Maximaler kraniokaudaler Durchmesser der Milz</li> </ul>	0: Keine Varizen 1: 1 variköse Stelle 2: 2 variköse Stellen 3: $\geq 3$ variköse Stellen  0: Kein Aszites 1: minimal perihepatische & perisplenische Flüssigkeit 2: intraperitoneale Flüssigkeit ohne signifikante Bauchwanddistension 3: Flüssigkeit, die eine signifikante Bauchwanddistension verursacht  0: < 13 cm 1: 13-15 cm 2: 15-20 cm 3: > 20 cm
<b><u>Score 3</u></b>	Heo et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Splenomegalie</li> <li>- gastroösophageale Varizen</li> <li>- SPSS</li> <li>- Aszites</li> </ul>	Kriterium B: Splenomegalie + mind. 1 weiteres CT-Merkmal $\rightarrow$ Diagnose CSPH  Kriterium C: Fehlen aller CT-Merkmale $\rightarrow$ Ausschluss CSPH

Tabelle 4: Nicht-invasive Scoring-Systeme zur Diagnostik der portalen Hypertension basierend auf Laborwerten

(79-81)

Nummer	Name des Scores	Parameter	Formel/Einteilung
<b><u>Score 4</u></b>	Model for End-Stage Liver Disease (MELD)	- Kreatinin	$9,57 \times \ln(\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 3,78 \times$
		- Gesamtbilirubin	$\ln(\text{Gesamtbilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \times$
		- INR	$\ln(\text{INR}) + 6,43$
<b><u>Score 5</u></b>	Fibrosis-4-Index (FIB-4)	- Alter	$(\text{Alter [Jahre]} \times \text{AST [U/L]}) /$
		- AST	$(\text{Thrombozytenzahl [10}^9\text{/L]} \times \text{ALT$
		- ALT	$[\text{U/L}]^{1/2})$
		- Thrombozytenzahl	
<b><u>Score 6</u></b>	AST-zu-Thrombozyten-Ratio-Index (APRI)	- AST	$(\text{AST [U/L]} / \text{AST (obere$
		- Thrombozytenzahl	$\text{Normgrenze) [U/L]}) / \text{Thrombozytenzahl [10}^9\text{/L]} \times 100$

### 3.3 Statistik

Die statistischen Analysen sowie Grafiken erfolgten alle in R Studio (RStudio Team [2020]. Rstudio: Integrated Development for R. Rstudio, PBC, <http://www.rstudio.com>) mit R 4.0.3 (A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>). Kontinuierliche Daten wurden als Mediane und Bereiche angegeben. Kategoriale sowie binäre Parameter wurden als absolute Zahlen und Prozentsätze aufgeführt.

Der Fisher's Exact Test, Chi-Quadrat-Test oder der Mann-Whitney-U-Test wurden zur Berechnung der p-Werte verwendet. Anhand der Messung der Fläche unter der Receiver Operating Characteristic (AUC)-Kurve einschließlich der Standardabweichung, wurde der diskriminative Wert der verschiedenen nicht-invasiven Verfahren zur Identifizierung eines PSG-Anstiegs bewertet. Die AUCs wurden mit der DeLong-Methode verglichen. Zur Beurteilung der signifikanten Parameter wurde eine LASSO-Regression mit den Parametern der Scores 1-6 und dem VCI-Diameter durchgeführt, um prognostische Features in der Kohorte auszuwählen. Die LASSO-Regression erfolgte mit dem R-Paket „glmnet“ und binomialer logistischer Regression (<https://CRAN.R-project.org/package=MatchIt>, <https://CRAN.R-project.org/package=glmnet>).

Alle p-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

## 4 Ergebnisse

### Charakteristika der Kohorte

In dieser Studie wurden 314 Patient:innen analysiert. Davon waren 246 (86,5 %) männlich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der TIPS-Behandlung betrug 58 Jahre (IQR 51 – 67 Jahre). Der durchschnittliche portosystemische Druckgradient (PSG) vor TIPS lag bei  $16,0 \pm 5,3$  mmHg. Von den 314 Patient:innen erhielten 45 aufgrund klinischer Zeichen einer portalen Hypertension eine TIPS-Indikation, wiesen zum Zeitpunkt des Eingriffs jedoch einen PSG von  $\leq 10$  mmHg auf.

Werden Patient:innen mit einem PSG von 9 – 10 mmHg als Grenzfälle bewertet, verbleiben 19 Patient:innen mit einem PSG  $\leq 8$  mmHg. Von diesen wiesen 9 eine bekannte begleitende Herzinsuffizienz und/oder Anzeichen einer Rechtsherzbelastung auf. Bei 4 Patient:innen wurde nach Eröffnung des portalen Venensystems und Durchführung der Druckmessung ein so niedriger PSG festgestellt, dass nach ad-hoc interdisziplinärer Entscheidungsfindung kein TIPS angelegt wurde. Abbildung 7 zeigt die Verteilung der PSG-Werte.

Die demografischen, klinischen und laborchemischen Charakteristika der Kohorte sind in Tabelle 5 dargestellt. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen CT und PSG-Messung betrug  $39 \pm 32$  Tage.

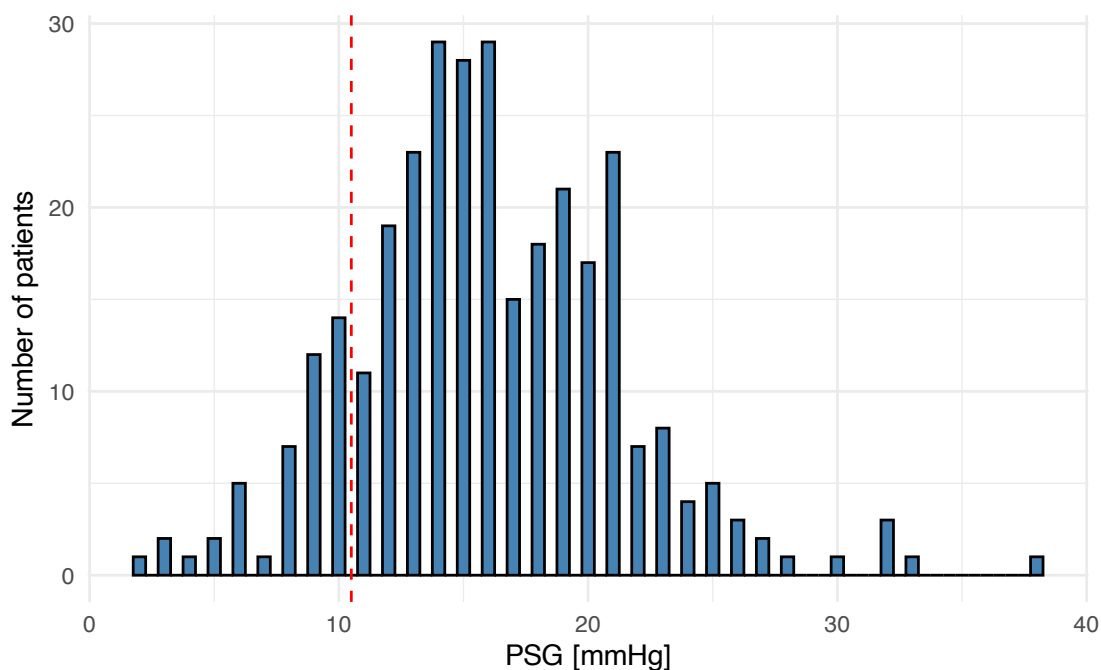


Abbildung 7: Verteilung der PSG-Werte in der Kohorte

Tabelle 5: Grundlegende Charakteristika der Kohorte

<b>Variable</b>	<b>Alle Patient:innen</b>
<b>Alter, Jahre, Median (IQR)</b>	58 (51 – 67)
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
- Weiblich	68 (13,5)
- Männlich	246 (86,5)
<b>Führende Ätiologie der Lebererkrankung, n (%)</b>	
- Alkohol	210 (66,9)
- HBV	17 (5,4)
- HCV	18 (5,7)
- NAFLD (MASH)	12 (3,8)
- Andere	57 (18,2)
<b>Führende Indikation für TIPS-Implantation, n (%)</b>	
- Ascites	205 (65,3)
- Therapie/Prophylaxe von Varizenblutung	106 (33,8)
- Andere	3 (0,9)
<b>Führende Indikation für TIPS-Implantation bei Patient:innen mit PSG <math>\geq</math> 10 mmHg, n (%)</b>	
- Ascites	31 (68,9)
- Blutung	11 (24,4)
- Andere	3 (6,7)
<b>Pre-TIPS PSG, mmHg, Median (IQR)</b>	16 (13 – 19)
<b>Post-TIPS PSG, mmHg, Median (IQR)</b>	5 (4 – 7)
<b>Thrombozyten, pro nl, Median (IQR)</b>	116 (75 – 170)
<b>Bilirubin, mg/dl, Median (IQR)</b>	1,5 (1,0 – 2,0)
<b>Albumin, g/l, Median (IQR)</b>	25 (22 – 28)
<b>Kreatinin, mg/dl, Median (IQR)</b>	1,4 (0,9 – 2,1)
<b>INR, Median (IQR)</b>	1,3 (1,2 – 1,7)
<b>Natrium, mmol/L, Median (IQR)</b>	135 (132 – 139)
<b>MELD Score, Punkte, Median (IQR)</b>	16 (12 – 19)

## Diagnostische Genauigkeit der Scoring Systeme

Bezüglich der nicht-invasiven Identifizierung von Patient:innen mit erhöhtem PSG zeigten sowohl Score 1, als auch Score 2 mit den in den Originalpublikationen vorgeschlagenen Grenzwerten eine gute Sensitivität (89 % bzw. 87 %), jedoch eine geringe Spezifität (33 % bzw. 27 %). Die ROC-Analyse ergab eine AUC (area under the receiver operating characteristic curve) von 0,65 für Score 1 und 0,62 für Score 2 (Abbildung 8,9). Für die „Rule-In“-Kriterien (Heo et al., Scoresystem 3) ergab sich eine Sensitivität von 99 % und Spezifität von 4 % mit einer AUC von 0,52 (Abbildung 10). Für die „Rule-Out“-Kriterien ergab sich eine Sensitivität von 6 % und Spezifität von 93 % mit einer AUC von 0,50 (Abbildung 11). Für die „Rule-In“-, sowie die „Rule-Out“-Kriterien wurde zusätzlich der positive und negative prädiktive Wert (PPW, bzw. NPW) berechnet. Dieser lag bei den „Rule-In“-Kriterien bei 86 % (PPW), bzw. 40 % (NPW). Bei den „Rule-Out“-Kriterien ergaben sich hier Werte von 84 % (PPW), bzw. 14 % (NPW).

Für die Laborwert-basierten Scores ergaben sich folgende AUC-Werte: 0,57 für Score 4, 0,56 für Score 5 und 0,56 für Score 6, die damit insgesamt eine schlechte Leistung zeigten (Abbildung 12-14).

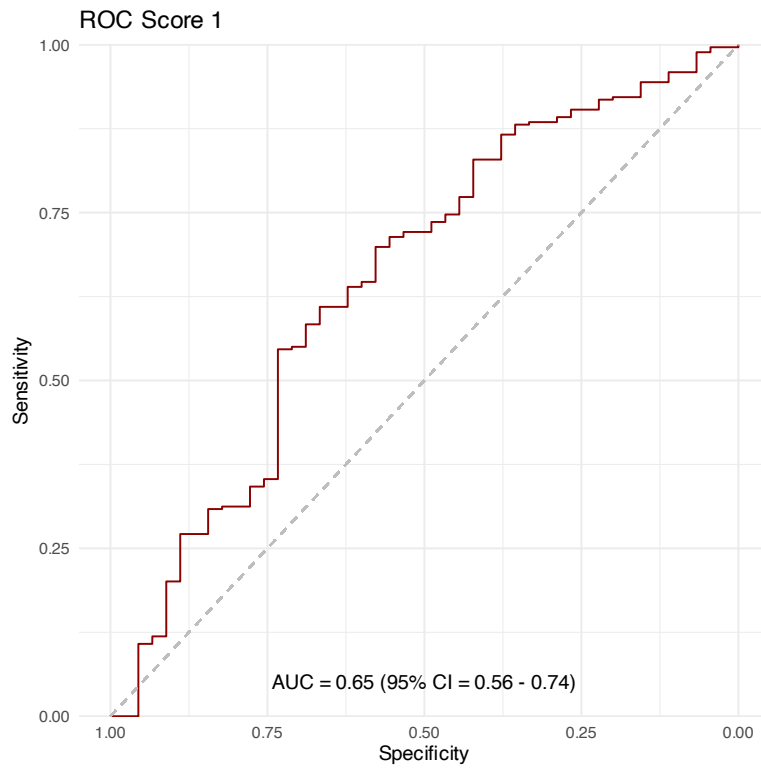


Abbildung 8: ROC-Kurve für Score 1 (Iranmanesh et al.)

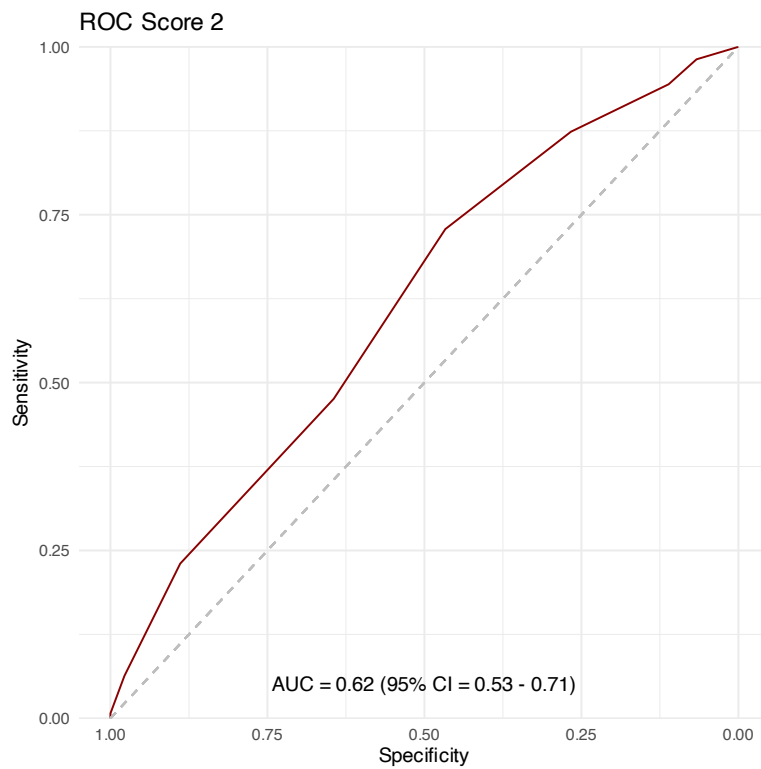


Abbildung 9: ROC-Kurve für Score 2 (PH-Score)

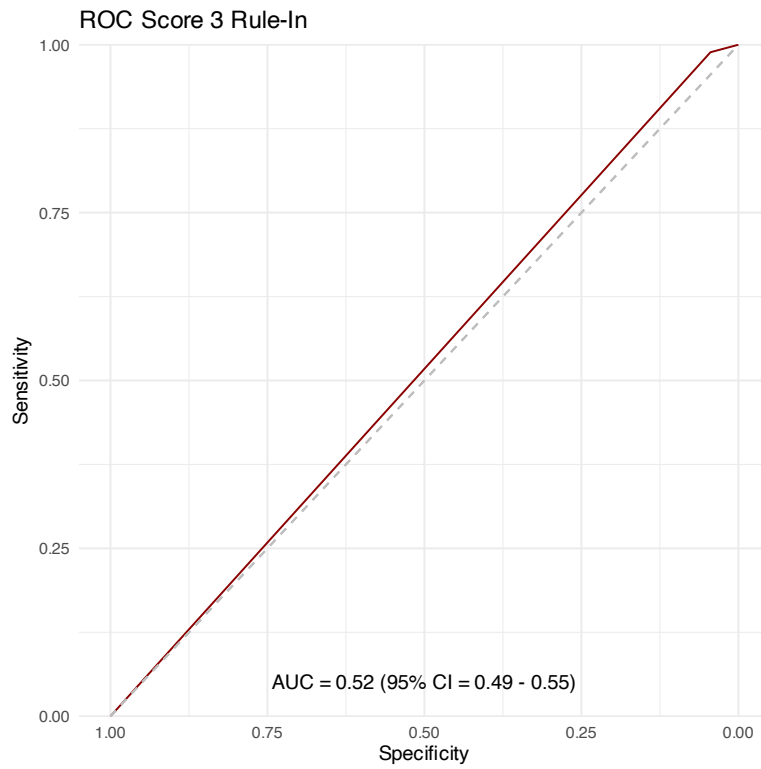


Abbildung 10: ROC-Kurve für Score 3 Rule-In (Heo et al.)

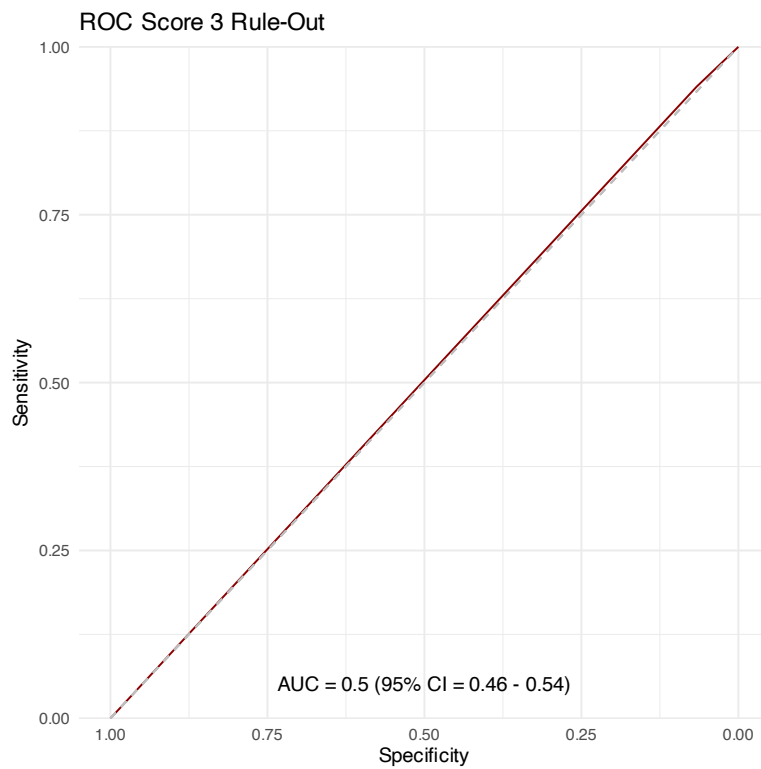


Abbildung 11: ROC-Kurve für Score 3 Rule-Out (Heo et al.)

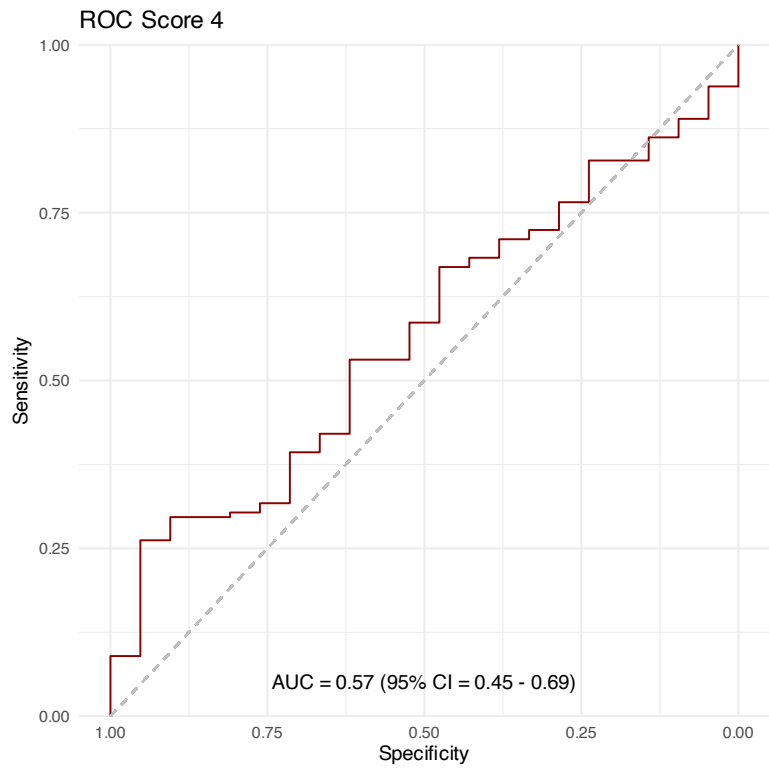


Abbildung 12: ROC-Kurve für Score 4 (MELD-Score)

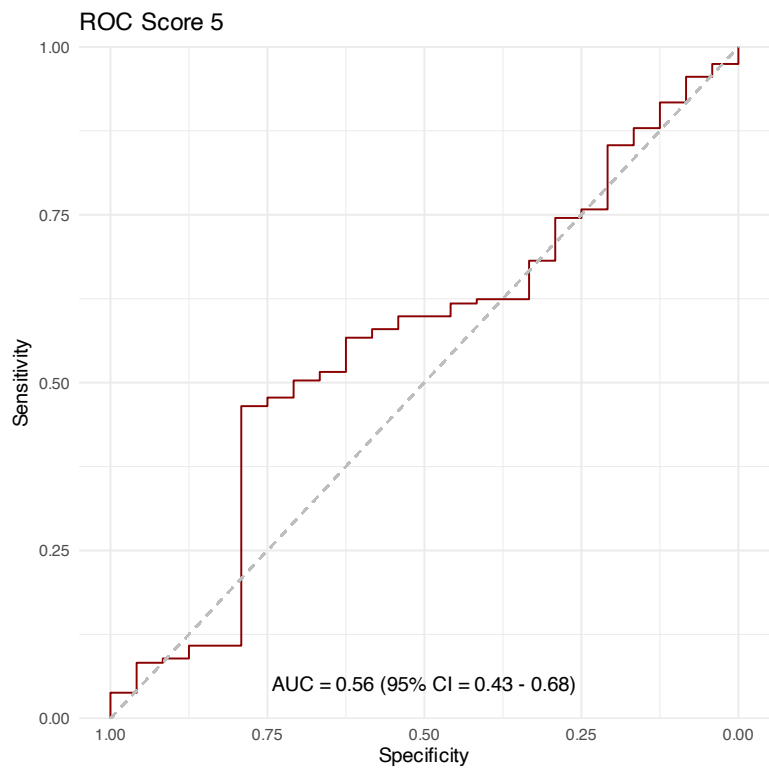


Abbildung 13: ROC-Kurve für Score 5 (Fib-4-Index)

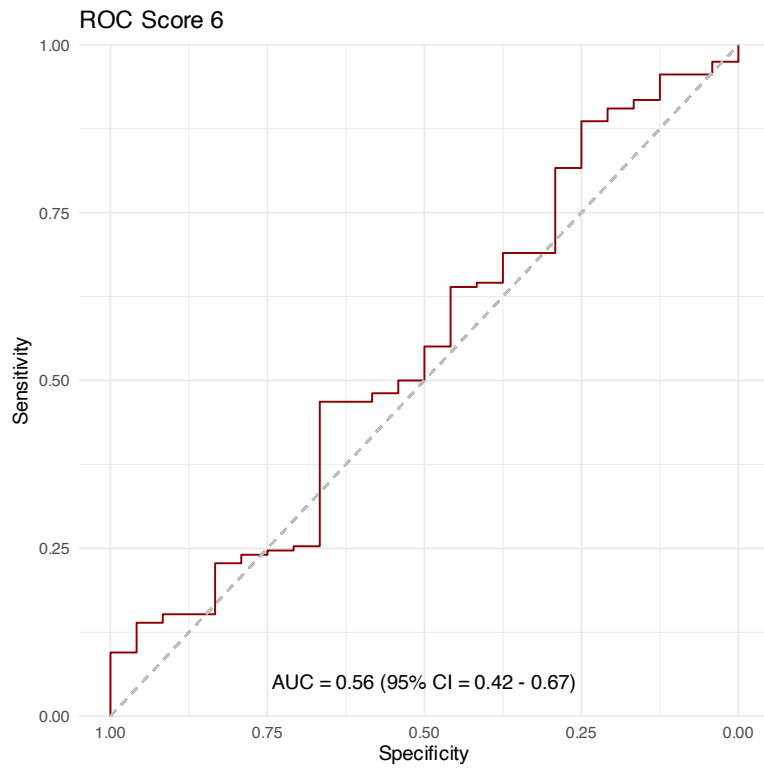


Abbildung 14: ROC-Kurve für Score 6 (APRI)

Mit dem DeLong-Test zum direkten Vergleich der optimierten AUCs der verschiedenen Bewertungssysteme konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der AUC von Score 1 und Score 3 „Rule-In“ sowie zwischen der AUC von Score 2 und Score 3 „Rule-In“ festgestellt werden, sowie ein signifikanter Unterschied zwischen Score 2 und Score 3 „Rule-Out“. während keiner der anderen Vergleiche signifikant war (Tabelle 6).

Tabelle 6: Head-to-head-Vergleich der optimierten AUCs der verschiedenen Scoring-Systeme mithilfe des DeLong-Tests

Scores	Score 1	Score 2	Score 3 RI	Score 3 RO	Score 4	Score 5	Score 6
Score 1	X	0.40	<0.01	0.09	0.27	0.22	0.18
Score 2	0.40	X	0.02	0.03	0.50	0.42	0.35
Score 3 RI	<0.01	0.02	X	0.55	0.40	0.54	0.68
Score 3 RO	0.09	0.03	0.55	X	0.40	0.52	0.64
Score 4	0.27	0.50	0.40	0.40	x	0.95	0.85
Score 5	0.22	0.42	0.54	0.52	0.95	X	0.66
Score 6	0.18	0.35	0.68	0.64	0.85	0.66	X

### **Einfluss der Hinzunahme des VCI-Durchmessers zur diagnostischen Genauigkeit der bildbasierten Scores**

In der Untergruppe der Patient:innen mit niedrigem PSG war der zentrale Venendruck (ZVD) im Vergleich zu Patient:innen mit hohem PSG signifikant erhöht ( $13,0 \pm 6,6$  mmHg vs.  $7,7 \pm 4,0$  mmHg,  $p < 0,01$ ). Daher wurde im zweiten Schritt der Durchmesser der VCI als Schätzwert für den ZVD zu Score 1 und Score 2 in der linearen Regression hinzugefügt. Die Hinzunahme des VCI-Durchmessers führte zu einem signifikanten Anstieg der AUC auf jeweils 0,74 ( $p = 0,03$ , bzw.  $p < 0,01$ ) (Abbildung 15). Tabelle 7 zeigt die Regressionsformeln und standardisierten Beta-Koeffizienten.

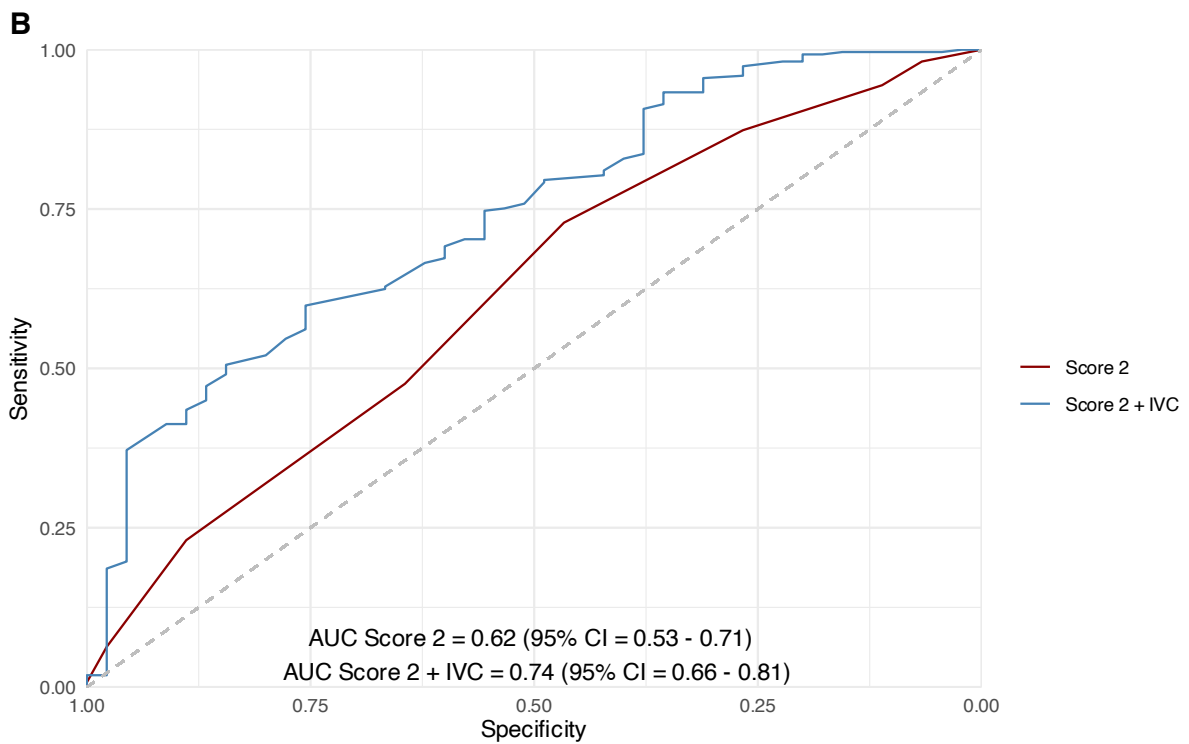
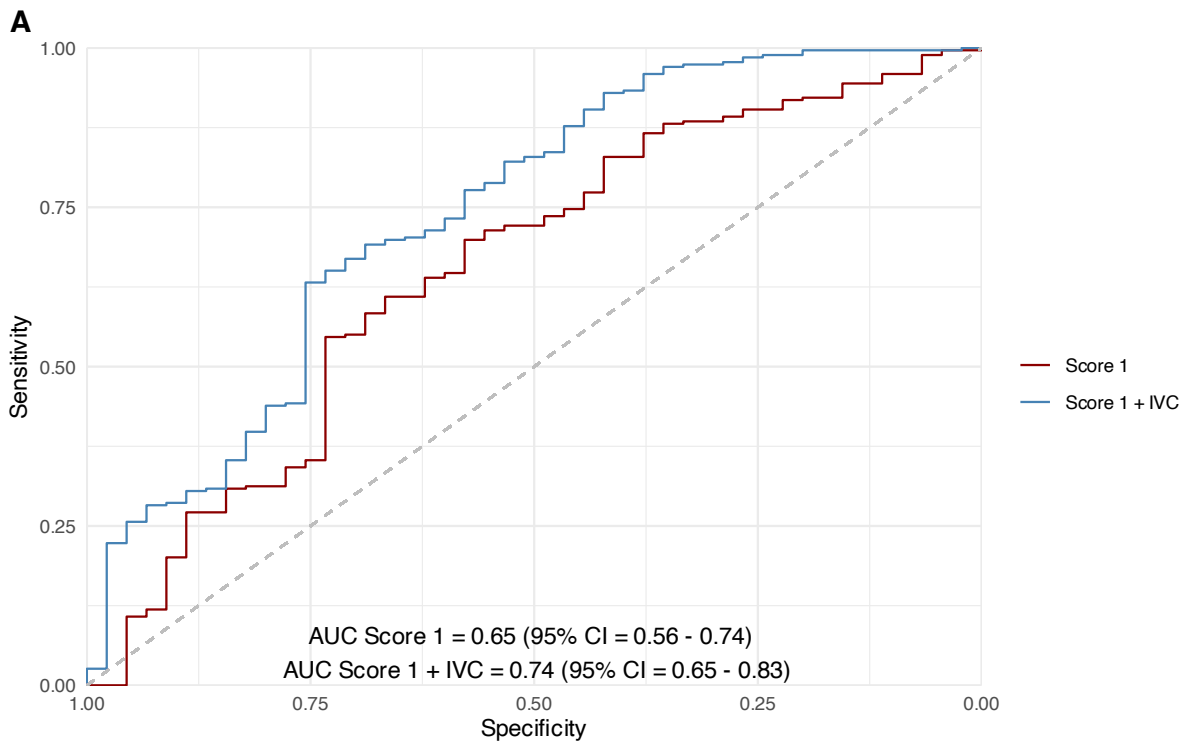


Abbildung 15: Vergleich der ROC-Kurven vor und nach Hinzufügen des VCI-Durchmessers  
A. Score 1 (Iranmanesh et al.), B. Score 2 (PH-Score)

Tabelle 7: Regressionskoeffizienten für Score 1 und 2 mit Hinzunahme des VCI-Durchmessers

Prädiktor	Schätzung	Standardisiert	Standard- fehler	t-Wert	p-Wert	Signifikanz
<b>Score 1</b>						
(Achsenabschnitt)	19.08130	–	1.95905	9.740	< 2e-16	***
Iranmanesh	0.24399	0.16504	0.07998	3.051	0.00248	**
VCI Durchmesser	-0.33479	-0.25050	0.07231	-4.630	5.38e-06	***
<b>Score 2</b>						
(Achsenabschnitt)	18.37724	–	1.79251	10.252	< 2e-16	***
PH-Score	0.78653	0.24043	0.17432	4.512	9.12e-06	***
VCI Durchmesser	-0.31482	-0.23556	0.07122	-4.421	1.36e-05	***

Ergänzung zur Tabelle: Schätzung: Nicht-standardisierter Regressionskoeffizient; Zeigt die erwartete Veränderung der abhängigen Variable für eine Änderung des Prädiktors um eine Einheit an, wobei alle anderen Variablen konstant gehalten werden. Standardisiert: Regressionskoeffizient auf Basis z-transformierter Prädiktoren, der den Vergleich relativer Effektgrößen zwischen Variablen ermöglicht. Sternchen geben die Signifikanzniveaus an: \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Zudem blieb die Sensitivität bei geeigneten Cut-off-Punkten hoch, während die Spezifität gesteigert wurde: Im neuen Modell Score 1 + Durchmesser der VCI betrug die Sensitivität 87 % (Score 1: 89 %) und die Spezifität 47 % (Score 1: 33 %), während im Modell Score 2 + Durchmesser VCI die Sensitivität 83 % (Score 2: 87 %) und die Spezifität 40 % (Score 2: 27 %) betrug. Die entsprechenden Kontingenztabelle sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Kontingenztabelle für Score 1 und 2 und die Erweiterung dieser Scores unter Verwendung des VCI-Durchmessers als Surrogat für den ZVD

<b>Score 1</b>	<b>Erhöhter PSG</b>	<b>Nicht erhöhter PSG</b>
Erhöhter PSG vorhergesagt	238	30
Keine Erhöhung des PSG vorhergesagt	31	15
<b>Score 1 + VCI</b>	<b>Erhöhter PSG</b>	<b>Nicht erhöhter PSG</b>
Erhöhter PSG vorhergesagt	230	24
Keine Erhöhung des PSG vorhergesagt	36	21
<b>Score 2</b>	<b>Erhöhter PSG</b>	<b>Nicht erhöhter PSG</b>
Erhöhter PSG vorhergesagt	235	33
Keine Erhöhung des PSG vorhergesagt	34	12
<b>Score 2 + VCI</b>	<b>Erhöhter PSG</b>	<b>Nicht erhöhter PSG</b>
Erhöhter PSG vorhergesagt	223	27
Keine Erhöhung des PSG vorhergesagt	46	18

## LASSO-Modell

Im dritten Schritt wurde eine binomiale logistische LASSO-Regression zur Schätzung eines deutlich erhöhten PSG unter Verwendung der Parameter von Score 1-6 sowie des VCI-Durchmessers durchgeführt. Ein 10-faches Cross-Validierungsverfahren ergab ein minimales Lambda von 0,015. Hervorzuheben ist, dass der Durchmesser der VCI in der Variablenselektion als signifikanter Parameter beibehalten wurde. Die Regressionsformel lautet:

### LASSO regression value =

$$5.161885 + 0.0006364571 \cdot \text{ALT} - 0.001900994 \cdot \text{Thrombozyten} + 0.00983411 \cdot \text{Alter} + 0.00002460887 \cdot \text{kraniokaudaler Milzdurchmesser} + 0.2213552 \cdot \text{Varizen-Score (nach PH-Score)} + 0.0005631662 \cdot \text{Milzvolumen} - 0.2121494 \cdot \text{VCI-Durchmesser}$$

## 5 Diskussion

Diese Arbeit untersucht die diagnostische Leistung nicht-invasiver Scoring-Systeme zur Detektion von Patient:innen mit erhöhtem PSG in einer Kohorte von Patient:innen vor TIPS-Implantation. Das grundlegende Ziel hierbei ist es zu untersuchen, ob in Zukunft die Möglichkeit besteht, den Druckgradienten zwischen portalem und venösem System akkurat nicht-invasiv zu diagnostizieren und somit eine Alternative zur invasiven Diagnostik im Sinne der HVP-G-Messung zur Verfügung zu haben. Bei zu diesem Zweck entwickelten Scoring-Systemen fehlt hierfür zum aktuellen Zeitpunkt die externe Validierung, welche im Zuge dieser Arbeit geschaffen werden soll.

In dieser Studie werden drei bildbasierte sowie drei rein auf Laborwerten basierende Scoring-Systeme untersucht. Insgesamt zeigten die bildbasierten Scores vielversprechendere Ergebnisse als die Laborwert-Scores. Der Fokus dieser Arbeit liegt aus diesem Grunde vor allem auf den schnittbildbasierten Scoring-Systemen. Die Sensitivität der ersten beiden Scores ist mit 89 % für Score 1 und 87 % für Score 2 hoch. Die Spezifität wiederum zeigte moderate Prädiktionsergebnisse von 33 % (Score 1) und 27 % (Score 2). Score 3 ist in „Rule-In“- und „Rule-Out“-Kriterien aufgeteilt, die jeweils die Sensitivität beziehungsweise Spezifität einzeln priorisieren. Bei den „Rule-In“-Kriterien zeigte der Score somit eine ebenfalls sehr gute Sensitivität (99 %), während sich die Spezifität erwartungsgemäß als sehr gering (4 %) erwies. Bei den „Rule-Out“-Kriterien zeigten sich konsequenterweise umgekehrte Werte: Hier war die Spezifität mit 93 % hoch, wohingegen sich die Sensitivität mit 6% als sehr niedrig darstellte. Zur Beurteilung dieser Werte wurden für Score 3 zusätzlich der PPW sowie der NPW hinzugezogen. Bei der in unserer Kohorte hohen Prävalenz für einen PSG > 10 mmHg mit 269 von 314 Fällen (ca. 86 %), resultierte bei den „Rule-In“-Kriterien ein PPW von 86 % und ein vergleichsweise geringer NPW von 40 %. Die „Rule-Out“-Kriterien ergaben einen hohen PPW von 84 % und einen nochmals reduzierten NPW von nur 14 %.

Diese Konstellation der Werte von Score 3 unterstreichen die starke Abhängigkeit der prädiktiven Werte von der zugrundeliegenden Prävalenz. In einer Kohorte mit hoher Krankheitsprävalenz führt selbst ein unspezifischer Test wie die „Rule-In“-Kriterien zu einem hohen PPW (86 %), da positive Ergebnisse hier mit hoher Wahrscheinlichkeit das tatsächliche Vorliegen einer portalen Hypertension widerspiegeln. Gleichzeitig ist der NPW bei niedriger Spezifität und hoher Prävalenz eingeschränkt (40 %), da negative Ergebnisse oft falsch-negativ sind. Hinsichtlich der „Rule-Out“-Kriterien zeigt sich, dass ein hoher PPW (84 %) auch bei sehr niedriger Sensitivität (6 %) möglich ist, wenn die Spezifität entsprechend hoch ist (93

%). Dies führt jedoch simultan zu einer hohen Rate falsch-negativer Ergebnisse. Der Großteil der tatsächlich Betroffenen wird hier demnach nicht detektiert.

In den Werten dieser Patient:innenkohorte fiel auf, dass bei Patient:innen mit niedrigem PSG der ZVD im Vergleich zu Patient:innen mit hohem PSG signifikant erhöht war. Eine ausschlaggebende Neuerung in dieser Arbeit ist daher die Hinzunahme eines Indikators für den ZVD. Zu diesem Zweck ergänzten wir in einem weiteren Schritt den Durchmesser der VCI als Schätzmarker für den ZVD. Soweit bekannt, ist dieser als weiterer Parameter zur Beeinflussung des PSG in noch keinem bis jetzt vorliegenden Scoring-System berücksichtigt worden. Insgesamt konnte durch die Ergänzung dieses Surrogatmarkers für den ZVD eine leichte Verbesserung der Spezifität mit höheren AUC-Werten erzielt werden.

Es existieren neben den hier untersuchten Scoring-Systemen weitere bildgebungsbasierte Diagnostik-Methoden und Scores, welche in den letzten Jahren zur nicht-invasiven Schätzung der CSPH untersucht wurden (82, 83). Aufgrund ihres gesamten Studiendesigns und ihrer Methodik stellen sich jedoch viele Ansätze als zu komplex dar, um im klinischen Alltag zu bestehen, weshalb diese in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurden. Fortgeschrittene Techniken wie 4D-Flow-MRT und Relaxometrie zeigen ein gutes Potenzial, es stehen hierbei jedoch die klinischen Validierungen noch aus (82, 83). Selbiges gilt für die vielversprechende quantitative Beurteilung der Leberoberflächen-Nodularität (LSN) (84). Zudem erfordern die genannten Methoden zusätzliche Softwarelösungen sowie gesonderte Fachkenntnisse und sind somit zum aktuellen Zeitpunkt noch Gegenstand der Forschung.

## 5.1 Diskussion der Datenerfassung, des Studiendesigns & der Methodik

Score 1 nach Iranmanesh et al. ist ein auf Schnittbildgebung basierender Score in welchem das Verhältnis von Leber- und Milzvolumen und das Vorhandensein von perihepatischem Aszites als Parameter zur Detektion von HVPG-Werten  $> 10$  mmHg genutzt werden (10). Der zweite Score, der „PH-Score“ nach Kihira et al. nutzt die Anzahl der Varizenlokalisationen, das Volumen des Aszites sowie die Milzgröße, um das Vorhandensein von portaler Hypertension und CSPH vorherzusagen (9). Der dritte bildgebende Score nach Heo et al. nutzt zur Detektion einer CSPH das Vorhandensein gastroösophagealer Varizen, portosystemischer Shunts sowie Aszites. Außerdem wird im CT die Milz hinsichtlich des Vorliegens einer Splenomegalie untersucht (11). Auf eine genaue Erfassung und Kalkulation der Scoringssysteme sei an dieser Stelle auf den „Material und Methoden“-Teil dieser Dissertation verwiesen.

Die analysierten laborbasierten Scoring-Systeme in der Diagnose der portalen Hypertension wiesen erwartungsgemäß schlechte Ergebnisse auf. Sie ergaben insgesamt eine mangelhafte Leistung mit einer AUC von 0,57 für Score 4, 0,56 für Score 5 und 0,56 für Score 6. Diese Ergebnisse liegen vor allem in der Entwicklung dieser Scoring-Systeme zu einem anderen Zweck begründet. Der MELD-Score (Score 4) wurde ursprünglich entwickelt, um das Überleben von Patient:innen vorherzusagen, die sich einer TIPS-Implantation unterziehen (85). Er bewertet Kreatinin, Bilirubin und den INR und fokussiert sich somit mehr auf die Funktionswerte der Leber, als auf die portale Hypertension. Der Fibrosis-4-Index (Score 5) sowie auch der APRI (Score 6) integrieren in ihren Modellen ebenfalls Leberfunktionswerte. Damit sind auch diese Scoring-Systeme zur Bewertung der Leberfunktion im Rahmen der Leberzirrhose, weniger aber zur Beurteilung der portalen Hypertension geeignet, was die insgesamt schlechten Ergebnisse dieser Scores erklären könnte. Aktuell liegen keine Labormarker vor, um dezidiert eine portale Hypertension vorherzusagen, weswegen der Fokus in dieser Studie vor allem auf den bildgebungsbasierten Scores lag.

## 5.2 Vergleich der verschiedenen Scores und Patient:innenpopulationen

Der untersuchte Score 1 beruht auf einer Ursprungsarbeit von Iranmanesh et al., in welcher Patient:innen mit HCC analysiert wurden, die durch Leberresektion oder -transplantation behandelt wurden (10). Bei einer solchen Therapie wird vor dem Eingriff eine invasive, transjuguläre HVPG-Messung durchgeführt, um Patient:innen mit klinisch signifikanter portaler Hypertension (HVPG > 10 mmHg) zu detektieren. Bei einer CSPH steigt das Risiko perioperativer Morbidität und Mortalität an, weshalb die vorige Druckmessung von entscheidender Bedeutung ist (10). Die Überlegung bei Entwicklung des Scores war es, ein diagnostisches Modell zu finden, welches unter Verwendung bildgebender Surrogatparameter eine adäquate Alternative zu diesem invasiven Eingriff darstellen kann (10).

Zu diesem Zweck wurden die präoperativen CT-Daten von 75 Patient:innen mit einem medianen Durchschnittsalter von  $61 \pm 9$  Jahren untersucht und mit den HVPG-Werten der Patient:innen verglichen (10). Die Geschlechterverteilung in dieser Studie betrug Männer zu Frauen 4 : 1. Hauptursachen für die bestehende Lebererkrankung stellten bei Iranmanesh et al. Alkohol und eine Hepatitis-C-Infektion dar (10). Die HVPG-Messung wurde unter leichter Sedierung mit 1 bis 2 mg Midazolam, kombiniert mit 25 µg Fentanyl und unter lokaler Anästhesie durchgeführt (10). Die gemessenen HVPG-Werte betrugen im Durchschnitt  $11 \pm 6$  mmHg, wobei die transplantierte Gruppe ( $n = 39$ ) mit  $15 \pm 4$  mmHg im Median höhere Werte aufwies als die Gruppe mit Resektionen ( $n = 36$ ), die einen Durchschnitt von  $6 \pm 3$  mmHg aufwies (10). Die CT-Daten wurden von zwei unabhängigen, zuvor geschulten Untersuchern analysiert. Dabei wurden die Volumina von Leber und Milz einzeln manuell erfasst und das Verhältnis von Milz- zu Lebervolumen berechnet sowie das Vorhandensein von Aszites beurteilt (10).

Zwischen den invasiv gemessenen HVPG-Werten und den ausgewerteten CTs lagen im Schnitt  $33 \pm 91$  Tage (10). Kritisch könnte hier die Länge des Zeitraums zwischen den unterschiedlichen Bewertungen des Drucks zu werten sein, da die Vergleichbarkeit der Werte so infrage gestellt werden kann. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Verhältnis von Leber- und Milzvolumen und dem invasiv gemessenen HVPG, sowie zwischen dem Vorhandensein von perihepatischem Aszites und dem HVPG-Wert (10). Diese beiden Parameter wurden schließlich in das Modell zur Vorhersage von HVPG-Werten > 10 mmHg integriert, da eine Kombination der beiden mit einem AUC-Wert von 0,911 die besten Ergebnisse zeigte (10).

Das Vorhandensein von Varizen und Splenomegalie zeigte ebenfalls eine Korrelation mit dem HVPG. Aufgrund hoher Inter-Observer-Variabilität, welche bereits innerhalb der Ursprungsstudie auffiel, wurden diese Parameter jedoch aus dem Modell ausgeschlossen (10).

Die Inter-Observer-Übereinstimmung bei den verwendeten Parametern Milzvolumen, Lebervolumen, Verhältnis von Leber- zu Milzvolumen und kranio-kaudalem Milzdurchmesser erwies sich als sehr hoch ( $ICC > 0,9$ ). Auch bei Beurteilung des Aszites zeigte sich eine gute Inter-Observer-Übereinstimmung mit Kappa-Werten von  $> 0,9$  (10). Den Aszites als Indikator für eine CSPH zu nutzen liegt nahe, da er bei der Hälfte der Patient:innen mit Leberzirrhose innerhalb von zehn Jahren auftritt und somit insgesamt ein häufiges Symptom von Lebererkrankungen darstellt (42). Aus welchem Grund Iranmanesh et al. gerade das Volumenverhältnis von Leber und Milz als Marker für die portale Hypertension wählen bleibt von den Autor:innen ungeklärt. Eine Hypothese könnte sein, dass es zu einer Veränderung des Verhältnisses kommt, da es bei fortgeschrittener Lebererkrankung aufgrund der gestörten Leberfunktion zu einer Abnahme des Lebervolumens kommt. Gleichzeitig nimmt das Volumen der Milz aufgrund der portalen Hypertension und der damit einhergehenden Blutstauung zu (86). Letztlich wird auf diesen Aspekt in der Originalarbeit der Autor:innen nicht eingegangen.

In der von Iranmanesh et al. durchgeführten Studie wurden die Ergebnisse des Modells einer internen Validierung unterzogen. Diese wurde an einer Kohorte von 70 nicht-chirurgischen Patient:innen mit verschiedenen Zirrhosegraden durchgeführt (10). Der Zeitraum zwischen den HVPG-Messungen und den CT-Aufnahmen betrug in dieser Kohorte  $19,6 \pm 26,4$  Tage. Die durchschnittlichen HVPG-Werte lagen bei  $14,6 \pm 6,6$  mmHg und waren somit etwas höher als in der ursprünglichen Kohorte. Nur 24 der Patient:innen wiesen eine HCC-Diagnose auf, was damit eine deutliche Unterscheidung zur Trainingskohorte darstellt. Der AUC betrug bei der Validierungskohorte 0,82 und zeigte somit zwar etwas weniger gute, aber immer noch recht präzise Vorhersagewerte (10).

Kihira et al. führten innerhalb ihrer Studie zum PH-Score zusätzlich eine externe Validierung des Modells nach Iranmanesh et al. durch und kamen innerhalb ihrer Kohorte von 50 Patient:innen auf einen etwas geringeren AUC-Wert von 0,77 (9).

Score 2, der so genannte „PH-Score“ wurde 2015 von Kihira et al. entwickelt, um ein möglichst einfaches und schnelles Scoring-System zur Vorhersage der portalen Hypertension bei Patient:innen mit chronischen Lebererkrankungen zu generieren (9). Der Score basiert auf der

visuellen, qualitativen Bewertung mehrerer Surrogatparameter für portale Hypertension innerhalb CT- beziehungsweise MRT-generierter Schnittbilder (9).

Untersucht wurde eine Kohorte von 143 Patient:innen, die innerhalb von 90 Tagen vor oder nach einer invasiven HVPG-Messung ein kontrastverstärktes CT oder MRT erhielten (9). Im Durchschnitt wiesen die Patient:innen einen HVPG von  $13,1 \pm 2,0$  mmHg auf. Eine portale Hypertension wiesen 121, also 84,5 % der Patient:innen auf. Bei 89 Patient:innen, demnach 62,2 %, lag eine klinisch signifikante portale Hypertension vor. Der männliche Anteil der Patient:innen betrug 62,24 % (n = 89), während 37,76 % (n = 54) der Kohorte weiblich war. Der Altersdurchschnitt betrug 56 Jahre bei einer Range von 31-81 Jahren (9). Ursächlich für die vorliegende Lebererkrankung waren in absteigender Häufigkeit chronische HCV-Infektion, Alkohol, metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis, HBV, Autoimmunhepatitis und kryptogene Zirrhose (9). Die HVPG-Messungen wurden während einer transjugulären Biopsie (n = 97) oder im Zuge einer TIPS-Implantation durchgeführt (n = 46). Die Messung erfolgte in allen Fällen invasiv transjugulär rechtsseitig mittels Ballonkatheter (9). Errechnet wurde der finale HVPG-Wert aus der Differenz zwischen dem mittleren blockierten und dem mittleren freien Lebervenenendruck. Unter welcher Art der Narkose die HVPG-Messungen jeweils durchgeführt wurden, bleibt von den Autor:innen ungeklärt. Wenn davon ausgegangen wird, dass die TIPS-Implantation wie in der hier vorliegenden Studie unter Allgemeinanästhesie vorgenommen wurde, könnte dies einen Einfluss auf den gemessenen Druck haben. Somit wäre die Vergleichbarkeit zu den Werten, welche im Rahmen der Biopsie ermittelt wurden, eingeschränkt. Dies setzt wiederum voraus, dass die Biopsie nicht unter Vollnarkose durchgeführt wurde. Da die Autor:innen auf die jeweils verwendeten Arten der Narkose nicht eingehen, lassen sich diesbezüglich nur Mutmaßungen anstellen.

Die Bildgebung erfolgte entweder mittels kontrastmittelverstärkter CT (n = 94) oder abdominaler MRT (n = 49) (9). Die Auswertung wurde von zwei unabhängigen Beobachtern anhand von drei Parametern durchgeführt, welche in Summe dem zusammengesetzten PH-Score entsprechen: Die Anzahl der varikösen Stellen, das Volumen des Aszites sowie die maximale kraniokaudale Ausdehnung der Milz. Allen drei Variablen wurden dabei Werte von 0-3 zugeordnet, sodass jede/r Patient:in insgesamt maximal 9 Punkte erhielt (9).

Zudem wurde ein Vergleich mit der von Iranmanesh et al. entwickelten Formel und somit auch gleichzeitig eine externe Validierung für dieses Scoring-System durchgeführt. Zu diesem Zweck haben zwei Beobachter Leber- und Milzvolumina manuell segmentiert und es wurde die Inter-Observer-Variabilität in 50 Fällen bewertet. Das Verhältnis von Leber- und Milzvolumen wurde berechnet und mit dem Vorhandensein von perihepatischem Aszites in die

Formel von Iranmanesh et al. integriert. Die Inter-Observer-Übereinstimmung zwischen den Beobachtern bei Messung der Leber- und Milzvolumina erwies sich als nahezu perfekt (ICC 0,9-1). Die Inter-Observer-Übereinstimmung für den gesamten PH-Score zeigte gute Werte (Kappa 0,7). Im Ergebnis zeigte der zusammengesetzte PH-Score eine signifikante Korrelation mit dem HVPG ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ). Der AUC für die Erkennung von HVPG-Werten  $\geq 5$  mmHg betrug 0,78 für den ersten, bzw. 0,76 für den zweiten Beobachter. Für die Erkennung einer CSPH betrug der AUC 0,83, bzw. 0,81 (9).

In der Studie von Kihira et al. zeigt der PH-Score eine signifikant höhere Genauigkeit für die Detektion einer CSPH als der von Iranmanesh et al. entwickelte Score, welcher in der externen Validierung auf einen trotz dessen immer noch recht guten AUC-Wert von 0,77 kommt (9). In der Studie wurden sowohl CT-, als auch MRT-Datensätze verwendet (9). Inwiefern die Aussagekraft von CT- und MRT-Daten sich in Bezug auf die Bewertung des Scores unterscheidet, bleibt von den Autor:innen ungeklärt.

Insgesamt stellt der PH-Score einen schnellen, einfachen Score dar, der ohne zusätzliche Software für die Messung von Leber- und Milzvolumina auskommt. Es fehlt jedoch an einer Validierungskohorte, was die Aussagekraft des Scores einschränkt. Kritisch zu bewerten ist auch, dass die Studie nur wenige Patient:innen ohne portale Hypertension ( $n = 22$ ) einschließt. Diese Tatsache könnte zu statistischen Fehlern bei der Vorhersage der portalen Hypertension im Bereich 5-10 mmHg führen. Eine höhere Anzahl an Patient:innen ohne portale Hypertension zu generieren stellt sich jedoch in einer Kohorte von Patient:innen mit chronischer Lebererkrankung als schwierig dar. Ein weiterer zu beleuchtender Kritikpunkt ist die Dauer zwischen invasiver Erhebung des HVPG und der bildgebenden Bewertung. Innerhalb von 90 Tagen besteht die Möglichkeit von Änderungen der Drücke, was die Aussagekraft der Bewertung einschränkt. Der PH-Score stellt zudem ein semiquantitatives Modell dar, was von der Bewertung der jeweiligen Beobachter:innen abhängig ist. Die mangelnde, beziehungsweise unzureichende Quantifizierbarkeit mit subjektiver Komponente kann ebenfalls als mögliche Einschränkung angesehen werden.

In Zukunft könnten KI-basierte automatische Schätzungen von Varizen und Aszites in das Modell integriert werden, sodass eine vollständige Quantifizierung möglich wäre. Dies könnte die Leistung der Scores weiter erhöhen und eine Objektivierung ermöglichen. Auch der Aufwand könnte so minimiert werden, was für den klinischen Alltag von hoher Relevanz wäre. Für die Detektion von CSPH anhand der Bewertung von Milz und Leber liegen bereits entwickelte Algorithmen vor, wie beispielsweise die tiefen konvolutionalen neuronalen Netzwerke nach Liu et al., welche vielversprechende Ergebnisse zeigen (87). Auch das nach

Huang et al. entwickelte machine-learning-basierte Modell zur Detektion von Varizen bei kompensierter Leberzirrhose erscheint aussichtsreich (88). Dieses ist auf der Grundlage von Lebersteifigkeit, Thrombozytenzahl und Gesamtbilirubin entwickelt und zeigt sich als effizientes Modell zum Ausschluss gastroösophagealer Varizen (88). Auf schnittbildgebenden Verfahren basierende Algorithmen zur Detektion von Varizen oder Aszites liegen nach aktuellem Kenntnisstand bisher nicht vor und können somit als Gegenstand weiterer Forschungsarbeit betrachtet werden.

Neben dem diagnostischen Wert des PH-Scores im Rahmen der Detektion einer portalen Hypertension ist dieser im klinischen Alltag zum aktuellen Zeitpunkt auch in prognostischer Hinsicht von Relevanz. Müller et al. zeigten in einer Studie, dass die Beurteilung von CSPH anhand der Daten des PH-Scores einen unabhängigen prognostischen Faktor bei Patient:innen mit HCC und Immuntherapie darstellt (89). Der Score könnte damit als zusätzliches bildgebendes Instrument zur Identifizierung von Hochrisikopatient:innen mit ungünstiger Prognose dienen und gegebenenfalls Therapieentscheidungen beeinflussen (89).

Score 3 nach Heo et al. wurde entwickelt, um die Leistungsfähigkeit etablierter CT-Merkmale, die mit portaler Hypertension in Verbindung gebracht werden, zur Diagnose von CSPH bei Patient:innen mit chronischer Lebererkrankung zu untersuchen (11).

In diese retrospektive Studie wurde eine Kohorte von 235 Patient:innen, die in einem Zeitraum zwischen Januar 2001 und Dezember 2019 in zwei tertiären Einrichtungen in Korea behandelt wurden, eingeschlossen (11). Durch den retrospektiven Charakter der Studie kann eine Selektionsverzerrung innerhalb der untersuchten Kohorte nicht ausgeschlossen werden. Das Durchschnittsalter der Patient:innen betrug  $53,2 \pm 13,0$  Jahre, wobei 155 männliche und 80 weibliche Patient:innen untersucht wurden (11). Der zeitliche Abstand zwischen der durchgeführten kontrastmittelverstärkten CT-Untersuchung und der invasiven HVPG-Messung betrug maximal 90 Tage. Auch in dieser Studie bleibt der zeitliche Abstand zwischen invasiver HVPG-Messung und CT-Bewertung kritisch zu bewerten. Inwiefern Druckschwankungen in dieser Zeit möglich sind, bleibt von den Autor:innen ungeklärt.

46,8 % der Patient:innen ( $n = 110$ ) wiesen eine CSPH mit einem HVPG  $\geq 10$  mmHg auf. Bei 45 der Patient:innen lag der gemessene HVPG zwischen 5 und 10 mmHg und 80 Patient:innen zeigten mit einem HVPG  $\leq 5$  mmHg keine portale Hypertension (11). Der HVPG wurde als Referenzstandard für den portalen Venendruck genutzt und mittels Ballonkatheter gemessen. Verglichen wurden die Werte mit den folgenden Variablen der Schnittbilder: Dem Vorhandensein gastroösophagealer Varizen, SPSS sowie Aszites (11). Einen weiteren auf Bildgebung basierenden Indikator stellt das Vorhandensein von Splenomegalie dar. Diese wurde mit drei verschiedenen Methoden erfasst: dem personalisierten und dem festen Volumenkriterium, die beide auf dem durch einen Deep-Learning-Algorithmus gemessenen Milzvolumen basieren, sowie als dritte Methode dem manuell gemessenen Milzdurchmesser (11).

Die diagnostische Leistung dieser Befunde zur Erkennung von CSPH wurde einzeln und in Kombination bewertet. Die Bilddaten wurden von zwei Radiologen ausgewertet, die bezüglich der klinischen Befunde verblindet waren. Die Inter-Observer-Übereinstimmung erwies sich in Bezug auf alle Messungen als sehr gut (11). Die Diagnose von CSPH anhand der einzelnen CT-Befunde zeigte eine hohe Spezifität (93,6-96,8 %), aber eine geringe Sensitivität (44,5-78,2 %) (11).

Die Autor:innen der Studie entwickelten zusammengesetzte Kriterien zur Diagnose der CSPH, um die Aussagekraft zu steigern. „Kriterium B“ kombiniert das Vorhandensein von Splenomegalie und mindestens einem weiteren CT-Merkmal und zeigte Spezifitäten von 94,4-

97,6 % (11). Anhand dieses Kriteriums kann daher sehr genau eine „Rule-in“-Diagnose gestellt, also eine CSPH bestätigt werden. Als sehr gutes „Rule-out“-Kriterium erwies sich „Kriterium C“, welches die Möglichkeit einer CSPH bei Vorhandensein von einem beliebigen CT-Merkmal offenlässt. Dieses zeigte eine sehr hohe Sensitivität (94,5-98,2 %) (11). Das Fehlen des Kriteriums C ermöglicht somit mit hoher Genauigkeit den Ausschluss einer CSPH. CT-basierte kombinierte Diagnosekriterien erscheinen demnach vielversprechend in der Diagnose der CSPH. Externe Validierungen sind für diese Studie jedoch noch nicht vorhanden, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

### 5.3 Vergleich der eigenen Studienergebnisse mit den Originalpublikationen

In dieser retrospektiven Studie wurden 314 Patient:innen analysiert. Die Größe der Kohorte ist verglichen mit den zuvor genannten Studien ein positiver Faktor zur Anwendung der Ergebnisse, da sie auf einer größeren Datengrundlage fußt. Von den untersuchten Patient:innen waren 246 (86,5 %) männlich und 68 (13,5 %) weiblich. Der prozentual geringe Frauenanteil in der Kohorte könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse in Bezug auf das Geschlecht führen. Ob eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Frauen möglich ist, sollte in weiteren Studien mit ausgewogeneren Geschlechterverhältnissen validiert werden. Im Vergleich zu den Originalpublikationen stellt sich die Verteilung von Männern und Frauen jedoch ähnlich verzerrt dar, wodurch die Vergleichbarkeit mit diesen Ergebnissen repräsentativ erscheint. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der TIPS-Behandlung betrug 58 Jahre (IQR 51 – 67 Jahre). Das entspricht in etwa auch dem Altersdurchschnitt der vorigen Studien (Iranmanesh et al.:  $61 \pm 9,2$  Jahre (10), Kihira et al.: durchschnittlich 56 Jahre bei einer Range von 31-81 Jahren (9), Heo et al.:  $53,2 \pm 13$  Jahre (11)) und ist somit gut vergleichbar. Der Ursprung der bestehenden Lebererkrankung der Patient:innen war mit absteigender Häufigkeit Alkohol ( $n = 210$ ), andere ( $n = 57$ ), HCV ( $n = 18$ ), HBV ( $n = 17$ ) und die metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis ( $n = 12$ ). Bei Score 1 sind die häufigsten Ursachen der Lebererkrankung Alkohol sowie HCV-Infektionen (10). In der ursprünglichen Kohorte von Score 2 liegen die zwei häufigsten Ursachen ebenfalls in der chronischen HCV-Infektion und chronischem Alkoholabusus begründet (9). Die Haupt-Ätiologien bei Score 3 beinhalten in absteigender Häufigkeit die HBV-Infektion, andere Gründe und chronischen Alkoholabusus (11). Es zeigen sich also leichte Unterschiede in den Ätiologien der Kohorten, insgesamt sind die Ursachen für die bestehende Lebererkrankung jedoch ähnlich und vergleichbar.

In dieser Studie wurden die CT-Daten mit dem direkt gemessenen PSG vor TIPS-Anlage verglichen. Der mediane PSG vor TIPS lag bei  $16 \pm 5,3$  mmHg. Damit zeigten sich in dieser Kohorte durchschnittlich höhere Werte als in denjenigen der vorangegangenen Studien (Iranmanesh et al.: medianer HVPG:  $11 \pm 6$  mmHg (10), Kihira et al.:  $13 \pm 2$  mmHg (9), Heo et al.: keine Durchschnittsdaten vorliegend, 46,8 % der Patient:innen mit CSPH, 53,2 % ohne, davon 64 % ohne portale Hypertension und 36 % mit präklinischer portaler Hypertension (11)). Die höheren Durchschnittswerte in dieser Studie begründen sich in der Tatsache, dass ausschließlich Patient:innen analysiert wurden, die deutliche klinische Anzeichen einer CSPH aufwiesen. Von den 314 Patient:innen wiesen lediglich 45 einen PSG von  $\leq 10$  mmHg auf. Dies könnte aufgrund der ungleichen Gruppengrößen zu einer Verzerrung der Ergebnisse

führen. In den Studien nach Iranmanesh et al., Kihira et al. und Heo et al. erfolgte der Vergleich der Bilddaten nicht mit dem direkt gemessenen PSG, sondern mit dem indirekt gemessenen HVPG (9-11). Diese Untersuchung kann unter leichter Sedierung in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Die TIPS-Anlage, bei welcher der PSG direkt gemessen wird, hingegen erfolgte in unserer Kohorte unter Allgemeinanästhesie. Im Zustand einer Vollnarkose kann es zu Druckabweichungen kommen, was zu einer Diskrepanz innerhalb der Vergleichswerte führen könnte.

Die schnittbildbasierten Scores 1 und 2 zeigten in dieser Studie bezüglich der nicht-invasiven Klassifizierung von Patient:innen mit erhöhtem portosystemischen Druckgradienten entsprechend der in den Originalpublikationen vorgeschlagenen Grenzwerten eine gute Sensitivität (89 %, bzw. 87 %). Die Spezifität stellte sich jedoch mit 33%, bzw. 27% als gering bis sehr gering dar. Die AUC für Score 1 betrug 0,65 und für Score 2 0,62. Score 3, welcher ebenfalls auf Grundlage von Schnittbilddaten basiert, wird in der Bewertung in „Rule-In“- und „Rule-Out“-Kriterien unterteilt. Die „Rule-In“-Kriterien zeigten eine Sensitivität von 99 %, eine Spezifität von 4% und eine AUC von 0,52. Der PPW lag hier bei 86 %, während der NPW 40 % betrug. Die „Rule-Out“-Kriterien dienen dem Ausschluss einer CSPH und wiesen eine geringe Sensitivität von 6 %, bei einer dafür hohen Spezifität von 93 % auf. Die AUC lag hier bei 0,50. Der PPW für die „Rule-Out“-Kriterien betrug 84 %, während der NPW lediglich 14 % betrug. Die Laborwerte ergaben insgesamt eine mangelhafte Leistung mit einer AUC von 0,57 für Score 4, 0,56 für Score 5 und 0,56 für Score 6. Im direkten Vergleich der AUCs der verschiedenen Bewertungssysteme zeigte der DeLong-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den AUC-Werten von Score 1 und Score 3 („Rule-In“) ( $p < 0,01$ ). Auch zwischen Score 2 und Score 3 („Rule-In“) ( $p = 0,02$ ) sowie Score 2 und Score 3 („Rule-Out“) ( $p = 0,03$ ) zeigte sich ein signifikanter Unterschied.

Insgesamt fallen die Ergebnisse der Scoring-Systeme in dieser Studie schlechter aus. Ein Grund hierfür könnte die Größe der Kohorte darstellen, welche die Validierung präziser ausfallen lässt. Auch wurde in dieser Studie der PSG direkt gemessen, nicht wie in den vorigen Studien der HVPG, welcher einen indirekten Messindikator für den PSG darstellt. Diese Unterschiede in der Messung können die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beeinflussen. Zudem kommt die Tatsache, dass der PSG in dieser Studie im Zuge der TIPS-Anlage in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde. Während der Anästhesie werden Medikamente verabreicht, die die kardiovaskuläre Funktion beeinflussen (90). Hierzu gehört die Verringerung des venösen Rückstroms ebenso wie negativ inotrope Mechanismen und die Auswirkungen der positiven Druckbeatmung (90). Zur Berechnung des PSG wird der Druck im rechten Vorhof genutzt, um den zentralvenösen Druck zu schätzen. Aufgrund der Änderungen

der Hämodynamik durch die Allgemeinanästhesie, ist somit eine mögliche Verfälschung der Werte denkbar. In einer Studie nach Ushinsky et al. von 2023 zum Einfluss der Allgemeinanästhesie auf den Druck im rechten Vorhof bei TIPS-Anlage zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Werte unter Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Messung unter Sedierung (91). Die Erhöhung des Drucks im rechten Vorhof kann somit zu einer Verfälschung des PSG mit konsekutiver Unterbewertung des tatsächlichen Gradienten führen (91). Als Kritik in den Ursprungsstudien der Scores ist die große Zeitspanne von bis zu 90 Tagen zwischen Erhebung der HVPG-Werte und Durchführung der zu vergleichenden Bildgebung aufzuführen. In dieser Studie betrug der mediane zeitliche Abstand zwischen den beiden Erhebungen  $39 \pm 32$  Tage, was eine geringere, aber weiterhin relativ große Zeitspanne darstellt.

#### **5.4 Ergänzung der Scores durch den zentralen Venendruck**

Im zweiten Schritt fiel bei der Datenerhebung auf, dass Patient:innen der Kohorte mit niedrigem PSG durchschnittlich einen hohen ZVD aufwiesen. Dies führte zu der Erkenntnis, dass der ZVD, welcher eine der beiden Variablen des portosystemischen Gradienten darstellt, in den Scoring-Systemen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Rolle spielt. Die bisherigen Scoring-Systeme konzentrieren sich lediglich auf die portalvenösen Zeichen eines erhöhten PSG. Unsere Hypothese war es, dass ein geeigneter Schätzmarker für den ZVD zu einer höheren Präzision der bildgebenden Scoring-Systeme beitragen könnte.

Der ZVD stellt einen statischen Indikator für die kardiale Vorlast dar (92). Er gibt außerdem Informationen über die Funktionsfähigkeit des rechten Ventrikels (93). Beispielsweise eine rechtsseitige Herzinsuffizienz kann somit verantwortlich für einen erhöhten ZVD sein. Im Rahmen dieser Studie wurde nicht auf die Gründe für den erhöhten ZVD eingegangen.

Als bildgebender Surrogat-Parameter für den ZVD wurde der größte Durchmesser der VCI unmittelbar vor dem rechten Vorhof genutzt.

Aufgrund des komplexeren Studienaufbaus von Score 3 mit Einteilung in „Rule-In“- und „Rule-Out“-Kriterien wurde dieses Scoring-System nicht um den Parameter des ZVD erweitert. Ein Hinzuziehen dieses Scores hätte aufgrund der hier vorliegenden Bewertung von Sensitivität und Spezifität in zwei verschiedenen Kategorien möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt.

Die AUCs der bildgebenden Scores 1 und 2 konnten durch das Hinzunehmen des VCI-Durchmessers von 0,65, bzw. 0,62 auf je 0,74 verbessert werden. Die Sensitivität der Scores

blieb hoch, während die Spezifität von 33 % auf 47%, bzw. von 27 % auf 40 % gesteigert werden konnte. Es zeigte sich zudem, dass der VCI-Durchmesser als signifikanter diagnostischer Faktor für die PSG-Schätzung in unserer Kohorte erhalten blieb. Ob der Durchmesser der VCI der bestmöglich geeignete bildgebende Parameter zur Bewertung des ZVD ist, bleibt jedoch unklar. Bei Ultraschalluntersuchungen beispielsweise gibt es je nach Patient:innenpositionierung Unterschiede des Durchmessers der unteren Hohlvene: Wenn ein/e Patient:in beispielsweise von rechts lateral nach links lateral umgelagert wird, kann es zu einem signifikanten Abfall des Durchmessers von 22 auf 7 mm kommen (13). Außerdem gilt es zu beachten, dass der Durchmesser einer zyklischen Änderung unterliegt. Diese basiert auf den Veränderungen bei Inspiration beziehungsweise Expiration sowie auf der ventrikulären Systole und Diastole (13). Diese Parameter spielen bei der Bewertung des VCI-Durchmessers als Schätzmarker für den ZVD eine Rolle. Ob andere bildgebende Parameter möglicherweise besser geeignet sind, den ZVD zu bewerten, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Auch der ZVD selbst ist zudem als Variable kritisch zu hinterfragen, da er von verschiedenen Faktoren abhängt und beispielsweise durch die Anästhesie im Zuge der TIPS-Implantation beeinflusst werden kann (91). In den letzten Jahren etabliert sich der ZVD jedoch zunehmend als prognostischer Faktor für Patient:innen mit Lebererkrankungen und sollte in zukünftigen Arbeiten berücksichtigt werden (94).

Eine der großen Stärken dieser Studie liegt in der nach unserem Kenntnisstand erstmaligen Berücksichtigung des ZVD bei der Entwicklung von bildgebenden Scoring-Systemen zur Detektion einer portalen Hypertension. Hiermit wird so nun auch die zweite Säule des PSG bedacht, welcher sich aus der Differenz zwischen Pfortaderdruck und zentralem Venendruck zusammensetzt. Ein weiterer positiver Aspekt der Studie ist, dass aufgrund des retrospektiven Charakters keine zusätzliche Belastung für die Patient:innen der Kohorte entstand, wie es bei anderen Studiendesigns möglich ist. Zudem lässt sich mangels künstlicher Ausschlusskriterien innerhalb der Kohorte eine gute Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag ableiten. Insgesamt lag innerhalb der Studie ein großes Patient:innenkollektiv mit einer weiten Altersspanne vor, was zu einer guten Verallgemeinerbarkeit führt.

## 5.5 Limitationen

Die aufgezeigte Studie beinhaltet verschiedene Limitationen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Eine der offensichtlichsten Limitationen dieser Studie liegt in ihrem retrospektiven Design. Dies bringt den Nachteil mit sich, dass auf bereits vorhandene Daten zurückgegriffen wird, welche nicht speziell für die Forschungsfrage erhoben wurden. So kommt es zu einer fehlenden Kontrolle über die spezifischen Variablen und zu Verzerrungen. Die Aussagekraft ist damit im Vergleich zu prospektiven Studien verringert. Auch, dass die Daten einer einzigen Klinik entstammen, führt zu einer erschwerten Vergleichbarkeit.

Die Populationsgröße ( $n = 314$ ) stellt eine weitere Limitation dar, da sie lediglich eine moderate Größenordnung erreicht. In Relation zu den verglichenen Ausgangsstudien bewegt sich die Größe der Kohorte jedoch noch im oberen Bereich. Innerhalb der Population ist mit einem Verhältnis von 246 zu 68 zudem ein sehr viel höherer Männeranteil vorliegend. Dies könnte zu einer Verzerrung der Genauigkeit im Hinblick auf weibliche Patientinnen führen und sollte in weiteren Studien überprüft werden. Nichtsdestotrotz muss darauf hingewiesen werden, dass Männer im Vergleich zu Frauen aufgrund verschiedener Faktoren wie beispielsweise einem protektiven Effekt von Östrogenen, aber auch dem durchschnittlich geringeren Alkoholkonsum von Frauen, überproportional häufig von chronischen Lebererkrankungen betroffen sind (95). Im Hinblick auf diese Tatsache stellt diese Geschlechterbias wiederum eine korrektere Realitätswiedergabe dar.

Die Studie wurde zudem an einem tertiären Zentrum für schwere Lebererkrankungen durchgeführt und die Kohorte basiert auf Patient:innen, welche durchweg klare Anzeichen für eine CSPH aufwiesen. Die nur sehr geringe Anzahl an Patient:innen mit einem PSG  $< 10$  mmHg führt somit zu unausgeglichene Gruppen. Gleichwohl spiegelt dies annähernd den klinischen Alltag ohne einschränkenden Ausschluss bestimmter Patient:innengruppen durch definierte Studienparameter wider.

Des Weiteren gilt es zu beachten, dass die Drücke zum Zeitpunkt der TIPS-Implementierung unter Vollnarkose bewertet wurden. Dies kann eine Verzerrung bei der Vergleichbarkeit mit den CT-Daten bedingen, da die hier gemessenen Druckparameter bei Bewusstsein durchgeführt wurden. Auch die Vergleichbarkeit zu den Ursprungsstudien, bei welchen der HVPG indirekt und unter leichter Sedierung gemessen wurde, ist hierdurch beeinflusst.

Einen letzten limitierenden Faktor stellt die fehlende externe Validierung der Einbeziehung des ZVD in die untersuchten Scores dar. In der in unserer Kohorte durchgeführten LASSO-Regression wurde der VCI-Diameter als ZVD-Schätzer jedoch als signifikanter Parameter beibehalten.

Insgesamt sind weitere Validierungen an größeren, multizentrischen Studienkollektiven nötig, sodass diese Arbeit als Grundlage für weitere Studien gesehen werden kann.

## 5.6 Fazit & Ausblick

Im Rahmen chronischer Lebererkrankungen spielt die Entwicklung möglichst präziser nicht-invasiver Diagnostikmethoden zur Detektion portaler Hypertension zum aktuellen Zeitpunkt eine entscheidende Rolle. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine Annäherung an den HVPG über nicht-invasive bildgebende Scoring-Systeme möglich ist und dass der ZVD einen signifikanten Einfluss auf die Präzision solcher Scores hat. Folgestudien können die Rolle des ZVD basierend auf diesen Erkenntnissen weiter evaluieren. Da gerade die Spezifität der Scores jedoch noch relativ schlechte Ergebnisse zeigt, ist die invasive HVPG-Messung zur Detektion der portalen Hypertension zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ersetzbar. Rein auf Laborparametern basierende Scores zeigen in der Diagnostik der portalen Hypertension schlechte Ergebnisse und sind somit weiterhin nur zu ihrem ursprünglichen Zweck von Nutzen (Einschätzung der Lebersynthesefunktion unter Leberzirrhose). Die Schnittbildgebung liefert mit den bisher entwickelten Scores vielversprechende Ansätze und sollte Gegenstand der weiteren Forschung bleiben. Sie birgt gegenüber der HVPG-Messung den immensen Vorteil der Nicht-Invasivität. Im Vergleich zur ultraschallbasierten transienten Elastographie bietet sie den Vorteil der besseren Objektivierbarkeit und der Unabhängigkeit vom Körpermaß der Patient:innen. Die Weiterentwicklung CT- beziehungsweise MRT-basierter Scoring-Systeme birgt somit ein großes Potential und sollte unter Einbeziehung des ZVD weitergehend erforscht werden. Inwiefern der Durchmesser der VCI als Surrogat für den ZVD im Vergleich zu anderen Parametern performt, könnte hierbei weiter evaluiert werden. Hohes Potential kann bei der Weiterentwicklung bildgebender Scoring-Systeme auch im zunehmenden Fortschritt bezüglich KI-basierter Technologien gesehen werden. In Zukunft könnte beispielsweise zu dem von Kihira et al. entwickelten PH-Score eine automatische Schätzung von Varizen und Aszites hinzugefügt werden. Damit könnte der Score vollständig quantifiziert werden, was die Leistung der Scores weiter erhöhen und eine Objektivierung ermöglichen würde. Zudem könnte so der klinische Aufwand signifikant verringert werden, was die klinische Anwendbarkeit der Diagnostikmethoden sehr viel realitätskompatibler gestalten würde. Mittels KI-gestützter Datenauswertung und Scoring-Systemen könnte so in Zukunft eine frühzeitige Erkennung von Patient:innen mit portaler Hypertension möglich werden. Dies würde zu frühstmöglichen individuell angepassten Therapiekonzepten führen, was im besten Fall in einer geringeren Morbidität und auch Mortalität bei Patient:innen mit chronischen Lebererkrankungen resultieren könnte. Diese Tatsache zeigt die Relevanz die modernen radiologischen Möglichkeiten in diesem Feld so weit wie möglich auszuschöpfen, um den Krankheitsverlauf bei Patient:innen mit Leberzirrhose so de-eskalativ wie möglich zu gestalten.

## **6 Zusammenfassung**

### **6.1 Einleitung und Ziele der Arbeit**

Die Diagnostik der portalen Hypertension im Rahmen chronischer Lebererkrankungen erfolgt standardmäßig noch immer durch invasive Bestimmung des HVPG. Die Untersuchung nicht-invasiver Methoden erfolgt durch Testung verschiedener Laborparameter sowie schnittbildgebender Verfahren. Hauptziel dieser Studie war es, verschiedene bereits bestehende schnittbildgebende Scoring-Systeme auf ihre Effektivität zur Detektion eines erhöhten portosystemischen Druckgradienten hin zu überprüfen, sowie mit der Hinzunahme des ZVD einen weiteren Parameter zur Steigerung der Genauigkeit der Scores zu etablieren.

### **6.2 Material und Methoden**

In die Studie eingeschlossen wurden 314 Patient:innen, die zwischen 2010 und 2022 an unserem tertiären Versorgungszentrum einer TIPS-Implantation unterzogen wurden, vorher eine CT-Bildgebung und vollständige Laboruntersuchung erhielten, keine identifizierbaren prä- oder posthepatischen Ursachen für eine portale Hypertension hatten, sowie keine vorige Splenektomie, Lebertransplantation oder TIPS-Anlage erfahren hatten. Die vorhandenen Schnittbildgebungen sowie Laborwerte wurden retrospektiv analysiert. Die Scores, die auf CT-Daten basieren (nach Iranmanesh et al. (Score 1), Kihira et al. (Score 2), Heo et al. (Score 3)) sowie diese, welche auf Laborwerten basieren (MELD (Score 4), FIB-4 (Score 5), APRI (Score 6)), wurden hinsichtlich ihrer Klassifikationsgenauigkeit bewertet. Zudem wurden Unterschiede zwischen den Untergruppen von Patient:innen mit und ohne PSG > 10 mmHg analysiert. In Bezug auf die bildgebenden Scores 1 und 2 wurde darüber hinaus noch die Hinzunahme des ZVD als zusätzlichen Parameter hinsichtlich der Verbesserung der Genauigkeit bewertet.

### **6.3 Ergebnisse**

Der mittlere PSG vor TIPS betrug  $16 \pm 5,3$  mmHg. Von den 314 Patient:innen wiesen 45 einen  $PSG \leq 10$  mmHg auf. Bezüglich der Scoring-Systeme zeigten sowohl Score 1 als auch Score 2 eine hohe Sensitivität (89 %, 87 %), die Spezifität erwies sich jedoch als gering (33 %, 27 %). Die „Rule-In“-Kriterien des Score 3 wiesen ebenfalls eine hohe Sensitivität (99 %) auf, wohingegen die Spezifität mit nur 4 % sehr gering war. Die „Rule-Out“-Kriterien des Score 3

zeigten konsequenterweise genau gegensätzliche Werte mit einer Sensitivität von nur 6 % bei gleichzeitiger Spezifität von 93 %. Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,65 für Score 1, 0,62 für Score 2, 0,52 für Score 3 („Rule-In“) und 0,50 für Score 3 („Rule-Out“). Die Vorhersage mit den Laborwertscores (Score 4-6) war insgesamt gering (AUC 0,57, 0,56 und 0,56). Im Subgruppentest der Patient:innen mit niedrigem PSG war der ZVD im Vergleich zu den Patient:innen mit hohem PSG signifikant erhöht ( $13,0 \pm 6,6$  mmHg vs.  $7,7 \pm 4,0$  mmHg,  $p < 0,01$ ). Durch Hinzunahme des IVC-Durchmessers als Schätzer für den ZVD in die lineare Regression von Score 1 und 2 konnte ein signifikanter Anstieg der AUC auf je 0,74 herbeigeführt werden ( $p = 0,03$ , bzw.  $p < 0,01$ ). Unter Verwendung der Lasso-Regression zeigte sich außerdem, dass der Parameter IVC-Durchmesser als signifikant ausgewählt wurde.

## **6.4 Schlussfolgerung**

Die betrachteten Scores zeigen vielversprechende Ergebnisse in der Beurteilung der portalen Hypertension, können aber insbesondere aufgrund mangelnder Spezifität die konventionelle Diagnostik im Sinne der invasiven HVPG-Messung zum aktuellen Zeitpunkt nicht ersetzen. In der betrachteten Kohorte von TIPS-Patient:innen verbesserte die Hinzunahme des Durchmessers der VCI die Genauigkeit der CT-morphologischen Scores zur Beurteilung eines erhöhten PSG. Schätzer des ZVD sollten daher in Zukunft in Scores zur Vorhersage von HVPG/PSG einbezogen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Williams EJ, Iredale JP. Liver cirrhosis. *Postgrad Med J.* 1998;74(870):193-202.
2. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet.* 2021;398(10308):1359-76.
3. Jothimani D, Rela M, Kamath PS. Liver Cirrhosis and Portal Hypertension: How to Deal with Esophageal Varices? *Med Clin North Am.* 2023;107(3):491-504.
4. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(4):714-26.
5. Grgurevic I, Bokun T, Bozin T, Matic V, Haberle S, Sporea I. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis using ultrasound based elastography. *Med Ultrason.* 2017;19(3):310-7.
6. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(10):573-82.
7. Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20(1):6-14.
8. Rodrigues SG, Delgado MG, Stirnimann G, Berzigotti A, Bosch J. Hepatic Venous Pressure Gradient: Measurement and Pitfalls. *Clin Liver Dis.* 2024;28(3):383-400.
9. Kihira S, Kagen AC, Vasudevan P, Jajamovich GH, Schiano TD, Andrie AF, et al. Non-invasive prediction of portal pressures using CT and MRI in chronic liver disease. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(1):42-9.
10. Iranmanesh P, Vazquez O, Terraz S, Majno P, Spahr L, Poncet A, et al. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014;60(5):969-74.
11. Heo S, Lee SS, Choi SH, Kim DW, Park HJ, Kim SY, et al. CT Rule-in and Rule-out Criteria for Clinically Significant Portal Hypertension in Chronic Liver Disease. *Radiology.* 2023;309(1):e231208.
12. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology.* 2008;134(6):1715-28.
13. Ruge M, Marhefka GD. IVC measurement for the noninvasive evaluation of central venous pressure. *J Echocardiogr.* 2022;20(3):133-43.
14. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749-61.
15. Herold G. *Innere Medizin 2024: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2023.*
16. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(12):759-70.
17. Bacon BR. Leberzirrhose und ihre Komplikationen. *Harrisons Innere Medizin 2020.*

18. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-74.
19. Tonon M, Piano S. Alcohol-related cirrhosis: The most challenging etiology of cirrhosis is more burdensome than ever. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(1):94-6.
20. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology.* 2013;58(3):593-608.
21. Neue Fachbegriffe für Fettlebererkrankungen: Aus NAFLD wird MASLD Deutsche Leberhilfe e.V. 06/26/2024 [Available from: <https://www.leberhilfe.org/neue-fachbegriffe-fuer-fettlebererkrankungen-aus-nafld-wird-masld/>].
22. Kumar M, Sarin SK. Is cirrhosis of the liver reversible? *Indian J Pediatr.* 2007;74(4):393-9.
23. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11567-83.
24. Toosi AE. Liver Fibrosis: Causes and Methods of Assessment, A Review. *Rom J Intern Med.* 2015;53(4):304-14.
25. Bruns T, Trautwein C. Pathogenese und Progression der Leberzirrhose: aktuelle Perspektiven. *Der Gastroenterologe.* 2021;16(3):137-48.
26. Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology.* 2017;23(19):3418.
27. Schepke M, Reichel C, Ziske C, Spengler U, Caselmann WH, Sauerbruch T. [Liver cirrhosis--2: Complications and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(36):978-81; quiz 82-4.
28. Schmid SA, Wiest R, Salzberger B, Klebl F. [Spontaneous bacterial peritonitis]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2012;107(7):548-52.
29. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2016;375(8):767-77.
30. Kim MY, Jeong WK, Baik SK. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2014;20(15):4300-15.
31. Abraldes JG, Araujo IK, Turón F, Berzigotti A. Diagnosing and monitoring cirrhosis: Liver biopsy, hepatic venous pressure gradient and elastography. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(7):488-95.
32. Lindvig K, Krag A, Thiele M. [Early detection of alcohol-related liver disease]. *Ugeskr Laeger.* 2021;183(14).
33. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2877.

34. Tsores A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
35. Toyoda H, Johnson PJ. The ALBI score: From liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. *JHEP Rep.* 2022;4(10):100557.
36. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients.* 2021;13(2).
37. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Future treatments of cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(5):571-81.
38. Berg T, Aehling NF, Bruns T, Welker MW, Weismüller T, Trebicka J, et al. S2k-Leitlinie Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). *Z Gastroenterol.* 2024;62(9):1397-573.
39. Hobolth L, Bendtsen F, Møller S. Indications for portal pressure measurement in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(8-9):887-92.
40. Qi X, Berzigotti A, Cardenas A, Sarin SK. Emerging non-invasive approaches for diagnosis and monitoring of portal hypertension. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(10):708-19.
41. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2109-17.
42. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J.* 2015;45(1):16-26.
43. Sturm L, Rössle M, Schultheiß M. [Complications of liver cirrhosis - pharmaceutical versus interventional therapy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(18):1259-66.
44. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1116-31.
45. Zhang G, Jazwinski Faust A. Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Jama.* 2021;325(11):1118.
46. Zhang C, Thabut D, Kamath PS, Shah VH. Oesophageal varices in cirrhotic patients: from variceal screening to primary prophylaxis of the first oesophageal variceal bleeding. *Liver Int.* 2011;31(1):108-19.
47. Maydeo A, Patil G. How to Approach a Patient With Gastric Varices. *Gastroenterology.* 2022;162(3):689-95.
48. Abby Philips C, Sahney A. Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016;4(3):186-95.

49. Rockey DC. An Update: Portal Hypertensive Gastropathy and Colopathy. *Clin Liver Dis.* 2019;23(4):643-58.
50. Urrunaga NH, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy and colopathy. *Clin Liver Dis.* 2014;18(2):389-406.
51. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *Bmj.* 2020;370:m2687.
52. Campion D, Rizzi F, Bonetto S, Giovo I, Roma M, Saracco GM, et al. Assessment of glomerular filtration rate in patients with cirrhosis: Available tools and perspectives. *Liver Int.* 2022;42(11):2360-76.
53. Sayadi A, Duhaut L, Robert F, Savale L, Coilly A. [Hepatopulmonary syndrome]. *Rev Med Interne.* 2024;45(3):156-65.
54. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis.* 2014;18(2):407-20.
55. Lv Y, Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1914-23.
56. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2021;25(2):393-417.
57. Celsa C, Veneziano M, Di Giorgio FM, Cannova S, Lombardo A, Errigo E, et al. Non-Invasive Diagnostic Tests for Portal Hypertension in Patients with HBV- and HCV-Related Cirrhosis: A Comprehensive Review. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(5).
58. Fraum TJ. CT-based Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension: An Opportunity to Prevent Complications. *Radiology.* 2023;309(1):e232439.
59. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clin Liver Dis.* 2019;23(4):573-87.
60. Groszmann R, Vorobioff JD, Gao H. Measurement of portal pressure: when, how, and why to do it. *Clin Liver Dis.* 2006;10(3):499-512, viii.
61. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1611-24.
62. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet.* 1995;346(8982):1056-9.
63. Laleman W, Vanderschueren E, Van der Merwe S, Chang KJ. The use of endoscopic ultrasound in the diagnosis and management of portal hypertension. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022;60-61:101811.
64. Han SK, Kim MY, Kang SH, Baik SK. Application of ultrasound for the diagnosis of cirrhosis/portal hypertension. *J Med Ultrason (2001).* 2022;49(3):321-31.

65. Mandorfer M, Hernández-Gea V, García-Pagán JC, Reiberger T. Noninvasive Diagnostics for Portal Hypertension: A Comprehensive Review. *Semin Liver Dis.* 2020;40(3):240-55.
66. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, Fortune BE, Simonetto DA, Garcia-Tsao G, et al. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology.* 2024;79(5):1180-211.
67. Kimer N, Wiese S, Mo S, Møller S, Bendtsen F. Advances in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2016;10(8):961-9.
68. Mendizabal M, Cançado GGL, Albillos A. Evolving portal hypertension through Baveno VII recommendations. *Ann Hepatol.* 2024;29(1):101180.
69. Zuckerman MJ, Elhanafi S, Mendoza Ladd A. Endoscopic Treatment of Esophageal Varices. *Clin Liver Dis.* 2022;26(1):21-37.
70. Richter GM, Nöldge G, Brado M, Scharf J, Simon C, Hansmann J, et al. [TIPSS: 10 years of clinical experience]. *Rofo.* 1998;168(4):307-15.
71. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020;73(6):1526-47.
72. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Travis S, Armstrong MJ, Tsochatzis EA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension. *Gut.* 2020;69(7):1173-92.
73. Vizzutti F, Schepis F, Arena U, Fanelli F, Gitto S, Aspite S, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes. *Intern Emerg Med.* 2020;15(1):37-48.
74. Wang C, Huang Y, Liu C, Liu F, Hu X, Kuang X, et al. Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension Using CT- and MRI-based Vascular Model. *Radiology.* 2023;307(2):e221648.
75. Roldán-Alzate A, Reeder SB. Image-based Vascular Modeling for Portal Hypertension Diagnosis. *Radiology.* 2023;307(2):e223163.
76. Romero-Cristóbal M, Clemente-Sánchez A, Ramón E, Téllez L, Canales E, Ortega-Lobete O, et al. CT-derived liver and spleen volume accurately diagnose clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* 2023;5(3):100645.
77. Pitton MB, Weinmann A, Kloeckner R, Mittler J, Ruckes C, Düber C, et al. Transjugular Portosystemic Stent Shunt: Impact of Right Atrial Pressure on Portal Venous Hemodynamics Within the First Week. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022;45(1):102-11.

78. Müller L, Kloeckner R, Mähringer-Kunz A, Stoehr F, Düber C, Arnhold G, et al. Fully automated AI-based splenic segmentation for predicting survival and estimating the risk of hepatic decompensation in TACE patients with HCC. *Eur Radiol.* 2022;32(9):6302-13.
79. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100535.
80. Schreiner AD, Moran WP, Zhang J, Livingston S, Marsden J, Mauldin PD, et al. The Association of Fibrosis-4 Index Scores with Severe Liver Outcomes in Primary Care. *J Gen Intern Med.* 2022;37(13):3266-74.
81. Gür-Altunay D, Yürük-Atasoy P. How Successful Are APRI and FIB-4 Scores in Predicting Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients? *Infect Dis Clin Microbiol.* 2023;5(4):332-40.
82. Kennedy P, Bane O, Hectors SJ, Fischman A, Schiano T, Lewis S, et al. Noninvasive imaging assessment of portal hypertension. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(11):3473-95.
83. Wan S, Liu X, Jiang H, Teng Z, Song B. Noninvasive imaging assessment of portal hypertension: where are we now and where does the future lie? *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(4):343-5.
84. Sartoris R, Rautou PE, Elkrief L, Pollorsi G, Durand F, Valla D, et al. Quantification of Liver Surface Nodularity at CT: Utility for Detection of Portal Hypertension. *Radiology.* 2018;289(3):698-707.
85. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-71.
86. Patel M, Tann M, Liangpunsakul S. CT-scan Based Liver and Spleen Volume Measurement as a Prognostic Indicator for Patients with Cirrhosis. *Am J Med Sci.* 2021;362(3):252-9.
87. Liu Y, Ning Z, Örmeci N, An W, Yu Q, Han K, et al. Deep Convolutional Neural Network-Aided Detection of Portal Hypertension in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(13):2998-3007.e5.
88. Huang Y, Li J, Zheng T, Ji D, Wong YJ, You H, et al. Development and validation of a machine learning-based model for varices screening in compensated cirrhosis (CHESS2001): an international multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2023;97(3):435-44.e2.
89. Müller L, Gairing SJ, Foerster F, Weinmann A, Mittler J, Stoehr F, et al. Portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma and immunotherapy: prognostic relevance of CT-morphologic estimates. *Cancer Imaging.* 2023;23(1):40.
90. DeGasperi A, Corti A, Corso R, Rampoldi A, Roselli E, Mazza E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): the anesthesiological point of view after 150

procedures managed under total intravenous anesthesia. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2009;23(6):341-6.

91. Ushinsky A, Kim D, Darcy M, Kim SK. Impact of General Anesthesia on the Right Atrial Pressure During Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation: A Propensity Score Match Analysis. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2023;46(5):643-8.
92. Xiao W, Liu W, Zhang J, Huang L, Liu Y, Hu J, et al. Early persistent exposure to high CVP is associated with increased mortality and AKI in septic shock: A retrospective study. *Am J Emerg Med*. 2023;74:146-51.
93. Hill B, Smith C. Central venous pressure monitoring in critical care settings. *Br J Nurs*. 2021;30(4):230-6.
94. Bommena S, Mahmud N, Boike JR, Thornburg BG, Kolli KP, Lai JC, et al. The impact of right atrial pressure on outcomes in patients undergoing TIPS, an ALTA group study. *Hepatology*. 2023;77(6):2041-51.
95. Cooper KM, Delk M, Devuni D, Sarkar M. Sex differences in chronic liver disease and benign liver lesions. *JHEP Rep*. 2023;5(11):100870.

## 8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt \_\_\_\_\_, der mir mit seiner fachlichen Expertise, konstruktiver Kritik und wertvollen Anregungen während der Dissertation zur Seite stand. Seine Unterstützung und sein Vertrauen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

\_\_\_\_\_ danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens. Seine Bereitschaft, Zeit und Expertise in die Bewertung dieser Arbeit zu investieren, weiß ich sehr zu schätzen.

\_\_\_\_\_ danke ich für die unermüdliche Betreuung während der Arbeit zu jeglicher Tages- und Nachtzeit. Danke für Deine Unterstützung und Geduld.

\_\_\_\_\_, dem \_\_\_\_\_ ehemaligen, \_\_\_\_\_ sowie \_\_\_\_\_, dem jetzigen Leiter der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, spreche ich meinen aufrichtigen Dank für die großzügige Bereitstellung der räumlichen und technischen Ressourcen zur Durchführung dieser Arbeit aus.

Ein großer Dank gilt zudem meinen Eltern und meinen Schwestern. Danke für alles.

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

